



ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.
Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 7000 экз.

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных
ВАК (редакция — 2011 г).

Журнал включен в следующие индексы цитирования
(импакт-фактор):

- *Science Citation Index Expanded* (SciSearch®),
- *Journal Citation Reports/Science Edition*,
- *Российский индекс научного цитирования*

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

Архив номеров представлен на
www.rosccardio.ru, www.cardio.medi.ru

Правила публикации авторских материалов
в «Российском кардиологическом журнале» —
www.rosccardio.ru, www.cardio.medi.ru/6603.htm

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru, www.cardio.medi.ru/6602.htm

Каталог «Роспечать»:
79210 — для индивидуальных подписчиков,
81196 — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог «Пресса России»:
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций.

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

Перепечатка статей возможна только с письменного
разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы	Advertising department
Леонтьева Е. В.	Leontyeva E. V.
Тел.: +7 (499) 323—53—88, e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru	

Отдел распространения	Distribution department
Гусева А. Е.	Guseva A. E.
Тел.: +7 (499) 324—22—34, e-mail: guseva.silicea@yandex.ru	

Ответственный переводчик	Senior translator
Вихирева О. В.	Vikhireva O. V.
Дизайн, верстка	Design, desktop publishing
Нежинский Ю. В.	Nezhinskiy Yu. V.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology
№ 2 (94) 2012

выходит с 1996 г.
founded in 1996

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Белов Ю. В. (Москва)
Белюсов Ю. Б. (Москва)
Бритов А. Н. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Задонченко В. С. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Орлов В. А. (Москва)
Потешкина Н. Г. (Москва)
Тюлькина Е. Е. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Шевченко Н. М. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
Некрасова Л. И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Таратухин Е. О.

ШЕФ-РЕДАКТОР
Родионова Ю. В.

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Рыжова Е. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Александровский А. А. (Саранск)
Волкова Э. Г. (Челябинск)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Говорин А. В. (Чита)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Искандеров Б. Г. (Пенза)
Либензон Р. Т. (Владивосток)
Минаков Э. В. (Воронеж)
Ревшвили А. Ш. (Москва)
Симоненко В. Б. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тувев А. В. (Пермь)
Хрусталева О. А. (Ярославль)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Ушаков В. Ю. (Саратов)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Коваленко В. М. (Киев, Украина)
Сисакян А. С. (Ереван, Армения)
Адамян К. Г. (Армения)
Бондо Кобулия (Тбилиси, Грузия)
Евгениус Козинкас (Вильнюс, Литва)
В. Габинский (Атланта, США)
Ганс К. Бреддин (Франкфурт, Германия)
В. Рутисхауэр (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Вацлав Чепелак (Пльзень, Чехия)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Издательство:
ООО «Силица-Полиграф»
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

EDITOR-IN-CHIEF
Shlyakhto E. V.

EDITORIAL BOARD
Belov Yu. V. (Moscow)
Belousov Yu. B. (Moscow)
Britov A. N. (Moscow)
Gurevich M. A. (Moscow)
Zadionchenko V. S. (Moscow)
Oganov R. G. (Moscow)
Orlov V. A. (Moscow)
Poteshkina N. G. (Moscow)
Tjul'kina E. E. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Shevchenko N. M. (Moscow)
Shkol'nikova M. A. (Moscow)

SENIOR EDITOR
Nekrasova L. I.

EXECUTIVE EDITOR
Taratukhin E. O.

MANAGING EDITOR
Rodionova Yu. V.

PRINT EDITOR
Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD
Abdullaev A. A. (Mahachkala)
Aleksandrovskiy A. A. (Saransk)
Volkova Je. G. (Cheljabinsk)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Govorin A. V. (Chita)
Dovgalevsky P. Ja. (Saratov)
Iskanderov B. G. (Penza)
Libenzon R. T. (Vladivostok)
Minakov Je. V. (Voronezh)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Simonenko V. B. (Moscow)
Skibickiy V. V. (Krasnodar)
Tuev A. V. (Perm')
Hrustalev O. A. (Jaroslavl')
Shugushev H. H. (Nal'chik)
Ushakov V. Ju. (Saratov)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Kovalenko V. M. (Kiev, Ukraina)
Sisakjan A. S. (Erevan, Armenia)
Adamian K. G. (Armenia)
Bondo Kobulia (Tbilisi, Gruzia)
Evgenius Kosinskas (Vil'njus, Litva)
V. Gabinsky (Atlanta, USA)
Hans K. Breddin (Frankfurt, Germany)
V. Ruthishaur (Zheneva, Switzerland)
Thomir Daskalov (Sofia, Bulgaria)
Vaclav Cepelak (Pl'zen', Czech Republic)

Editorial address:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Publishing house:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Альфонсо Ф., Тиммис А., Пинто Ф. Дж., Амброзио Дж., Эктор К., Кулаковски П., Вардас П., от имени Редакторской рабочей группы ЕОК
Требования национальных кардиологических журналов Европейского Общества Кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов

EDITORIAL

5 Alfonso F., Timmis A., Pinto F. J., Ambrosio G., Ector H., Kulakowski P., Vardas P., on behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force
Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology national cardiovascular journals

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

CLINICAL MEDICINE NEWS

15 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сердюков Д. Ю., Гордиенко А. В., Никифоров В. С., Гуляев Н. И., Резванцев М. В., Стариенко Е. А.
Клинические и ультразвуковые предикторы развития сердечной недостаточности у больных в подостром периоде инфаркта миокарда

16 Serdyukov D. Yu., Gordienko A. V., Nikiforov V. S., Gulyaev N. I., Rezvantsev M. V., Starienko E. A.
Clinical and ultrasound predictors of heart failure development in patients with subacute myocardial infarction

Иванов А. П., Ключкин Д. В., Ростороцкая В. В., Эльгардт И. А.
Динамика состояния больных острым инфарктом миокарда с предшествующей стабильной стенокардией в анамнезе в связи с обструктивным апноэ сна

21 Ivanov A. P., Klyukvin D. V., Rostorotskaya V. V., Elgardt I. A.
Obstructive sleep apnoea syndrome and clinical status of patients with acute myocardial infarction and pre-existing stable angina

Сумин А. Н., Карпович А. В., Барбараш О. Л.
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза

27 Sumin A. N., Karpovich A. V., Barbarash O. L.
Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease: association with the severity of coronary and peripheral artery atherosclerosis

Осипенко А. Н., Акулич Н. В.
Актуальность исследования уровня жирных альдегидов крови при ишемической болезни сердца и атеросклерозе

34 Osipenko A. N., Akulich N. V.
Blood levels of fatty aldehydes in coronary heart disease and atherosclerosis

Олесин А. И., Белова А. В., Смолин З. Ю.
Возможность использования модулированной кинезотерапии у больных осложненной ишемической болезнью сердца

38 Olesin A. I., Belova A. V., Smolin Z. Yu.
Modulated kinesiotherapy in patients with complicated coronary heart diseases

Василец Л. М., Туев А. В., Хлынова О. В., Вустина В. В., Ратанова Е. А.
Роль биомаркеров воспаления в развитии дисфункции синусного узла

43 Vasilets L. M., Tuev A. V., Khlynova O. V., Vustina V. V., Ratanova E. A.
Biomarker role in the development of sinus node dysfunction

Погодина А. В., Долгих В. В., Валявская О. В.
Электрокардиологическая характеристика тилт-индуцированных кардиоингибиторных обмороков у детей и подростков

49 Pogodina A. V., Dolgikh V. V., Valyavskaya O. V.
Electrocardiography patterns of tilt-induced cardioinhibitory syncope in children and adolescent

Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Бояринова М. А., Морoshкина Н. В., Яковлева О. И., Солнцев В. Н., Конради А. О., Шляхто Е. В.
Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ

55 Rotar O. P., Libis R. A., Isaeva E. N., Erina A. M., Shavshin D. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Boyarinova M. A., Moroshkina N. V., Yakovleva O. I., Solntsev V. N., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Metabolic syndrome prevalence in Russian cities

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В.,
Голицын С. П., Бакалов С. А., Сердюк С. Е.
Эндокринные аспекты применения амиодарона
в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения
функциональных расстройств щитовидной железы)

63 Sviridenko N. Yu., Platonova N. M., Molashenko N. V.,
Golitsyn S. P., Bakalov S. A., Serdyuk S. E.
Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical
practice (Follow-up and treatment algorithm for patients
with thyroid dysfunction)

Мамедов М. Н.
Применение препарата магния в кардиологической
практике

72 Mamedov M. N.
Magnesium medication use in cardiology practice

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Анджелик Сладяна
Синдром Бругада: когда сердце перестает биться

75 Andjelic Sladjana
When "Brugada Heart" stops beating

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Киятина М. В., Гордеев И. Г., Самойленко И. В.,
Самойленко В. И.
Сердечная ресинхронизирующая терапия: некоторые
аспекты патофизиологии диссинхронии и изменений
гемодинамики

79 Kiyutina M. V., Gordeev I. G., Samoylenko I. V., Samoylenko V. I.
Cardiac resynchronisation therapy: selected
pathophysiological aspects of dyssynchrony and
hemodynamic disturbances

Яковенко Е. И., Мамедов М. Н.
Влияние метаболических эффектов статинов
на клинические проявления атеросклероза

85 Yakovenko E. I., Mamedov M. N.
Metabolic effects of statins and clinical manifestations
of atherosclerosis

Павлов О. Н.
Патогенетические факторы ибс и инфекция *Helicobacter
pylori*

91 Pavlov O. N.
Pathogenetic factors of coronary heart disease and
Helicobacter pylori infection

Стрижаков Л. А.
Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
при сахарном диабете: значение аспирина

94 Strizhakov L. A.
Prevention of cardiovascular complications in diabetes
mellitus: the role of aspirin

ИНФОРМАЦИЯ

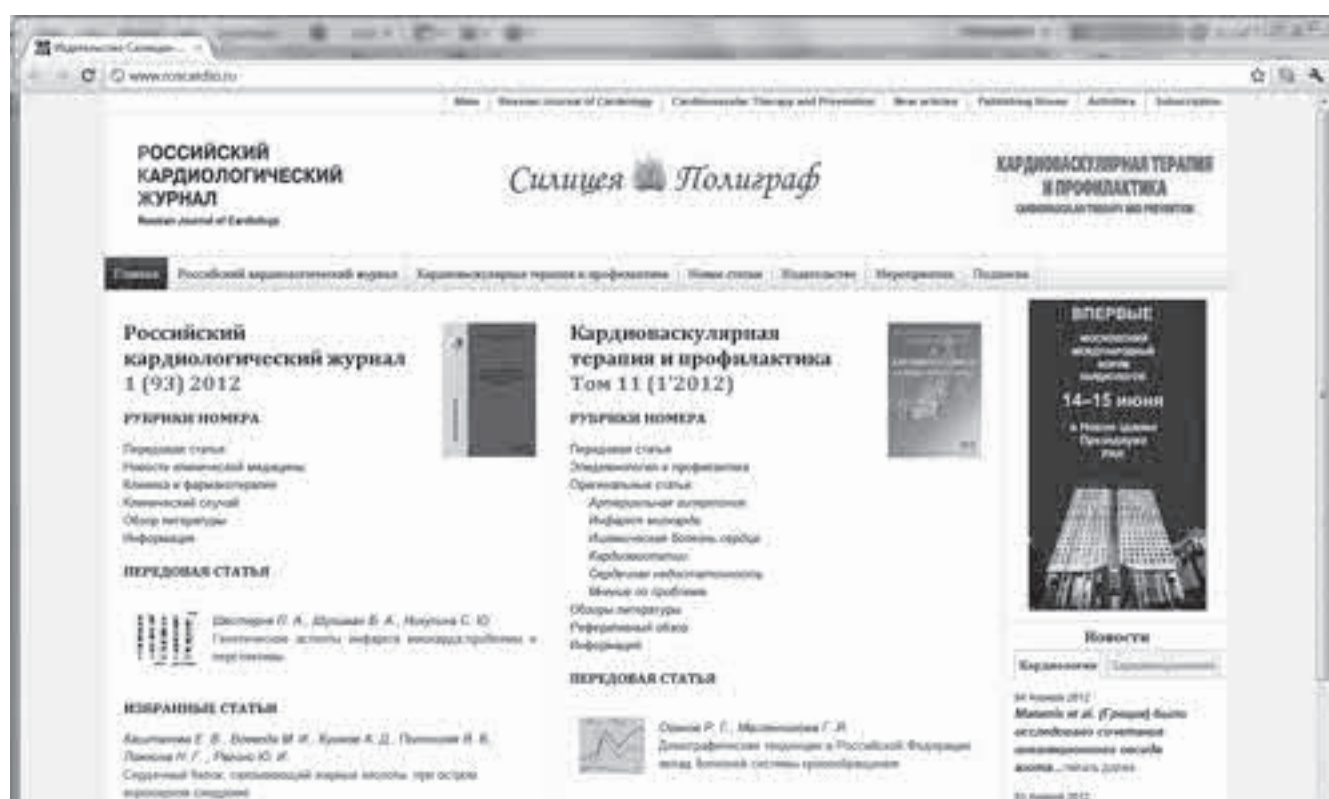
INFORMATION

Заключение научной сессии ВНОК о лекарственных
средствах биологического происхождения и их аналогах

100 Society of Cardiology of the Russian Federation: Scientific
Session consensus Pharmaceuticals of biological origin and
their analogues

Российский национальный конгресс кардиологов
3-5 октября 2012 г, г. Москва

102 Russian National Cardiology Congress
October 3-5th 2012, Moscow



Уважаемые читатели!

Представляем вам новый сайт, где размещены журналы нашего издательства — www.rosccardio.ru

У каждого журнала открывается своя собственная страница, на которой можно прочитать общую информацию о журнале, о составе редколлегии, правила для авторов, переводы официальных документов, принятых международным медицинским сообществом.

На сайте планируется разместить архивы журналов, часть статей сделать с открытым доступом.

Содержание текущего номера публикуется сразу, после подписания журнала в печать. Передовые и 3-4 самые интересные для читателей статьи находятся в открытом доступе. Так же на странице публикуется анонс статей следующего номера, над которым идет работа.

У Российского кардиологического журнала организована отдельная страница — Информация от Редакции, где авторы, приславшие материал в журнал, могут получить информацию о своей статье, где именно она находится в рамках процесса работы редакции над портфелем журнала.

Планируется разместить фотографии и информацию о сотрудниках Редакций, чтобы авторы и читатели имели большее представления о тех, кто в течение многих лет работает с каждым выпуском журнала.

В разделе «Новые статьи» размещены самые актуальные материалы, на которые мы хотели бы обратить внимание наших читателей.

В разделе «Издательство» размещена информация об издательстве и тех проектах, которые ведутся помимо выпуска журналов — о новых книгах, сборниках рекомендаций ВНОК.

В разделе «Мероприятия» опубликована полная информация о важных российских событиях, которые посвящены актуальным научно-практическим проблемам в кардиологии. Регистрационные формы для желающих принять участие в мероприятиях, сделаны таким образом, что их можно заполнить на сайте и отослать в оргкомитет.

В разделе «Подписка» можно получить информацию о подписных индексах изданий, как для российских подписчиков, так и для специалистов из других стран. Планируется организация подписки на журналы через сайт.

Имеется версия сайта на английском языке. Все названия статей, имена авторов, резюме, опубликованные в номерах журналов, дублируются в данной версии.

ТРЕБОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЖУРНАЛОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ В ОТНОШЕНИИ РАСКРЫТИЯ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Fernando Alfonso MD PhD FESC¹, Adam Timmis MD PhD FESC², Fausto J. Pinto MD PhD FESC³, Giuseppe Ambrosio MD PhD FESC⁴, Hugo Ector MD PhD FESC⁵, Piotr Kulakowski MD PhD FESC⁶, Panos Vardas MD PhD FESC⁷, от имени Редакторской рабочей группы Европейского Общества Кардиологов.

Раскрытие потенциального конфликта интересов (КИ) в биомедицинских журналах призвано обеспечить надежность и прозрачность научного процесса. Тем не менее, большинство журналов не уделяют должного внимания систематическому, последовательному решению проблемы раскрытия КИ. В последние годы, благодаря совместным усилиям редакторов биомедицинских журналов, были разработаны единые механизмы уведомления о КИ. В настоящей статье подробно описывается точка зрения редакторов биомедицинских журналов на проблему КИ. Кроме того, представлены результаты выполненного с помощью стандартизованного вопросника исследования, которое оценивало существующие требования в отношении раскрытия КИ и их практическое внедрение в национальных кардиологических журналах Европейского Общества Кардиологов.

Российский кардиологический журнал 2012; 2 (94): 5–14

Ключевые слова: конфликт интересов; раскрытие; редакционная этика; журналы.

Рукопись получена 05.01.2012

Принята к публикации 26.03.2012

Перевод: Вихиревой О. В. (Vikhireva O. V.)

¹Chairman Editors' Network; ²Editor-in-Chief, Heart; ³Editor-in-Chief, Revista Portuguesa de Cardiologia; ⁴Nucleus Member Editors' Network; ⁵Editor-in-Chief, Acta Cardiologica; ⁶Editor-in-Chief, Kardiologia Polska; ⁷Editor-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology.

*Адрес для переписки:

Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Interventional Cardiology. Cardiovascular Institute. Clínico San Carlos University Hospital. Plaza de Cristo Rey. Ciudad Universitaria. Madrid. Spain.

Tel: +34 91 549 4082, Fax: +34 91 330 3289, E-mail: falf@hotmail.com

Редакторская рабочая группа Европейского Общества Кардиологов:

Loizos Antoniadis MD¹, Mansoor Ahmad MD², Eduard Apetrei MD³, Kaduo Arai MD⁴, Jean-Yves Artigou MD⁵, Michael Aschermann MD⁶, Michael Böhm MD⁷, Leonardo Bolognese MD⁸, Raffaele Bugiardini MD⁹, Ariel Cohen MD¹⁰, Istvan Edes MD¹¹, Joseph Elias MD¹², Javier Galeano MD¹³, Eduardo Guarda MD¹⁴, Habib Haouala MD¹⁵, Magda Heras MD¹⁶, Christer Höglund MD¹⁷, Kurt Huber MD¹⁸, Ivan Hulin MD¹⁹, Mario Ivanusa MD²⁰, Rungroj Kittayaphong MD²¹, Chi-Tai Kuo MD²², Chu-Pak Lau MD²³, Victor A. Lyusov MD²⁴, Germanas Marinkis MD²⁵, Manlio F Márquez MD²⁶, Izet Masic MD²⁷, Luiz Felipe Pinho Moreira MD²⁸, Alexander Mrochek MD²⁹, Rafael G. Oganov MD^{30,31}, Dimitar Raev MD³², Mamanti Rogava MD³³, Olaf Rødevand MD³⁴, Vedat Sansoy MD³⁵, Hiroaki Shimokawa MD³⁶, Valentin A. Shumakov MD³⁷, Carlos Daniel Tajer MD³⁸, Ernst E. van der Wall MD³⁹, Christodoulos Stefanadis MD⁴⁰, Jørgen Videbæk MD⁴¹, Thomas F. Lüscher MD⁴².

¹Editor-in-Chief, Cyprus Heart Journal; ²Editor-in-Chief, Pakistan Heart Journal; ³Editor-in-Chief, Romanian Journal of Cardiology; ⁴Editor-in-Chief, Avances Cardiológicos; ⁵Editor-in-Chief, Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique; ⁶Editor-in-Chief, Cor et Vasa; ⁷Editor-in-Chief, Clinical Research in Cardiology; ⁸Editor-in-Chief, Giornale Italiano Di Cardiologia; ⁹Editor-in-Chief, Journal of Cardiovascular Medicine; ¹⁰Editor-in-Chief, Archives of Cardiovascular Diseases; ¹¹Editor-in-Chief, Cardiologia Hungarica; ¹²Editor-in-Chief, Heart News; ¹³Editor-in-Chief, Journal of the Paraguayan Society of Cardiology; ¹⁴Editor-in-Chief, Revista Chilena de Cardiologia; ¹⁵Editor-in-Chief, Cardiologie Tunisienne; ¹⁶Editor-in-Chief, Revista Española de Cardiología; ¹⁷Editor-in-Chief, Svensk Cardiology; ¹⁸Editor-in-Chief, Journal für Kardiologie; ¹⁹Editor-in-Chief, Cardiology Letters/Kardiología; ²⁰Editor-in-Chief, Kardio List; ²¹Editor-in-Chief, Thai Heart Journal; ²²Editor-in-Chief, Acta Cardiologica Sinica; ²³Editor-in-Chief, Journal of the Hong Kong College of Cardiology; ²⁴Editor-in-Chief, Russian Cardiology Journal; ²⁵Editor-in-Chief, Seminars in Cardiovascular Medicine; ²⁶Editor-in-Chief, Archivos de Cardiología de México; ²⁷Editor-in-Chief, Medical Archives; ²⁸Editor-in-Chief, Arquivos Brasileiros de Cardiologia; ²⁹Editor-in-Chief, Cardiology in Belarus; ³⁰Editor-in-Chief, Cardiovascular Therapy and Prevention; ³¹Editor-in-Chief, Rational Pharmacotherapy in Cardiology; ³²Editor-in-Chief, Bulgarian Cardiology; ³³Editor-in-Chief, Cardiology and Internal Medicine XXI; ³⁴Editor-in-Chief, HjerteForum; ³⁵Editor-in-Chief, Archives of the Turkish Society of Cardiology; ³⁶Editor-in-Chief, Circulation Journal; ³⁷Editor-in-Chief, Ukrainian Journal of Cardiology; ³⁸Editor-in-Chief, Revista Argentina de Cardiologia; ³⁹Editor-in-Chief, Netherlands Heart Journal; ⁴⁰Editors-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology; ⁴¹Editor-in-Chief, Cardiologisk Forum; ⁴²Editor-in-Chief, Kardiovaskuläre Medizin.

Эта совместная публикация подготовлена при участии всех заинтересованных национальных кардиологических журналов Европейского Общества Кардиологов.

В основе научного процесса лежат принципы взаимного доверия и надежности [1–5]. Научное сообщество требует соблюдения высоких этических стандартов как при выполнении биомедицинских исследований, так и при публикации научного материала [1–5]. За последнее десятилетие была признана важность раскрытия конфликта интересов (КИ) как ведущего фактора, определяющего надежность научного процесса [6–10]. Наличие КИ у авторов или спонсоров может привести к систематическим ошибкам на этапах дизайна исследований, анализа данных и интерпретации результатов [6–10]. Таким образом, раскрытие КИ позволяет читателям объективно судить о значимости и возможных последствиях данного конфликта. Авторы несут ответственность за полное раскрытие потенциального КИ [6–10].

Скрытие КИ подрывает доверие медицинских работников, исследователей и общества в целом к рецензируемой медицинской литературе [6–10].

По мнению Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), КИ присутствует, когда авторы (либо организации, представляемые авторами), рецензенты или редакторы имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые неуместным образом влияют на их действия [1, 11, 12]. Возможность для КИ существует независимо от того, считает ли человек, что эти взаимоотношения влияют на его/ее научные суждения или нет. Помимо финансовых взаимоотношений, к КИ могут приводить личные отношения, конкуренция в академической среде и интеллектуальный энтузиазм. Для предотвращения

двусмысленности авторы должны четко указывать, присутствует ли КИ. Редакторы должны публиковать данную информацию, если она может повлиять на оценку материалов рукописи [1, 11, 12].

Как правило, биомедицинские журналы придерживаются стандартных правил по раскрытию КИ. В последнее время рядом организаций были подготовлены специальные рекомендации и руководства в отношении раскрытия КИ, с целью дальнейшего повышения прозрачности и целостности научного процесса [1–10]. Тем не менее, вследствие постоянно возрастающей сложности финансирования биомедицинских журналов, редакторам все труднее становится обеспечить адекватное раскрытие всех источников финансовой поддержки. Более того, политика раскрытия КИ различается в разных журналах. Это может привести к ситуации, когда информация о КИ, представленная одним и тем же автором в различные журналы, отличается, что подрывает доверие читателей [11, 12]. С целью разрешения подобных проблем, ICMJE был предложен единый механизм раскрытия КИ. В октябре 2009 г была представлена единая электронная форма уведомления о КИ [11, 12].

Целью Редакторской рабочей группы Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) является распространение и внедрение высоких стандартов редакторской деятельности среди кардиологических журналов национальных обществ кардиологов (НКЖ) [13–16]. В настоящей статье подробно обсуждается проблема КИ, а также рассматриваются соответствующие требования НКЖ и их практическое внедрение.

Исследование, посвященное конфликту интересов

Для того, чтобы оценить состояние проблемы КИ и существующие требования по раскрытию КИ в НКЖ, был подготовлен подробный, структурированный и стандартизованный Интернет-вопросник. Данный вопросник освещал все аспекты редакционной работы, связанные с КИ. В поисковой базе PubMed был выполнен поиск ранее опубликованных (2005–2010 гг) материалов по проблеме КИ, с помощью поисковых терминов «конфликт интересов», «конкурирующие интересы» и «раскрытие». Найденные публикации были использованы для выявления различных аспектов КИ. Компоненты вопросника были утверждены после обсуждения членами правления Редакторской рабочей группы. Из окончательной версии вопросника был удален ряд дублирующихся и неоднозначных вопросов. В целом, в вопросник вошли 48 вопросов, относящихся к трем основным разделам — деятельности авторов, рецензентов и редакторов. Для каждого из этих разделов участники исследования могли представить свои комментарии. Кроме того, участники исследования активно приглашались высказы-

ваться по поводу разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ.

В июне 2010 г Интернет-вопросник был отправлен из Европейского Дома Сердца — штаб-квартиры ESC — всем главным редакторам НКЖ. При повторной рассылке (июль 2010 г) вопросник был отправлен национальным обществам кардиологов. Главные редакторы НКЖ лично приглашались заполнить вопросник. В письме-приглашении предлагалось организовать заседание с участием главного редактора, заместителей редактора и отвечающих за переписку сотрудников редакции, для предварительного коллегиального обсуждения ответов на вопросник. В письме-приглашении содержалась Интернет-ссылка, с помощью которой главные редакторы могли принять участие в исследовании. При отсутствии ответа главных редакторов, письмо-приглашение направлялось в соответствующее национальное общество кардиологов. Почтовая рассылка писем-приглашений выполнялась по мере необходимости. При отсутствии ответа НКЖ после пяти писем-напоминаний в течение года, такие журналы рассматривались как не участвовавшие в исследовании.

Полученная информация была тщательно проанализирована как сотрудниками Европейского Дома Сердца, так и членами правления Редакторской рабочей группы ESC. Активно выявлялись пропущенные, неправдоподобные и ошибочные данные. При необходимости, соответствующая информация уточнялась у редакторов НКЖ. В настоящей публикации представлены общие результаты, без раскрытия данных для отдельных журналов.

Результаты исследования проблемы конфликта интересов в национальных кардиологических журналах

В целом, в исследовании приняли участие 46 журналов. Из них 35 являлись НКЖ, в то время как остальные 11 журналов были изданиями ассоциированных кардиологических обществ. Таким образом, отклик на исследование составил 83% для НКЖ (35/42) и 58% (11/19) — для журналов, ассоциированных кардиологических обществ. НКЖ различаются между собой по целям и задачам, формату и научному содержанию [13]. Некоторые редакторы НКЖ отказались принять участие в исследовании, поскольку, по их мнению, проблемы КИ не имели отношения к деятельности их изданий (отсутствие оригинальных статей либо научного содержания, небольшой формат и т.д.; данные не представлены).

В таблице 1 представлены основные результаты, касающиеся КИ у авторов. Почти половина всех, принявших участие в исследовании, журналов имела определенные требования в отношении авторского КИ. Как правило, основное внимание уделялось финансовому КИ, а также КИ, непосредственно

Таблица 1

Существующие правила национальных кардиологических журналов в отношении раскрытия авторского конфликта интересов

1) Журнал имеет специальные правила по раскрытию авторского КИ: 20/45 (44%) При наличии соответствующих правил, они разъясняются: а) в требованиях для авторов: 19/20 (95%) б) в специальных формах представления рукописи к печати: 12/19 (63%)
2) Журнал приводит определение различных видов КИ: 6/45 (13%)
3) Журнал приводит примеры различных видов КИ: 5/45 (11%)
4) Приводится более подробное разъяснение отдельных видов КИ в соответствии с определением журнала: 9/45 (20%) При наличии подобного разъяснения, оно приводится: а) для финансового КИ: 8/9 (89%) б) для некоммерческого КИ: 2/9 (22%)
5) Редакторы придерживаются политики раскрытия любого потенциального КИ, даже незначительного и не имеющего прямого отношения к представляемой рукописи: 13/44 (30%)
6) Редакторы придерживаются политики раскрытия только значимого КИ, который имеет непосредственное отношение к представляемой рукописи: 19/42 (45%)
7) Осуществляемое третьей стороной финансирование научно-исследовательского учреждения, которое представляют авторы статьи, также рассматривается в качестве потенциального КИ: 8/42 (19%)
8) Уточняется, какие финансовые взаимоотношения с участием членов семей авторов подлежат раскрытию: 4/44 (9%)
9) Авторы уведомляют о КИ в свободной форме: 29/40 (73%)
10) Авторы должны представить письменное подтверждение раскрытия потенциального КИ: 18/44 (41%) При представлении письменного подтверждения, оно подписывается: а) лишь автором, ведущим переписку, либо ответственным за рукопись: 10/18 (55%) б) каждым автором: 6/18 (33%)
11) Раскрытие авторского КИ требуется для всех видов представляемых статей: 23/44 (52%)
12) Для подтверждения точности данных о раскрытии авторского КИ разработаны специальные правила: 6/44 (14%)
13) В особых случаях (например, в ответ на жалобы рецензентов или читателей) от авторов требуется дополнительное разъяснение в отношении раскрытого либо нераскрытого КИ: 27/41 (66%)
14) Для разрешения проблемных ситуаций, когда авторы не раскрыли КИ в опубликованной статье, разработаны специальные правила: 11/45 (24%)
15) С целью ограничения публикации рукописей с очевидным КИ разработаны специальные правила: 10/44 (23%)
16) Журнал публикует данные о КИ всех авторов каждой из публикуемых статей: 13/40 (33%)
17) Для каждой представляемой рукописи редакторы принимают решение о необходимости публикации данных об авторском КИ: 23/43 (53%)
18) Если информация об авторском КИ не публикуется, она может быть получена по запросу: 21/46 (46%)

Примечание: представленные данные были получены от 46 журналов, заполнивших вопросник. Для каждого вопроса указано число журналов, ответивших на него; не все журналы ответили на каждый вопрос. КИ – конфликт интересов.

Таблица 2

Правила журналов в отношении раскрытия конфликта интересов у рецензентов

1) Журнал имеет специальные правила в отношении раскрытия КИ у рецензентов: 11/43 (25%)
2) Рецензентам необходимо четко указать о наличии у них потенциального КИ: 10/43 (23%)
3) Рецензенты должны предоставить письменное подтверждение раскрытия потенциального КИ: 7/43 (16%)
4) Уведомление о потенциальном конфликте интересов требуется от рецензентов: только для первой рецензии: 7/46 (15%); для каждой рецензии: 10/46 (22%); ежегодно: 5/46 (11%)
5) Для подтверждения точности данных о раскрытии имеющегося у рецензентов КИ разработаны специальные правила: 5/44 (11%)
6) Рецензентам предлагается отказаться от рецензирования рукописи, если у них имеется потенциальный КИ: 21/39 (54%)
7) Разработаны специальные правила отзыва рецензентов с заявленным КИ: 6/42 (14%)
8) Публикуется любая информация о КИ у рецензентов: 1/44 (2%)
9) Для каждой представляемой рукописи редакторы принимают решение относительно необходимости публикации данных о КИ у рецензентов: 20/44 (45%)
10) Если информация о КИ у рецензентов не публикуется, она может быть получена по запросу: 15/46 (33%)

Примечание: КИ – конфликт интересов.

относящемуся к представляемой для публикации работе. Лишь в небольшом числе журналов приводилось определение либо примеры КИ. Почти во всех случаях, когда от авторов требовалось раскрытие КИ, это требование относилось ко всем видам статей. Как правило, авторы должны были предоставлять инфор-

мацию о возможном КИ в письменном виде. Тем не менее, проверка точности этой информации выполнялась крайне редко. При необходимости, редакторы могли требовать от авторов дополнительного разъяснения связанных с КИ вопросов. В подавляющем большинстве журналов не были разработаны

Таблица 3

Правила журналов в отношении редакторского конфликта интересов

1) Журнал имеет специальные правила в отношении раскрытия редакторского КИ: 8/45 (18%)
2) Редакторы должны предоставить письменное подтверждение раскрытия потенциального КИ: 6/8
3) Уведомление о потенциальном КИ требуется от редакторов только при назначении на должность – 5/6; ежегодно – 1/6
4) Для подтверждения точности данных о раскрытии редакторского КИ разработаны специальные правила: 3/8
5) Разработаны специальные правила отзыва редакторов с заявленным КИ: 3/8
6) Разработаны специальные правила передачи редакторских полномочий другим (приглашенным) редакторам: 4/7
7) Публикуется любая информация о КИ у редакторов: 2/7
8) Если информация о редакторском КИ не публикуется, она может быть получена по запросу: 5/6

Примечание: КИ – конфликт интересов.

Таблица 4

Комментарии в отношении разработанной ICMJE единой формы уведомления о конфликте интересов

1) Редакторы были знакомы с данной инициативой ICMJE до приглашения к участию в исследовании: 15/42 (36%)
2) Данная инициатива представляла интерес для журнала: 38/42 (90%)
3) Редакторы были готовы внедрить данную инициативу в течение ближайших 3 лет: 31/46 (67%)
4) Основные преимущества данной инициативы (5 наиболее часто указываемых преимуществ): а) Обеспечение единых правил и требований для всех журналов: 42 б) Представлена и разъяснена вся необходимая информация, касающаяся КИ: 18 в) Легкость добавления новых данных о КИ: 12 г) Легкость последующего представления рукописи к печати (при отказе в публикации в первом журнале): 11 д) Возможность сохранения информации о КИ: 10
5) Основные недостатки данной инициативы (6 наиболее часто указываемых недостатков): а) Усложнение процесса представления рукописи к печати: 29 б) Отсутствие возможности публикации в журнале полной информации о любом КИ у всех авторов: 17 в) Невозможность подтверждения раскрытого или нераскрытого КИ: 17 г) Дополнительная бюрократизация редакторского процесса: 15 д) Избыточность информации и чрезмерная детализация: 14 е) Значимость отдельных видов КИ (например, грантов на посещение конференций) может по-разному расцениваться американскими и европейскими журналами, авторами и читателями: 14

Примечание: КИ – конфликт интересов; ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors, Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов.

правила разрешения проблемы авторского нераскрытия КИ. Во многих журналах решение о публикации данных, касающихся авторского КИ, принималось редакторами. Тем не менее, ряд журналов публиковал любую информацию об авторском КИ (табл. 1).

В таблице 2 представлены результаты, относящиеся к КИ у рецензентов. Правила раскрытия КИ у рецензентов были разработаны лишь каждым четвертым журналом. Более чем в 50% случаев, при наличии потенциального КИ, рецензентам предлагалось отказаться от экспертной оценки статьи. Тем не менее, отзыв рецензентов в результате КИ имел место крайне редко.

В таблице 3 представлены результаты, имеющие отношение к редакторскому КИ. В большинстве журналов отсутствовали правила разрешения КИ у редакторов. Более того, лишь в небольшом числе журналов была разработана процедура передачи редакторских полномочий другим, в том числе приглашенным, редакторам. На момент получения письма-приглашения, лишь каждый третий редактор был знаком с новой единой формой уведомления о КИ, подготовленной ICMJE. Тем не менее, 90% редакторов признавали важность этой инициативы для своих

журналов. Большинство редакторов были готовы внедрить данную инициативу в относительно короткие сроки (табл. 4).

Обсуждение

Спонсируемые исследования: за и против

В настоящее время научно-исследовательский процесс характеризуется все возрастающей комплексностью и повышением стандартов качества [17–24]. В результате этого выполнение клинических исследований становится более затратным. В процессе выполнения научных проектов все более важную роль играют спонсоры. Известно, что источники финансирования и связанный с ними КИ могут напрямую влиять на действия и суждения исследователей [17–24]. Заинтересованность спонсора в результатах научного проекта может привести к систематическим ошибкам на этапах дизайна исследования и интерпретации его результатов [17].

Фармацевтические и технологические компании во многом обеспечивают прогресс медицинского знания [17–24]. Вклад биомедицинской промышленности в прогресс медицинской науки идет на пользу пациентам, врачам и обществу в целом.

Более 75% всех клинических испытаний финансируются фармацевтическими компаниями [25, 26]. В последние годы основной объем исследований выполняется не на базе академических научно-исследовательских учреждений, а путем контрактов, которые заключаются непосредственно между спонсорами и частными организациями [27, 28]. На долю работающих по контракту коммерческих научно-исследовательских организаций в настоящее время приходится более 60% исследований, финансируемых биомедицинской промышленностью [25–28]. Это может быть обусловлено тем, что данные организации выполняют клинические исследования быстрее, чем академические научно-исследовательские учреждения [8, 25]. Данный феномен может объяснять постепенную утрату влияния академической науки на направленность современных биомедицинских исследований. Несмотря на то, что авторами наиболее цитируемых статей остаются сотрудники академических научно-исследовательских учреждений, число клинических испытаний, спонсируемых исключительно представителями биомедицинской промышленности, продолжает увеличиваться в геометрической прогрессии [30].

Этот сдвиг приоритетов имеет целый ряд важных последствий [25–29]. Во-первых, изучение многих, важных с научной точки зрения, но не «престижных» проблем становится все менее и менее вероятным. Во-вторых, было продемонстрировано, что по сравнению с данными некоммерческих исследований, результаты спонсируемых клинических испытаний публикуются реже [8, 31, 32]. Это свидетельствует о возможной систематической ошибке публикации [29]. Несмотря на то, что ранее в адрес биомедицинской промышленности выдвигались обвинения в преимущественной публикации исследований с положительными результатами, та же самая проблема имеет место и для исследований, спонсируемых правительственными организациями [8, 31–35]. Для уменьшения вероятности систематической ошибки публикации, клинические исследования должны регистрироваться в регистрах открытого доступа [29]. Кроме того, зачастую положительные результаты спонсируемых биомедицинской промышленностью исследований публикуются многократно [8, 36]. Это может повлиять на результаты будущих систематических обзоров, мета-анализов и даже на содержание клинических рекомендаций. В то же время, для финансируемых биомедицинской промышленностью исследований характерна задержка или ограничение публикации полученных результатов [8].

Более того, было отмечено, что для спонсируемых исследований вероятность получения положительных результатов в три-четыре раза выше, чем для исследований, выполненных без привлечения спонсоров [8, 31–33, 37, 38]. Следует отметить, что это различие

не связано с методологическими ошибками при проведении спонсируемых исследований. Согласно результатам систематического обзора, выполненного Bekelman и соавторами [8] и охватившего 1140 оригинальных исследований, спонсирование исследования представителями биомедицинской промышленности было достоверно связано с получением результатов, которые отвечали интересам спонсоров. Данный обзор продемонстрировал, что финансовые взаимоотношения между биомедицинской промышленностью, научными работниками и научно-исследовательскими учреждениями широко распространены, и что связанный с этим КИ может значимо влиять на направленность и результаты биомедицинских исследований. При этом не отрицалась возможность того, что в условиях ограниченного финансирования биомедицинская промышленность может спонсировать лишь исследования с заведомо положительными результатами [8]. В недавно опубликованной провокационной статье Ridker и Torres [39] была проанализирована связь между источником финансирования и вероятностью положительного результата для 324 кардиологических исследований, опубликованных в трех медицинских журналах с наиболее высоким индексом цитирования. Было показано, что результаты спонсируемых исследований чаще свидетельствовали в пользу того или иного препарата либо медицинского устройства, чем данные исследований, выполненных некоммерческими организациями. Данное различие было особенно очевидным для клинических исследований с суррогатными конечными точками [39].

Предшествующие исследования конфликта интересов, выполненные с участием редакторов биомедицинских журналов

В 1997 г. Krinsky и Rothenberg было продемонстрировано, что лишь 16% журналов, представляющих все научные дисциплины, имели правила раскрытия КИ [40]. Кроме того, у авторов, представивших свою рукопись в тот или иной журнал, как правило, отсутствовала возможность свободно ознакомиться с требованиями редакции к раскрытию КИ. С течением времени журналы стали все чаще требовать раскрытия КИ, а в последние годы – и заполнения авторами специальной формы уведомления о КИ. Если форма подписана не всеми авторами статьи, нельзя исключить возможность того, что лишь первый автор ознакомился с соответствующими правилами, и что потенциальный КИ у остальных авторов остается нераскрытым [6]. Следует отметить, что ряд журналов, формально следующих рекомендациям ICMJE, фактически не имеют четких правил уведомления о КИ [6]. Тем не менее, большинство журналов с наиболее высоким фактором цитирования публикует свои требования относительно раскрытия КИ [6, 41].

С целью более подробного изучения существующих правил раскрытия КИ, в 2006 г Соорер et al. было выполнено одномоментное Интернет-исследование с участием 135 редакторов рецензируемых биомедицинских журналов. Участники исследования отвечали на вопросы о наличии требований к раскрытию КИ для авторов, рецензентов и редакторов, о связанных с КИ ограничениях и о возможности свободного доступа к информации, раскрывающей КИ. О наличии правил раскрытия авторского КИ заявили 93% журналов, однако письменное подтверждение требовали лишь 82%. Семьдесят семь процентов журналов запрашивали у авторов информацию обо всех ранее опубликованных материалах. В то же время лишь 57% журналов публиковали полную информацию о наличии авторского КИ. В 11% журналов наличие авторского КИ могло повлиять на решение о публикации рукописи. Правила раскрытия КИ для рецензентов либо редакторов имелись у 46% и 40% журналов соответственно; среди них, 25% и 31%, соответственно, требовали отзыва рецензентов или редакторов при наличии КИ. Лишь 3% журналов публиковали данные о КИ у рецензентов; информация о редакторском КИ публиковалась в 12% журналов. О предоставлении соответствующей информации по запросу заявили 11% и 24% журналов. Следует отметить, что в данном исследовании анализировались ответы редакторов, а не материалы, публикуемые в том или ином биомедицинском журнале [7].

В других исследованиях, непосредственно изучавших публикации биомедицинских журналов, были получены менее оптимистичные результаты. Ряд этих исследований был посвящен проблеме раскрытия КИ в кардиологии. Так, Weinfurt et al. [42] использовали поисковую систему PubMed для отбора опубликованных в 2006 г. англоязычных статей, которые содержали либо информацию об эффективности стентирования коронарных артерий, либо рекомендации по выполнению стентирования. Ожидалось, что для статей на одну и ту же тему, опубликованных в одном и том же году, раскрытие авторского КИ будет осуществляться сходным образом. В целом, были проанализированы 746 статей, написанных 2985 авторами и опубликованных в 135 журналах. Оценивались частота и степень раскрытия авторских финансовых интересов. В 83% статей отсутствовала информация о КИ для всех авторов, в 72% не были указаны источники финансирования исследования, и лишь для 6% авторов опубликованные статьи содержали сведения о КИ. Кроме того, проанализированные статьи существенно различались по форме уведомления о КИ. В статьях, которые были опубликованы журналами, придерживающимися требований ICMJE, чаще содержалась информация о раскрытии КИ для всех авторов. В то же время статьи, содержащие све-

дения о раскрытии КИ для всех авторов, чаще публиковались в журналах с высоким индексом цитирования (средние значения индекса цитирования 11,6 против 3,1). По мнению авторов исследования, раскрытие КИ осуществлялось недостаточно часто, было неполным и не следовало единым правилам и требованиям. Это, в свою очередь, свидетельствовало о недостаточной прозрачности данных, публикуемых в кардиологических журналах, и о возможных отрицательных последствиях для практической медицины. Согласно опубликованным данным, отсутствие единого механизма раскрытия КИ было следствием как политики журналов, так и действий авторов [42]. Наличие разнородных, не унифицированных правил уведомления о КИ может нанести больший вред, чем полное отсутствие раскрытия КИ.

Не так давно Blum et al. [6] был выполнен анализ правил раскрытия КИ для 10% медицинских журналов с наиболее высоким индексом цитирования. В требованиях для авторов и в иной документации, относящейся к представлению рукописей, был выполнен электронный поиск информации о КИ с использованием специальной стандартизированной формы. В целом, в анализ были включены 262 журнала. Среди них, 85% уведомляли о необходимости раскрытия КИ в своих требованиях для авторов, а дополнительные 4% — в иной документации. Лишь для 25% журналов требования для авторов содержали ссылки на правила раскрытия КИ. Определение КИ приводилось в 77% журналов, однако лишь 54% изданий запрашивали письменное подтверждение раскрытия КИ. Раскрытие информации о грантовой поддержке поездок на научные конференции требовалось в 12% журналов. Следует отметить, что характер журнала был связан с особенностями уведомления о КИ. В частности, раскрытие КИ чаще требовалось для общетерапевтических журналов, по сравнению с узкоспециальными изданиями, а также для журналов с максимально высоким индексом цитирования и для журналов, придерживающихся требований ICMJE [6].

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что требования и правила НКЖ по раскрытию КИ остаются разнородными. Несмотря на то, что анализируемые данные предоставлялись редакторами журналов без дальнейшей верификации, анонимный характер исследования позволяет считать эту информацию достаточно надежной и объективной.

Единая форма уведомления о конфликте интересов, подготовленная ICMJE

В октябре 2009 г ICMJE было предложено использовать единый электронный формат уведомления о КИ [11]. В единой форме уведомления предлагалось

указывать информацию о взаимоотношениях авторов с лицами и организациями, финансировавшими представленную к публикации научную работу (без временных ограничений); о взаимоотношениях с коммерческими организациями и структурами, потенциально заинтересованными в сфере, которая освещается в статье (в течение предшествовавших 36 месяцев); о финансовых взаимоотношениях супругов и детей авторов; и о некоммерческих интересах, которые могут иметь отношение к представляемой рукописи. Каждый автор должен был указывать источники финансирования, полученного с целью выполнения научной работы как напрямую, так и через представляемые автором организации. Кроме того, требовалось предоставлять информацию о любых денежных вознаграждениях, имеющих отношение к данной научной работе и выплаченных третьей стороной до подачи рукописи к печати. Все долгосрочные финансовые взаимоотношения, способные привести к КИ, также должны были быть указаны. Уведомление о любых финансовых вознаграждениях рассматривалось как обязательное, независимо от объема вознаграждения. Руководство для авторов и пример заполненной формы уведомления о КИ были представлены в PDF-формате. Форма уведомления могла быть загружена с Интернет-страницы www.icmje.org/coi_disclosure.pdf, заполнена и отправлена в журнал [11]. Заполненная электронная форма могла быть сохранена и в последующем, после добавления новой информации, использована для будущих публикаций. Каждый автор должен был заполнять отдельную форму уведомления о КИ и нести ответственность за точность и полноту содержащейся в форме информации [11].

Период бета-тестирования разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ продолжался до апреля 2010 г. В течение этого времени пользователи формы могли присылать свои комментарии и замечания [12]. С учетом полученной обратной связи, форма была изменена. Большинство комментариев имели технический характер либо касались этических аспектов раскрытия некоммерческих взаимоотношений. Переработанная форма стала более понятной для пользователей, владеющих английским языком как иностранным (в частности, был добавлен словарь используемых терминов). Касающийся раскрытия некоммерческого КИ раздел был переработан и представлен в виде открытого вопроса. Из переработанной формы были удалены вопросы о КИ у членов семей авторов [12].

Целью данной инициативы ICMJE, направленной на внедрение и стандартизацию единого механизма уведомления о КИ, было упростить процесс раскрытия КИ для авторов и сделать его более прозрачным для читателей. Единая форма уведомления о КИ позволяет авторам сохранять информацию в элек-

тронном виде и использовать ее для будущих публикаций после добавления соответствующих новых данных. Это позволяет избежать трудоемкого заполнения отличающихся друг от друга форм раскрытия КИ при представлении каждой новой рукописи. Кроме того, это способствует устранению разнородности требований и правил различных журналов в отношении раскрытия КИ [11, 12].

Дополнительные редакторские комментарии по проблеме конфликта интересов

Проблема КИ не нова; так, в пьесе «Мнимый больной» Мольер высмеивает взаимоотношения между ипохондриком Арганом и «лечащими» его лишь для своей собственной выгоды врачом и фармацевтом [21]. Особенно актуальна проблема КИ для биомедицинских журналов. Как заявил Richard Smith, бывший главный редактор *British Medical Journal*, «репутация журнала благословляет репутацию лекарства» [43]. Таким образом, очевидна важность тщательной оценки рецензентами и редакторами результатов исследований, которые были спонсированы биомедицинской промышленностью [33]. Некоторые редакторы требуют от авторов спонсируемых исследований, чтобы результаты анализа данных были подтверждены независимым источником. Иногда анализ данных выполняется повторно, независимым статистиком, работающим в академическом научно-исследовательском учреждении [20, 33]. Некоторые редакторы не предлагают написание редакторских или обзорных статей авторам с потенциальным КИ, поскольку эти авторы могут иметь предвзятую точку зрения [19, 44, 45]. Научная ценность статей такого рода во многом зависит от объективной интерпретации данных. Тем не менее, оценка значимости КИ в редакторских и обзорных статьях нередко является непростой задачей. Как правило, для авторов с наиболее обширным научным опытом вероятность потенциального КИ наиболее высока [44]. Также важно отметить, что редакторам следует избегать размещения в журнале рекламной информации под маской образовательных материалов. Известно, что финансирование большинства программ последипломного обучения врачей осуществляется биомедицинской промышленностью [19]. По мнению ряда авторов, последипломное обучение постепенно становится методом агрессивного продвижения лекарственных препаратов и медицинских устройств, в том числе для их использования не по основным показаниям. Другие авторы считают последипломное образование врачей маркетинговым механизмом и коммерческим процессом, в ходе которого врачи получают скрытые выплаты, и который подрывает независимость профессиональных медицинских объединений [19, 46].

Процесс подготовки медицинских публикаций не всегда прозрачен. Нанятые биомедицинской промышленностью профессиональные писатели могут быть скрытыми авторами статей, «авторитетность» которых обеспечивается путем привлечения экспертов из сферы академической медицины в качестве «приглашенных авторов» [33]. К сожалению, вклад этих «приглашенных авторов» в разработку дизайна исследования, анализ данных и интерпретацию полученных результатов, как правило, незначителен [33]. В то же время, спонсоры нередко не включают имена работающих в сфере биомедицинской промышленности исследователей в список авторов статьи. Факт работы авторов в фармацевтической компании не должен скрываться, поскольку, как было упомянуто ранее, наиболее важные медицинские открытия были совершены силами фармацевтической промышленности.

Как правило, журналы разрешают проблему КИ двумя путями — путем раскрытия КИ либо путем отказа от публикации материалов, на которые мог повлиять КИ. Тем не менее, как было указано ранее, правила раскрытия КИ существенно различаются для разных журналов. Несмотря на то, что уведомление о КИ не должно рассматриваться в качестве панацеи, с редакторской точки зрения раскрытие взаимоотношений между врачами и фармацевтическими компаниями является оптимальным способом разрешения проблемы КИ [44]. Редакторы должны решить, оправдана ли публикация данных об авторском потенциальном КИ. При этом редакторам предоставляется право оценить значимость КИ и необходимость публикации соответствующей информации [6]. В то же время, механизмы принятия редакторского решения относительно публикации данных о КИ остаются неясными. Более того, неясно, в какой степени подобное «скрытое» уведомление о КИ влияет на целостность как публикуемой научной работы, так и самого журнала [7]. Некоторые журналы публикуют любую информацию о потенциальном КИ [6]. Однако подобная тактика требует выделения дополнительных редакционных ресурсов, а также может приводить к предвзятой читательской оценке рукописей и негативному восприятию содержания статьи в целом. Вопрос о роли полного раскрытия любой информации о потенциальном КИ остается открытым. Такой подход не является гарантией того, что читатели будут в состоянии оценить значимость КИ. Более того, незначимый КИ может быть неверно расценен как значимый, в то время как значимость выраженного КИ может быть недооценена. Несмотря на то, что КИ сам по себе не означает нарушения профессиональных исследовательских норм и стандартов, нельзя исключить вероятность маккартистской реакции на термин «КИ», когда авторы будут по умолчанию считаться «виновными» в предвзято-

сти, если только не будет доказана их невиновность [23, 33, 47]. Редакторы должны обеспечить читателям своего журнала возможность объективной оценки представляемых рукописей, как без преувеличения значимости несущественного КИ, так и без игнорирования значимого КИ.

В силу своей постоянной занятости, редакторы не в состоянии выполнять детальное расследование КИ для каждой представляемой статьи. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с ранее опубликованными данными [7], которые свидетельствуют об отсутствии для подавляющего большинства журналов официальных правил подтверждения информации о раскрытии КИ [7]. Разумеется, редакторы не должны брать на себя роль «полицейских», однако в случае нарушения требований о раскрытии КИ необходимо принять соответствующие меры. К сожалению, поведение некоторых редакторов в случае нераскрытия КИ можно сравнить с поведением «беззубой сторожевой собаки». Другие редакторы настаивают на тщательном расследовании каждого случая нераскрытого КИ [9]. В то же время нельзя забывать о том, что редакторы не располагают ресурсами, необходимыми для подробного расследования комплексных, неоднозначных проблем, которые связаны с КИ. В большинстве случаев основная роль редакторов заключается в информировании руководства соответствующего научно-исследовательского учреждения. Следует отметить, что официальные исправления и поправки, касающиеся КИ, публикуются в журналах крайне редко.

По мнению всех авторов данной статьи, раскрытие потенциального КИ особенно важно при представлении рукописи в НКЖ. Более того, в неоднозначных случаях редакторы должны отдавать предпочтение публикации данных о любом КИ. Разработка ICMJE единой формы уведомления о КИ является важной вехой на пути дальнейшего повышения прозрачности биомедицинских публикаций [11, 12]. Мы призываем редакторов НКЖ постепенно приводить существующие правила в отношении раскрытия КИ в соответствие с принципами, изложенными в настоящей статье. В то же время следует отметить, что подробное раскрытие множественного, незначительного, либо не имеющего непосредственного отношения к публикуемой работе КИ, может отвлечь внимание читателей от значимого КИ. Кроме того, в ряде научно-исследовательских учреждений не все сотрудники оповещаются о существующем значимом КИ; таким образом, авторы могут не указывать о наличии КИ по незнанию. В ряде журналов допускается ситуация, когда ведущие международные эксперты с явным, широко известным КИ, продолжают заявлять в каждой из своих публикаций об отсутствии

КИ. Подобная практика может вызывать беспокойство со стороны молодых ученых, а также рассматриваться как доказательство коррумпированности научного и публикационного процесса. Наконец, не следует забывать о наличии социокультурных различий между отдельными странами. В Европе большинство врачей (включая многих редакторов, являющихся соавторами данной статьи) регулярно получает грантовую поддержку от различных фармацевтических компаний с целью поездок на научные конференции. Вплоть до настоящего времени данная грантовая поддержка не рассматривалась в качестве потенциального КИ. Однако в странах Северной Америки подобная практика на протяжении ряда лет считается недопустимой и непрофессиональной. В отличие от большинства европейских стран, в Северной Америке представители биомедицинской промышленности не имеют права непосредственного финансирования программ последилового обучения врачей (включая гранты на поездки) [19]. Редакторам НКЖ следует разрешать эти непростые проблемы в своих журналах в соответствии с местными требованиями и правилами [48]. Необходимо стремиться к созданию и практическому внедрению единой системы разрешения связанных с КИ редакционных проблем, учитывая при этом как практические аспекты подобного внедрения, так и требования здравого смысла.

Литература

1. International Committee of Medical Journals Editors. Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. (Updated October 2008). Available: <http://www.icmje.org/>.
2. Council of Science Editors. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications. Editorial policy committee (2005–2006). Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>
3. World Association of Medical Editors. WAME recommendations on Publication Ethics and Policies for Medical Journals. Available: <http://www.wame.org/resources/ethics-resources>.
4. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.
5. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. New recommendations of the international committee of medical journal editors. Shifting focus: from uniformity in technical requirements to bioethical considerations. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Jun; 57 (6):592–3.
6. Blum JA, Freeman K, Dart RC, Cooper RJ. Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. *JAMA* 2009; 302 (20):2230–34.
7. Cooper RJ, Gupta M, Wilkes MS, Hoffman JR. Conflict of Interest Disclosure Policies and Practices in Peer-reviewed Biomedical Journals. *J Gen Intern Med*. 2006; 21 (12):1248–1252.
8. Bekelman JE, MPhil YL, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289 (4):454–465.
9. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Resolving unreported conflicts of interest. *JAMA* 2009; 302 (2):198–199.
10. Studdert DM, Mello MM, Phil M., Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry. Self-regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004; 351:1891–1900.
11. Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, Kotzin S, Horton R, Hébert PC, Haug C, Godlee F, Frizelle FA, de Leeuw PW, DeAngelis CD. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009; 361 (19):1896–7.
12. Drazen JM, de Leeuw PW, Laine C, Mulrow C, DeAngelis CD, Frizelle FA, Godlee F, Haug C, Hébert PC, James A, Kotzin S, Marusic A, Reyes H, Rosenberg J, Sahni

Заключение

Пользователи медицинского научного знания вправе требовать наличия надежной системы раскрытия КИ, в рамках которой журналами и авторами осуществляется адекватное, единообразное, последовательное уведомление о КИ. Следует стремиться к постепенному устранению стигмы, связанной с раскрытием КИ. Не так давно ESC были опубликованы общие правила уведомления о КИ [49]. В настоящей статье представлен редакционный взгляд на проблему КИ. Согласно результатам Интернет-исследования правил НКЖ в отношении уведомления о КИ, данная проблема решается недостаточно эффективно и не в соответствии с едиными правилами. Необходимо дальнейшие усилия по разъяснению важности раскрытия КИ и внедрению принципов прозрачности биомедицинской науки.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке данной статьи Iris Chapuis, Lone Kristffersen, Isabelle Collin и Muriel Mioulet (Европейский Дом Сердца, Отдел ESC по связям с национальными обществами кардиологов).

- P, Van der Weyden MB, Zhaori G. Toward more uniform conflict disclosures – The updated ICMJE conflict of interest reporting form. *N Engl J Med*. 2010; 363 (2):188–9.
13. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, Nibouche D, Adamyan K, Huber K, Ector H, Masic I, Tarnovska R, Ivanusa M, Staněk V, Videbaek J, Hamed M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Cohen A, Rogava M, Böhm M, Fleck E, Heusch G, Klawki R, Vardas P, Stefanadis C, Tenczer J, Chiariello M, Elias J, Benjelloun H, Rødevand O, Kulakowski P, Apetrei E, Lusov VA, Oganov RG, Obradovic V, Kamensky G, Kenda MF, Höglund C, Lüscher TF, Lerch R, Jokhadar M, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Timmis A. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "Editors' Club". *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun; 61 (6):644–50.
14. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, Kulakowski P, Timmis A; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'Editors' Network'. *Eur Heart J*. 2010 Jan; 31 (1):26–8.
15. Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, Masic I, Ivanusa M, Antoniadou L, Aschermann M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Vardas P, Stefanadis C, Chiariello M, Bolognese L, Ambrosio G, van der Wall EE, Kulakowski P, Pinto FJ, Apetrei E, Oganov RG, Kamensky G, Lüscher TF, Lerch R, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Tajer CD, Lau CP, Márquez M, Kittayaphong R, Arai K, Alfonso F. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009 Dec; 95 (24): e3.
16. Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Apr; 32 (8):919–21.
17. Schwartz RS, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Full disclosure and the funding of biomedical research. *N Engl J Med* 2008; 358 (17):1850–1.
18. Simone J. More interest in conflicts of interest. *Lancet Oncol*. 2009; 10:836–7.
19. Conti RC. Conflict of interest. *Clin Cardiol* 2009; 32:666–667
20. Fontanarosa PB, Flanagan A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005; 294 (1):110–11.
21. Alpert JS. Doctors and the drug industry: how can we handle potential conflicts of interest? *Am J Med*. 2005 Feb; 118 (2):99–100.
22. Alpert JS. Doctors and the drug industry: Further thoughts for dealing with potential conflicts of interest? *Am J Med* 2008 Apr; 121 (4):253–5.
23. Lanier WL. Bidirectional conflicts of interest involving industry and medical journals: who will champion integrity? *Mayo Clin Proc*. 2009 Sep; 84 (9):771–5.

24. Bove A. Relations with industry: thoughts on claims of a broken system. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (2):177–79.
25. Bodenheimer T. The uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342 (20):1539–44.
26. Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. *BMJ*. 2009 Nov 27; 339: b4949.
27. Davidoff F, de Angelis CD, Drazen JM, Hoey J, Higaard L, Horton R., Kotzin S, Nicholls MG, Nylenna M, Overbeke JP, Sox HC, van der Weyden MB, Wilkes MS; International Committee of Medical Journal Editorset al. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet*. 2001; 358:854–6.
28. Johns MM, Barners M, Florencio PS. Restoring balance to industry-academia relationships in an era of institutional financial conflicts of interest: promoting research while maintaining trust. *JAMA*. 2003; 289 (6):741–6.
29. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov; 59 (11):1206–14.
30. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ*. 2006; 332 (7549):1061–4.
31. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326 (7400):1167–70.
32. Finucane TE, Boulton CE. Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med*. 2004; 117 (11):842–5.
33. Hirsch LJ. Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications: The tort bar and editorial oversight of medical journals. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (9):811–821.
34. Krzyanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA*. 2003; 290 (4):495–501.
35. Chan AW, Kroleza-Jerich K, Schmid I, Altman DC. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004; 171 (7):735–740.
36. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Duplicate or redundant publication: can we afford it?. *Rev Esp Cardiol*. 2005 May; 58 (5):601–4.
37. Hirsch L. Randomized clinical trials: what gets published, and when? *CMAJ*. 2004; 170 (4):481–483.
38. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ*. 2002; 325 (7358):249.
39. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for profit and not-for-profit organizations: 2000–2005. *JAMA*. 2006; 295 (19):2270–4.
40. Krimsky S, Rothenberg LS. Conflict of interest policies in science and medical journals: editors practices and authors disclosures. *Sci Eng Ethics* 2001; 7 (2):205–218.
41. Ancker JS, Flanagan A. A comparison of conflict of interest policies at peer-reviewed journals in different scientific disciplines. *Sci Eng Ethics* 2007; 13 (2):147–57.
42. Weinfurt KP, Seils DM, Tzeng JP, Lin L, Schulman KA, Califf RM. Consistency of financial interest disclosures in the biomedical literature: The case of coronary stents. *PLoS ONE* 2008; 3 (5): e2128.
43. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2 (5): e138.
44. The Editors. Publishing commentary by authors with potential conflicts of interest: When, Why and How. *Annals Intern Med* 2004; 141 (1):73–74.
45. Vorobiof G. Do conflict of interest really matter or does no one read the fine print anyway? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (19):1911.
46. Tanne JH. US Senate committee investigates conflicts of interest in industry funded medical education. *BMJ*. 2009 Aug 4; 339: b3139.
47. Rothman KJ. Conflict of interest. The new McCarthyism in science. *JAMA* 1993; 269 (21):2782–2784.
48. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Ethical considerations in the publication of scientific articles. *Rev Esp Cardiol*. 2011 May; 64 (5):427–9.
49. ESC Statement on COI policy. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehr464

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Анализ течения острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST на ЭКГ был проведен Subherwal et al. (США) в популяции 5787 пациентов, амбулаторно принимающих варфарин. Целью исследования было установить, влияет ли заранее начатая антикоагулянтная терапия на геморрагические осложнения при стандартном лечении ОКС. Среди пациентов лишь у 35% значение МНО соответствовало целевому диапазону, у 46% оно было ниже, а у 19% — выше. Применение ранней активной антикоагулянтной (гепарин) и антитромбоцитарной (клопидогрель, антагонисты G_{PIIb/IIIa}) терапии было связано с более высоким риском больших (TIMI) кровотечений у пациентов с МНО более двух. Общий риск кровотечений был повышен, не взирая на уровень МНО в группе антитромботической терапии, тогда как при проведении раннего чрескожного вмешательства опасность кровотечения не отличалась от таковой у пациентов, принимающих и не принимающих варфарин.

(По данным: Circulation, 2012)

По данным мета-анализа трех исследований коронарных стентов, покрытых лекарственным средством (сиролимус или паклитаксел), включавшего 5011 пациентов, было установлено, что пол не влияет на безопасность и эффективность стентирования как при плановом, так и при экстренном чрескожном коронарном вмешательстве. Анализ выполнен Stefanini et al. (Швейцария) по результатам исследований SIRTAX, LEADERS, RESOLUTE A-C.

(По данным: JACC Cardiovascular Interventions, 2012)

Анализ международного регистра RealiseAF, целью которого было установить эффективность контроля компенсации мерцательной аритмии (МА) по частоте и по наличию симптомов, приводится Steg et al. (Франция). Оценены данные 9665 пациентов; критерием контроля было наличие синусового ритма либо мерцательной аритмии с желудочковым ритмом не более 80 в минуту, что наблюдалось лишь у 59% пациентов. Связанное с мерцанием предсердий снижение активности и толерантности к физической нагрузке было у 67,4% с контролируемой МА и у 82,1% — с неконтролируемой. Уровень качества жизни согласно шкалам EQ-5D и др., был выше в группе контролируемой МА, однако в целом был низким в обеих группах. Вне зависимости от контроля МА, хотя бы одна госпитализация по связанным с сердечно-сосудистой патологией причинам за год была у 28,1% пациентов. Авторы делают вывод о том, что контроль МА и качество жизни пациентов с этой патологией явно требуют дальнейшего улучшения.

(По данным: Heart, 2012)

Новые положительные эффекты полифенолов оливкового масла в борьбе с атерогенезом были показаны в рандомизированном исследовании Castanjer et al. (Испания). Добровольцы получали масло, насыщенное или обедненное полифенольным компонентом (разница концентраций — более чем в сто раз), в течение трех недель. В группе насыщенного полифенолами масла было показано снижение концентрации окисленных ЛПНП и лектиноподобных рецепторов к ним, лиганда CD40L, субъединиц ИЛ-23, бета-2 адренергических рецепторов и других веществ, для которых установлена роль в прогрессировании атерогенеза. Эти данные подтверждают и отчасти объясняют положительный эффект средиземноморской диеты, рекомендуемой ВОЗ для профилактики атеросклероза.

(По данным: American Journal of Clinical Nutrition, 2012)

Ретроспективное изучение течения доклинической стадии диастолической сердечной недостаточности было проведено Vogel et al. (США, клиника Мейо). Проанализированы данные 833 пациентов (возрасте в среднем — 67,1 лет) за период наблюдения 3,9 лет. Степень диастолической дисфункции (ДД) изучалась для групп с E/A < 0,75, с псевдонормальной ДД, с рестриктивной ДД. Клинически выраженная сердечная недостаточность в течение 3 лет развилась у 11,6% пациентов, мерцательная аритмия — у 14,5%, умерло 10,1% пациентов. Показано, что при наличии бессимптомной ДД предиктором неблагоприятного течения является сниженная функция почек (СКФ < 60 мл/мин), вне зависимости от пола, возраста, фракции выброса левого желудочка, наличия или отсутствия ИБС и артериальной гипертензии.

(По данным: Circulation – Heart Failure, 2012)

Попытка оценки влияния витамина Е на оксидативный стресс приводится Chae et al. (США). Оценка риска развития сердечной недостаточности (СН) проводилась по Фрамингемской шкале. Далее группа 39815 практически здоровых женщин в течение 10 лет принимала витамин Е (600 Ед в день) или плацебо. Было выявлено, что прием витамина Е снижает риск развития СН с нормальной фракцией выброса (hazard ratio 0,59), не показывая определенного влияния на развитие систолической СН. Усредненный риск развития СН в подобной популяции не показал достоверных результатов.

(По данным: Circulation – Heart Failure, 2012)

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

КЛИНИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Сердюков Д. Ю.¹, Гордиенко А. В.¹, Никифоров В. С.¹, Гуляев Н. И.¹, Резванцев М. В.¹, Стариенко Е. А.²

Цель. Выявить основные клинические и ультразвуковые показатели, влияющие на развитие сердечной недостаточности у больных в подостром периоде инфаркта миокарда.

Материал и методы. Обследовано 135 больных инфарктом миокарда в остром и подостром периоде заболевания, изучены предшествующие факторы риска сердечно-сосудистых катастроф и особенности клинической картины заболевания, проведено ультразвуковое исследование сердца и сосудов печени.

Результаты. Выявлена взаимосвязь хронической сердечной недостаточности с состоянием систолической функции сердца, показателями центральной и печеночной гемодинамики.

Заключение. Предикторами застойной сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда в подостром периоде являются перенесенная острая левожелудочковая недостаточность, легочная гипертензия и венозный застой в печени.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 16–20

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, печеночный кровоток, хроническая сердечная недостаточность.

ФГБОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова¹, Санкт-Петербург; ГУЗ Городская клиническая больница № 20², Санкт-Петербург, Россия.

Сердюков Д. Ю.* – капитан медицинской службы адъюнкт кафедры госпитальной терапии, Гордиенко А. В. – заведующий кафедрой госпитальной терапии, Никифоров В. С. – подполковник медицинской службы, доктор медицинских наук, доцент кафедры военно-морской и госпитальной терапии, Гуляев Н. И. – майор медицинской службы, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии, Резванцев М. В. – полковник медицинской службы, доцент кафедры автоматизации и управления медицинской службой, Стариенко Е. А. – врач-кардиолог.

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

Рукопись получена 20.02.2012

Принята к публикации 12.03.2012

С середины XX века в связи с изменением терапевтической тактики лечения, использованием новых групп лекарственных средств и активным применением интервенционных методов существенно сократилась летальность у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Данный факт вместе с увеличением средней продолжительности жизни населения и наличием артериальной гипертензии (АГ) обуславливает высокую распространенность такого осложнения ишемической болезни (ИБС), как хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В Российской Федерации ХСН является основной причиной госпитализации 16,8% больных, проходящих лечение в стационарах кардиологического профиля [1, 2].

На сегодняшний день известно множество факторов риска ИБС и сердечно-сосудистых осложнений; в клинической практике активно используется шкала риска смерти TIMI. Однако данные классификации не лишены некоторых недостатков. Так, существуют критерии неблагоприятного (летального) прогноза у пациентов с острой коронарной патологией, в число которых входит застойная сердечная недостаточность, однако ее предикторы у больных с началом ИБС с ИМ, т.е. без длительного анамнеза ХСН, до конца не изучены.

При осложненном течении ИМ [3] часто наблюдается снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ). На этом фоне для снижения венозного возврата компенсаторно происходит депонирование циркулирующей крови в близлежащих органах. Одним из таких депо является печень, способная вместить до 1,5 л крови при нарушении насосной функции сердца [4]. В связи с этим представляет интерес изучение характера связи центральной

и печеночной гемодинамики [4, 5], а также их возможного влияния на развитие сердечной недостаточности у больных ИМ.

Цель исследования – выявление основных клинических и ультразвуковых показателей, влияющих на развитие сердечной недостаточности у больных в подостром периоде ИМ.

Материал и методы

Было обследовано 135 пациентов (89 мужчин и 46 женщин) в возрасте $67,7 \pm 10,6$ лет с ИМЛЖ. Группу контроля составили 30 человек (19 мужчин, 11 женщин) в возрасте 63 ± 14 лет без заболеваний сердца и печени. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Все 135 человек при поступлении в стационар были обследованы по стандартной методике, включавшей сбор жалоб, анамнеза болезни и стиля жизни, объективный осмотр, лабораторную и инструментальную диагностику: общеклиническое и биохимическое исследование крови, электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ). Всем обследованным также выполнялась тканевая миокардиальная доплероэхокардиография (ТМДЭхоКГ) и ультразвуковая ангиография печени. Все больные во время госпитализации получали стандартную консервативную терапию инфаркта миокарда.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось в течение первых трех суток от начала ИМ на аппарате «Vivid 7» фирмы «General Electrics» (Швеция) по стандартной методике [6,7]. При одномерной ЭхоКГ оценивали размеры камер сердца (систоличе-

ский (КСР ЛЖ) и диастолический (КДР ЛЖ) размеры ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) — КДР ПЖ), их толщину. Расчет фракции выброса (ФВ) ЛЖ производился по методу Simpson. Диастолическую функцию ПЖ и ЛЖ оценивали по транстрикуспидальному и трансмитральному кровотоку, а также с помощью ТМДЭхоКГ. Среднее давление в легочной артерии (СрДла) определяли по формуле Kitabotake. Допплеровский спектр при выполнении ТМДЭхоКГ регистрировался от митрального и трикуспидального фиброзных колец (рис. 1).

Среднее давление в правом предсердии (ДПП) — центральное венозное давление (ЦВД) рассчитывалось по формуле Nagueh S. F. [7]:

$$\text{Среднее ДПП} = 1,7 E/E_m + 0,8$$

где E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения; E_m — пиковая скорость смещения трикуспидального кольца со стороны боковой стенки ПЖ (по данным импульсной ТМДЭхоКГ).

При доплерографии печени, проводимой одновременно с ультразвуковым исследованием сердца, в печеночных венах выделяли следующие типы волн [8]: две антероградные — систолическая (S) и диастолическая (D), ретроградные — предсердная (A) и непостоянные V- и C-волны (рис. 2).

Нормальный (HV0) кровоток в печеночных венах верифицировался по эмпирически полученным нормативам у здоровых пациентов. HV1-кровоток диагностировался при снижении амплитуды пиков; HV2-монофазный кровоток определяли при отсутствии четко выраженных волн S и D; гипердинамический вариант — при увеличении пика A более 0,3 м/с; разнонаправленный кровоток при двухфазном спектре (только волна S и A).

Наличие признаков печеночного застоя (ППЗ) при ультразвуковой доплерографии определяли по диаметру срединной печеночной и нижней полой вен [9, 10]. Отсутствие признака полагалось при диаметре печеночной вены менее 0,9, нижней полой вены (НПВ) — 2,0 см, соответственно; превышение

Таблица 1

**Предшествующие факторы
риска сердечно-сосудистых осложнений**

Фактор риска	Больные ИМ (n=135)	
	n	(%)
Ожирение	42	31
Метаболический синдром	32	23,7
Сахарный диабет 2 типа	12	9
Курение	78	57,7
АГ	85	63

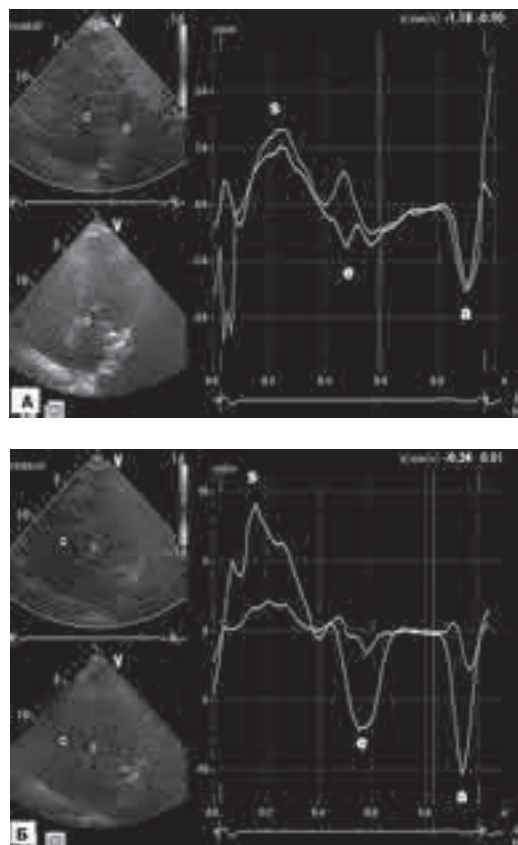


Рис. 1. Тканевой миокардиальный доплеровский спектр от митрального (А) и трикуспидального (Б) фиброзных колец у больного ИМ.

Таблица 2

Морфометрия и сократительная функция сердца ($\bar{X} \pm \sigma$)

Показатель	Острый период ИМ (n=135)	Подострый период ИМ (n=135)	Контроль (n=30)
КДО ЛЖ, мл	128,4±35	137±44*	113±27*
КСО ЛЖ, мл	62,3±30,2	66±38,3	40,4±12,4*
УО, мл	70±27,4	71±26	73,2±12,3
ФВ, %	51,5±13	51,6±12,3	65,7±8,0***
ФУ, %	27,5±8,3	26,2±6,8	35,5±4,0***
ММ ЛЖ, г	240,3±82,5	257±85,5*	173±29,5*
КДР ПЖ, см	2,6±0,5	2,7±0,3	2,2±0,24
ЛА, см	2,3±0,3	2,2±0,3	1,9±0,2*
ИЛС, баллы	1,78±0,64	1,5±0,67*	1,0***

Примечание: * — уровень значимости $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; в 3-м столбце различия между показателями в остром и подостром периоде ИМ; в 4-м — между острым периодом ИМ и контролем.

Таблица 3
Результаты доплерографии сердца ($X \pm \sigma$)

Показатель	Острый период ИМ (n=135)	Подострый период ИМ (n=135)	Контроль (n=30)
1	2	3	4
Ел, м/с	0,50±0,14	0,46±0,13	0,75±0,17***
Ал, м/с	0,58±0,14	0,60±0,14	0,52±0,15
е _л , м/с	0,09±0,04	0,10±0,04	0,2±0,03***
а _л , м/с	0,12±0,06	0,14±0,02	0,08±0,03*
с _л , м/с	0,12±0,04	0,12±0,05	0,14±0,03
Еп, м/с	0,40±0,10	0,37±0,20	0,58±0,15***
Ап, м/с	0,44±0,10	0,44±0,20	0,38±0,1**
е _п , м/с	0,09±0,03	0,11±0,05	0,13±0,03*
а _п , м/с	0,14±0,05	0,17±0,02	0,09±0,03**
с _п , м/с	0,14±0,05	0,16±0,07	0,12±0,04
ДПП, мм рт. ст.	9,1±2,9	7,2±3,0	8,5±1,6
СрДла, мм рт. ст.	30,2±14,2	31,7±18,0	16,1±2,6***

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; в 4-м столбце различия между показателями острого периода ИМ и контролем.

обоих нормативов трактовалось как печеночный застой.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8 for Windows. При сравнении распределений количественных показателей в группах использовался t-критерий Стьюдента, при сравнении качественных признаков – критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), при его неустойчивости использовался двусторонний точный тест Фишера. Оценка силы, направления и значимости корреляционной связи между показателями выполнена с применением коэффициента корреляции r Спирмена. Для разработки математических моделей использовали дисперсионный и дискриминантный анализ [11].

Результаты и обсуждение

В исследованной когорте по данным ЭКГ и ЭхоКГ преобладали пациенты с передней локализацией ИМ – 103 человека (76%). Очаг некроза в передне-септальной области ЛЖ диагностировали у 19 пациентов (14%), боковой – у 35 (26%), передней стенки – у 14 (10%), переднебоковой – у 35 (26%) человек. Поражение задней стенки ЛЖ было выявлено у 32 (24%) больных ИМ (26%).

Были проанализированы: анамнез, жалобы, данные объективного осмотра у 135 пациентов, включенных в исследование. Наиболее распространенными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений в исследованной когорте пациентов (табл. 1) оказались АГ, ожирение и курение, а их сочетание было обнаружено у 25 (18,5%) пациентов. Полученные данные в целом соответствуют общепринятой науч-

Таблица 4
Результаты ультразвуковой ангиографии печени ($X \pm \sigma$)

Показатель	Острый период ИМ (n=135)	Подострый период ИМ (n=135)	Контроль (n=30)
1	2	3	4
Диаметр ВВ, см	1,1±0,15	1,0±0,14	1,0±0,5
Диаметр НПВ, см	1,8±0,4	1,7±0,3	1,65±0,3*
Диаметр печеночной вены, см	0,80±0,14	0,75±0,12	0,62±0,08*
ППЗ, %	39 (29)	20 (15)*	-
V, м/с	0,21±0,10	0,20±0,07	0,30±0,09*
S, м/с	0,23±0,07	0,22±0,09	0,37±0,1*
D, м/с	0,20±0,09	0,21±0,10	0,27±0,08*
A, м/с	0,15±0,07	0,14±0,10	0,23±0,08*
A/S, м/с	0,56±0,2	0,53±0,3	0,63±0,15
S/D, м/с	1,14±0,45	1,14±0,28	1,37±0,53
A/D, м/с	0,64±0,32	0,64±0,37	0,8±0,23
НПК, %	69 (51)	61 (45)	-

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$; в 3-м столбце различия между показателями острого и подострого периода ИМ; в 4-м – между острым периодом ИМ и контролем.

ной концепции о факторах риска ИБС и свидетельствуют о репрезентативности полученной выборки.

Признаки острой левожелудочковой недостаточности (ОЛН) достоверно чаще выявлялись у больных с повторным ИМ ($\chi^2=7,5$; $p < 0,01$). Предшествующая ХСН была у 74 (54,8%) человек.

При проведении ЭхоКГ (табл. 2) больным ИМ уже в остром периоде (первые трое суток заболевания) имелась тенденция к дилатации левых полостей сердца, сопровождавшаяся значимым ($p=0,040$) снижением ФВ ЛЖ, увеличением его массы и нарушением локальной сократимости. В подостром периоде (18–21 сутки ИМ) прогрессировало ремоделирование ЛЖ, выражавшееся в дальнейшем увеличении его размера и массы ($p=0,043$ и $p=0,022$ соответственно). Несмотря на некоторое улучшение показателя ИЛС, ФВ ЛЖ сохраняла прежнее сниженное значение. Дилатация ПЖ свидетельствовала о вовлечении в патологический процесс ишемического ремоделирования обоих желудочков.

Трансмитральный и транстрикуспидальный кровоток у пациентов с ИМ (табл. 3) характеризовался снижением скоростей раннего расслабления миокарда обоих желудочков, возрастанием роли кровотока в систолу предсердий по сравнению с контрольной группой пациентов. На фоне проводимой терапии не отмечалось какой-либо значимой динамики данных показателей. При проведении ТМДЭхоКГ были получены аналогичные результаты, отражающие наличие у пациентов бивентрикулярной диастолической дисфункции сердца. При неинвазивной оценке ЦВД и СрДла установлено их повышение в остром периоде заболевания; к концу периода госпитальной

реабилитации наблюдалась положительная динамика в виде снижения ДПП, сохранялась умеренная легочная гипертензия.

При выполнении ультразвуковой доплерографии печени (табл. 4) в остром периоде ИМ значимо чаще ($p=0,033$) встречались признаки печеночного застоя, проявлявшиеся расширением нижней полой и печеночных вен. У пациентов с ИМ наблюдались более низкие, по сравнению с контролем, значения линейных скоростей в печеночных сосудах, соответственно у них чаще диагностировалось нарушение печеночного кровотока. На фоне терапии происходило уменьшение ППЗ, однако при этом скоростные показатели печеночного кровотока, по аналогии с внутрисердечным, оставались на прежнем уровне.

При проведении корреляционного анализа (табл. 5) наиболее выраженные связи с сердечной недостаточностью в подостром периоде ИМ продемонстрировали такие показатели, как ОЛН, СрДла, ППЗ и ДПП.

Для решения задачи исследования с помощью дискриминантного и дисперсионного анализа [5,8] была разработана математическая модель диагностики сердечной недостаточности в период госпитальной реабилитации у больных ИМ по клиническим данным и показателям центральной и внутрипеченочной гемодинамики острого периода.

Группирующим служил признак выраженности ХСН в подостром периоде ИМ. Сердечная недостаточность 1–2 ФК по NYHA расценивалась как умеренная, 3–4 ФК – как выраженная.

Анализ результатов дисперсионного анализа показал, что для построения дискриминантной модели мог использоваться ряд показателей, имевших статистически достоверную связь со степенью выраженности сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде. Наиболее тесная связь была выявлена с факторами ОЛН ($F=82,1$; $p<0,001$), печеночным застоем ($F=25$; $p<0,001$), СрДла ($F=11,6$; $p=0,001$), ДПП ($F=12,6$; $p<0,001$), ФВ ($F=10,3$; $p=0,002$) и бивентрикулярной ДД ($F=11,2$; $p=0,0011$).

Окончательная дискриминантная модель содержала 3 переменных: ОЛН ($F=52,9$; $p<0,001$), ППЗ ($F=11,9$; $p=0,017$) и СрДла ($F=5,2$; $p=0,05$). Полученная модель оказалась статистически достоверной (критерий $F(3)=38,32$; $p<0,001$).

Была получена одна каноническая линейная дискриминантная функция с уровнем значимости $p<0,001$ ($\chi^2=64,75$). При условии равной априорной вероятности степени выраженности сердечной недостаточности в подостром периоде ИМ (умеренная или выраженная) были получены линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F1 = -8,12 + 11,9 * ОЛН - 2,32 * ППЗ + 0,07 * СрДла$$

$$F2 = -22,37 + 22 * ОЛН + 1,27 * ППЗ - 0,004 * СрДла,$$

Таблица 5

Оценка корреляционной связи показателей с признаками сердечной недостаточности в подостром периоде ИМ

Показатель	Сердечная недостаточность	
	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	Уровень значимости, p
АГ	0,26	0,008
ИМ (первичный/повторный)	0,27	0,002
Исходная ХСН	0,17	0,047
ОЛН	0,33	<0,001
ЧСС	0,26	0,013
ДД ЛЖ	0,24	0,007
ДД ПЖ	0,27	0,002
Бивентрикулярная ДД	0,3	0,001
ФВ	-0,25	0,01
СрДла	0,42	<0,001
ДПП	0,37	<0,001
ППЗ	0,41	<0,001

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОЛН – острая левожелудочковая недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ДД ПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка, ДД – диастолическая дисфункция, ФВ – фракция выброса, СрДла – среднее давление в легочной артерии, ДПП – среднее давление в правом предсердии, ППЗ – признаки печеночного застоя.

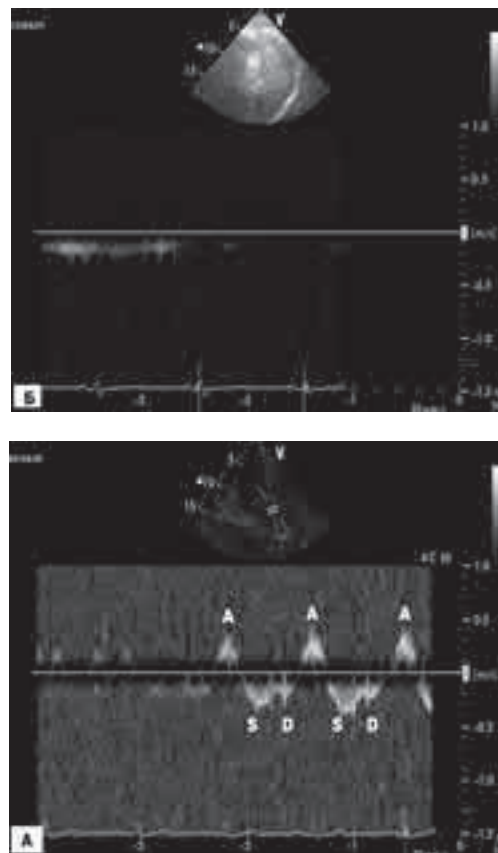


Рис. 2. Нормальный (HV0) кровоток у здорового человека (А) и монофазный (HV2) кровоток в печеночной вене у больного ИМ (Б).

где ОЛН — острая левожелудочковая недостаточность; ППЗ — признаки печеночного застоя; СрДла — среднее давление в легочной артерии.

Первая классификационная дискриминантная функция соответствует группе пациентов с ИМ и умеренной степенью сердечной недостаточности на момент выписки, вторая — с выраженной сердечной недостаточностью.

Эффективность полученной модели составила 90% (чувствительность — 89,4%, специфичность — 94,1%).

Функционирование модели продемонстрировано на примере 2-х пациентов с ИМ без признаков предшествующей ХСН. У пациента В., 48 лет в остром периоде ИМ отсутствовали признаки ОЛН (ОЛН=1), печеночного застоя (ППЗ=0), СрДла составляло 18 мм рт. ст. У второго пациента — С., 57 лет — в остром периоде ИМ выслушивались влажные хрипы в нижних отделах легких (ОЛН=2), наблюдалось расширение печеночных вен (ППЗ=1) и легочная гипертензия (СрДла=30 мм рт. ст.).

По приведенным формулам получены значения: для пациента В. $F1=5,04$ и $F2=-0,44$, для пациента С. $F1=15,5$ и $F2=22,75$. Наибольшее значение функ-

ции при выписке у первого больного соответствовало умеренной ХСН, у второго — выраженной ХСН.

В ходе проведения теста с шестиминутной ходьбой у пациента В. была определена ХСН 1 ФК (умеренная), у пациента С. — 3 ФК.

Таким образом, полученная дискриминантная модель позволила на основании клинических данных, результатов ЭхоКГ и доплерографии сосудов печени эффективно прогнозировать степень сердечной недостаточности у больных ИМ по окончании периода госпитальной реабилитации.

Заключение

Предикторами развития сердечной недостаточности высокого функционального класса у больных инфарктом миокарда в конце периода госпитальной реабилитации являются наличие в первые сутки заболевания признаков острой левожелудочковой недостаточности, легочной гипертензии и венозного полнокровия печени. Полученные данные целесообразно использовать в качестве дополнительных критериев для отбора пациентов, нуждающихся в дальнейшем кардиохирургическом лечении.

Литература

1. Belenkov Yu. N., Oganov R. G. Cardiology: clinical recommendations. — M.: GEOTAR-Media, 2009: 901. Russian (Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. Кардиология: клинические рекомендации. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009: 901).
2. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 3th ed. M. Silicea-Poligraf, 2010: 112. Russian (Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). М. Силиция-Полиграф, 2010: 112).
3. Belevitin A. B., Khubulava G. G., Tyrenko V. V. et al. Clinical flow of the complicated myocardial infarction. St. Petersburg.: VMedA, 2004: 63. Russian (Белевитин А. Б., Хубулава Г. Г., Тыренко В. В. и др. Клиническое течение осложненного инфаркта миокарда. СПб.: ВМедА, 2004: 63).
4. Krutova T. V., Beresten' N. F. Tissue Doppler imaging in diagnostics of the early disturbances of cardiodynamic with the chronic diffuse liver diseases. Echografy 2004; 5, 1: 23–28. Russian (Кругова Т. В., Берестень Н. Ф. Тканевая доплерография в диагностике ранних нарушений кардиодинамики при хронических диффузных заболеваниях печени. Эхография 2004, 5, 1: 23–28).
5. Kinzerskaya M. L. Value of the parameters of portal hemodynamic for predicting the flow of heart failure. Kazan. Med. J. 2007; 88, 4: 336–39. Russian (Кинзерская М. Л. Значение параметров портальной гемодинамики для прогнозирования течения сердечной недостаточности. Казан. мед. журн. 2007, 88, 4: 336–39).
6. Gottdiener J. S., Bednarz J., Devereux R. et al. Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and The Task Force on Echocardiography in Clinical Trials. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004; 17, 10: 1086–119.
7. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillbert T. C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Eur. J. Echocardiogr. 2009; 10, 2: 165–93.
8. McNaughton D. A., Abu-Yousef M. M. Doppler US of the Liver Made Simple. RadioGraphics 2011; 31, 1: 161–88.
9. Dzidzava I. I., Kotiv B. N., Kashkin D. P. et al. Parameters of portal hemodynamic in the patients with cirrhosis of the liver with the syndrome of portal hypertension according to the data of ultrasonic Doppler imagin. Med. Visualization 2009; 4: 90–94. Russian (Дзидзава И. И., Котив Б. Н., Кашкин Д. П. и др. Параметры портальной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии. Мед. визуализация 2009, 4: 90–94).
10. Mit'kov V. V. Guidelines for ultrasound examination. General ultrasound examination. M.: Vidar. M, 2006: 720. Russian (Митьков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. М.: Видар-М, 2006: 720).
11. Yunkero V. I., Grigoryev S. G., Rezvantsev M. V. Mathematical-statistical processing data of medical studies. — 3th ed. St. Petersburg.: VMedA, 2011: 318. Russian (Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — 3-е изд., доп. СПб.: ВМедА, 2011: 318).

Clinical and ultrasound predictors of heart failure development in patients with subacute myocardial infarction

Serdyukov D. Yu.¹, Gordienko A. V.¹, Nikiforov V. S.¹, Gulyaev N. I.¹, Rezvantsev M. V.¹, Starienko E. A.²

Aim. To identify major clinical and ultrasound predictors of heart failure development in patients with subacute myocardial infarction (MI).

Material and methods. In total, 135 patients with acute and subacute MI were examined. The assessment of pre-existing cardiovascular risk factors and MI clinical course was combined with ultrasound examination of the heart and hepatic vessels.

Results. Chronic heart failure was associated with selected parameters of systolic and diastolic cardiac function, as well as central and hepatic hemodynamics.

Conclusion. In patients with subacute MI, the predictors of congestive heart failure included acute left ventricular failure, pulmonary hypertension, and hepatic venous congestion.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 16–20

Key words: Myocardial infarction, acute heart failure, hepatic blood flow, chronic heart failure.

S. M. Kirov Military Medical Academy¹, St. Petersburg; City Clinical Hospital No. 20², St. Petersburg, Russia.

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В АНАМНЕЗЕ В СВЯЗИ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

Иванов А. П.^{1,2}, Клюквин Д. В.³, Ростороцкая В. В.^{1,2}, Эльгардт И. А.²

Цель исследования. Изучить особенности влияния обструктивного апноэ сна (ОАС) на клинко-функциональный статус больных инфарктом миокарда (ИМ) и характер течения заболевания в первые 3 месяца наблюдения в зависимости от наличия до ИМ стабильной стенокардии.

Материал и методы. Наблюдали 68 больных ИМ, из которых у 38 диагностировано ОАС по данным мониторингирования ЭКГ и дыхания. При обследовании использовались эхокардиография и велоэргометрия.

Результаты. Показано, что при ОАС ИМ чаще развивается в молодом возрасте у больных, имевших в анамнезе диабет и артериальную гипертензию. При этом выраженность ОАС наибольшая в острой стадии ИМ. Характерно, что течение ИМ у больных с ОАС связано со снижением гемодинамических показателей сердца и усугублением ишемии миокарда, из которых только последняя достоверно уменьшается в динамике. Наличие стабильной стенокардии до ИМ частично нивелирует отрицательные эффекты ОАС, уменьшая количество эпизодов ишемии в 1,9 раза, а суммарную ее продолжительность за сутки – в 2,2 раза.

Заключение. Сделан вывод о необходимости учета полученных данных при проведении лечения и профилактике осложнений.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 21–26

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, инфаркт миокарда, предшествующая стенокардия.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) признается фактором риска развития осложненного течения сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При этом имеются данные о влиянии ОАС на частоту развития неблагоприятных событий в острой фазе инфаркта миокарда (ИМ) [2], а также на ускорение атерогенеза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. Напротив, ряд авторов отмечали протективное влияние на функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) в постинфарктном периоде имевшейся до ИМ стабильной стенокардии (хронической ИБС) [4]. Однако динамика состояния больных ИМ, развившимся на фоне ОАС в зависимости от имевшейся у них хронической ИБС, не изучена.

Целью исследования явилось сравнение клинко-функционального статуса больных ИМ в течение первых 3 месяцев заболевания при наличии ОАС, который развивался на фоне полного здоровья или при хронической ИБС с приступами стабильной стенокардии.

Материал и методы

В исследование было включено 68 больных мужчин (49; 72%) в возрасте 44–72 лет (в среднем – 61,1±8,2 года), поступавших в кардиореанимационный блок в связи с развитием у них острого ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. У 32 (47%) из них в анамнезе имелась стабильная стенокардия I–III функциональных классов (ФК) без указаний на перенесенный ранее ИМ. У 38 (55,9%) при наблюдении

Тверская медицинская академия¹, Тверь; Тверской клинический кардиологический диспансер², Тверь; Городская больница № 3, Зеленоград³, Россия.

Иванов А. П.* – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФПДО, научный руководитель, Клюквин Д. В. – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением, Ростороцкая В. В. – к.м.н., врач-кардиолог; докторант ТМА, Эльгардт И. А. – заслуженный врач РФ, к.м.н., главный врач б-цы № 3.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio69@inbox.ru

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ОАС – обструктивное апноэ сна; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; SpO₂ – насыщение крови кислородом.

Рукопись получена 13.02.2012

Принята к публикации 12.03.2012

в стационаре выявлены эпизоды остановок дыхания во время сна.

Наличие ИМ подтверждено типичной клиникой и динамикой ЭКГ, а также тестом с тропонином I. Большинство пациентов (41; 60,3%) поступало в стационар спустя 12 часов от начала заболевания, что исключало возможность проведения у них тромболитической терапии. Из медикаментозных препаратов больные получали пролонгированные нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция. Всем, включенным в исследование пациентам, комплексное обследование проводилось в первые 3–5 суток пребывания в стационаре, на момент выписки и спустя 3 месяца амбулаторной реабилитации.

Всем пациентам, включенным в исследование и подписавшим информационное согласие на его проведение, предлагалось ответить на вопросы Берлинского анкетного опросника, позволяющего оценить клинко-анамнестические характеристики сна и дневной сонливости [5]. В блоке интенсивной терапии при проведении мониторингового наблюдения оценивали эпизоды апноэ при одновременной регистрации ЭКГ и дыхания с применением носового датчика потока воздуха [6]. С целью дифференциации обструктивного и центрального апноэ параллельно регистрировали движения грудной и брюшной стенок. Отсутствие движений последней в момент развития апноэ считали признаком его центрального характера [5], и эти пациенты исключались из дальнейшего исследования. В исследование не включались также больные с ЛОР – патологией и обструк-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ИМ

Показатели	Группы больных		p
	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=30)	
Возраст	51,1±3,8	67,7±4,1	<0,05
Мужчины (абс/%)	29/76,3	20/66,7	нд
ИМТ (кг/м ²)	24,4±3,1	22,8±5,1	нд
ФВ (%)	60,1±4,4	62,8±3,1	нд
Факторы риска:			
диабет в анамнезе (абс/%)	12/31,5	4/13,3	<0,05
АГ в анамнезе (абс/%)	18/47,4	5/16,7	<0,05
курение в анамнезе (абс/%)	19/50,0	14/46,7	нд

Примечание: здесь и далее нд – различия недостоверны.

тивными заболеваниями легких, способных существенно влиять на развитие ОАС.

Наличие ОАС документировано при проведении кардио-респираторного мониторингования с применением аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника» (фирма «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Характер дыхания изучали по реопневмограмме. Дополнительно оценивали показатели ночной пульсоксиметрии с помощью пальцевого инфракрасного датчика. Критериями обструктивного апноэ сна считали регистрацию эпизодов прекращения дыхания во время сна длительностью не менее 10 с или уменьшение его амплитуды более чем на 50%, соотнося их количество со временем сна, считая этот показатель индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ). Во внимание принимали ИАГ>5 в час, а также уменьшение насыщения крови кислородом (SpO₂) на 3% и более [7].

Одновременно с этим на всех этапах реабилитации больных изучалось состояние систолической и диастолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с анализом фракции выброса (ФВ), конечных систолического и диастолического объемов (КСО, КДО), а также размера левого предсердия (ЛП). С использованием доплер-ЭхоКГ изучался характер трансмитрального кровотока с оценкой диастолической функции и выявлением нарушений последней [8]. На заключительном этапе амбулаторной реабилитации проводилась проба с физической нагрузкой на велоэргометре с оценкой динамики ЭКГ.

Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.1». Полученные цифровые данные выражались в единицах международной системы измерений (СИ). Определялись следующие показатели описательной статистики: среднее (М), минимум, максимум, ошибка средней арифметической (м), среднее квадратичное отклонение (SD). В зависимости от характера данных и вида их распределения применялись параметрические (парный и непарный t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, коэффициент линей-

ной корреляции Пирсона) и непараметрические (критерий Фишера, U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, χ^2 с поправкой Йетса) анализы. Анализ частот дискретных параметров проводился с применением таблиц сопряженности, χ^2 – Пирсона и χ^2 – Макнемара. Обобщение результатов проводили путем анализа четырехпольных таблиц сопряженности на основе соответствующих статистических показателей. Для оценки качественных признаков применяли точный критерий Фишера или χ^2 в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Для сравнения показателей в исходном и проспективном исследованиях использовали Т – критерий парных сравнений Вилкоксона. Достоверность различий между группами определялась при уровне безошибочного прогноза 95% (p<0,05).

Результаты

По результатам первичного обследования больных с ИМ сформирована контрольная группа в составе 30 пациентов, не имевших по данным кардио-респираторного мониторингования значимых эпизодов остановок дыхания во время сна. В основную группу вошли 38 больных, у которых выявлялись эпизоды апноэ/гипопноэ сна, превышавшие по своей частоте 5 в час. В основной и контрольной группах выделены больные, ИМ у которых развился на фоне имевшейся ранее стабильной стенокардии. Число таких пациентов в основной и контрольной группах составило соответственно 18 и 14 (47,4 и 46,7%); у остальных 20 и 16 (52,6 и 53,3%) «ишемический» предынфарктный анамнез отсутствовал. На основе этих данных в группах выделены подгруппы больных А и В, имевших и не имевших хроническую ИБС до развития ИМ.

Клинико-инструментальная характеристика больных основной и контрольной групп представлена в таблице 1.

Как следует из приведенных данных, пациенты основной группы оказались моложе, у них чаще в анамнезе имелся диабет ($\chi^2=6,12$; p<0,05) и АГ

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика больных основной группы

Показатели	Подгруппы больных основной группы		p
	Подгруппа А (n=18)	Подгруппа В (n=20)	
Возраст	50,8±2,9	56,1±4,0	нд
Мужчины (абс/%)	15/83,3	14/70,0	нд
ИМТ (кг/м ²)	20,1±2,9	25,4±3,8	<0,05
ФВ (%)	60,5±2,1	54,1±3,8	нд
Факторы риска:			
диабет в анамнезе (абс/%)	6/33,3	6/30,0	<0,05
АГ в анамнезе (абс/%)	6/33,3	12/60,6	<0,01
курение в анамнезе (абс/%)	4/22,2	15/75,0	<0,01

($\chi^2=5,22$; $p<0,05$). В то же время группы существенно не различались по половому признаку, индексу массы тела (ИМТ), ФВ и курению в анамнезе.

Аналогичные характеристики основной и контрольной групп в зависимости от наличия предынфарктной стенокардии имели некоторые существенные отличия, что показано в таблицах 2 и 3.

Как следует из приведенных в таблицах данных, независимо от наличия ОАС больные ИМ с предшествующей стабильной стенокардией имели ИМТ существенно ниже. При этом в основной и контрольной группах число больных с ИМТ более 25 кг/м² в отсутствии «ишемического» предынфарктного анамнеза составило соответственно 5 и 10 пациентов (20 и 62,5%), тогда как при развитии ИМ на фоне хронической ИБС их число было существенно ниже (соответственно 2 и 3 больных; 11,1 и 21,4%; $\chi^2=6,24$ и 5,98; в обоих случаях $p<0,01$). Одновременно с этим в обеих группах наличие стабильной стенокардии до ИМ ассоциировалось с уменьшением числа курящих (22,2 и 14,3%), тогда как среди лиц, не имевших стабильной стенокардии до ИМ курили соответственно 15 и 12 больных (75,0% в обеих группах; $\chi^2=6,31$ и 5,98; $p<0,01$). Наряду с этим только в основной группе выявлено значительно меньшее число больных с АГ при имевшейся до ИМ хронической ИБС (соответственно 33,3 и 60,6%; $\chi^2=4,31$; $p<0,01$).

Наличие ОАС у больных основной группы существенно отличало ее от контрольной группы, прежде всего по уровню ИАГ, который составил соответственно 15,4±3,7 и 2,9±1,8 эпизодов/час ($p<0,001$). Одновременно с этим в основной группе данный показатель оказался достоверно ниже у больных, имевших до ИМ приступы стабильной стенокардии. При этом ИАГ в подгруппах А и В основной группы составил 11,1±1,9 и 17,2±2,4 эпизодов/час ($p<0,001$). Данный факт демонстрирует более значимое ночное нарушение дыхания у больных ИМ с ОАС в отсутствие хронической ИБС в анамнезе.

Динамика состояния больных, включенных в исследование, оцененная при выписке из ста-

циона и спустя 3 месяца от начала ИМ, характеризовалась снижением ИАГ у больных основной группы при наличии у них ОАС. Однако степень уменьшения ИАГ оказалась различной. Так, в основной группе при наличии предшествующей ИМ стабильной стенокардии в указанные сроки ИАГ составил 9,7±1,8 и 9,1±1,6 эпизодов/час (уменьшение на 12,6 и 18,0%), тогда как в подгруппе В его уровень оказался равным 16,1 и 15,7 эпизодов/час (уменьшение на 6,4 и 8,7%; $p<0,01$). Вместе с тем в контрольной группе отчетливых изменений со стороны ИАГ не отмечено и во всех случаях его значения не превышали предельно допустимого нормального уровня – 5 эпизодов/час.

Одновременно с динамикой ИАГ в сравниваемых группах выявлены изменения выраженности ишемии миокарда по данным мониторинга ЭКГ и гемодинамических показателей ЭхоКГ. Динамика изучаемых показателей при выписке из стационара и спустя 3 месяца от развития ИМ в основной и контрольной группах представлена в таблице 4.

Как следует из приведенных данных, группы больных при выписке из стационара существенно не различались по анализируемым показателям. Вместе с тем необходимо отметить, что частота развития постинфарктной стенокардии в основной группе оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно у 8 и 4 пациентов; 21,0 и 13,3%; $\chi^2=4,18$; $p<0,05$), причем последняя имела место и спустя 3 месяца от момента развития заболевания. При этом количество эпизодов болевой ишемии миокарда спустя 3 месяца также было выше в основной группе (в 1,2 раза; $p<0,05$). У этих больных оказалось существенно больше эпизодов безболевой ишемии (в 1,4 раза; $p<0,01$), и суммарная длительность ишемии в течение суток мониторинга была больше (в 1,7 раза; $p<0,01$). Одновременно с этим в основной группе в тот же срок достоверно выше оказался КСО (в 1,2 раза; $p<0,05$), а ФВ уменьшилась в 1,1 раза ($p<0,05$).

Таблица 3

Клинико-функциональная характеристика больных контрольной группы

Показатели	Подгруппы больных контрольной группы		p
	Подгруппа А (n=14)	Подгруппа В (n=16)	
Возраст	64,1±7,2	69,1±5,8	нд
Мужчины (абс/%)	9/64,3	11/68,7	нд
ИМТ (кг/м ²)	21,7±4,1	28,4±3,8	<0,05
ФВ (%)	63,1±2,7	50,4±3,4	<0,01
Факторы риска:			
диабет в анамнезе (абс/%)	1/7,1	3/18,7	нд
АГ в анамнезе (абс/%)	3/21,4	2/18,7	нд
курение в анамнезе (абс/%)	2/12,3	12/75,0	<0,01

В свою очередь, сравнение анализируемых показателей у больных основной группы при выписке из стационара и спустя 3 месяца амбулаторного наблюдения выявило достоверное уменьшение только суммарной суточной ишемии миокарда (на 16,1%; $p<0,05$), тогда как в контрольной группе в результате амбулаторной реабилитации отмечена положительная динамика всех оцениваемых параметров. Так, количество эпизодов болевой и безболевой ишемии уменьшилось на 29% ($p<0,05$), суммарная ее продолжительность – на 51,1% ($p<0,01$), уровни КДО и КСО – на 10,4 и 14,1% ($p<0,05$), а ФВ ЛЖ возросла на 14,3% ($p<0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что, по данным нагрузочных проб на велоэргометре, спустя 3 месяца от начала ИМ, положительный результат чаще имел место в основной, чем в контрольной группах (соответственно у 15 и 8 больных; 39,5 и 26,7%; $\chi^2=5,11$; $p<0,05$). При этом сравниваемые группы отличались по уровню пороговой нагрузки, которая в основной и контрольной группах составила 112,9±5,4 и 138,8±6,4 Вт ($p<0,01$). Параллельно с этим в основной группе чаще, нежели в контрольной,

регистрировалась хронотропная недостаточность (у 5 и 2 больных; 13,1 и 6,7%). Однако различия не достигали диагностического уровня.

Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые группы не отличались по тактике проводимого лечения. Так, тромболитическая терапия проведена в основной и контрольной группах соответственно у 14 и 13 больных (36,8 и 43,3%), пролонгированные нитропрепараты, β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ использованы у 31, 29, 27 и 28, 26, 25 больных (81,6; 76,3; 71,0 и 93,3; 86,7; 83,3%; во всех случаях $p>0,05$). В то же время в основной группе отсутствовало лечение, направленное непосредственно на эпизоды ОАС.

Тем не менее, влияние имевшей место до ИМ стабильной стенокардии в основной и контрольной группах проявлялось по-разному. Динамика изучаемых показателей в группе больных ИМ в зависимости от имевшейся в анамнезе хронической ИБС представлена на рисунке 1.

Как видно из приведенных данных, наиболее значительно менялись показатели ишемии миокарда и внутрисердечной гемодинамики у больных ИМ в кон-

Таблица 4

Характер ишемических и гемодинамических показателей в сравниваемых группах в динамике

Показатели	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=38)	
	При выписке из стационара	Спустя 3 месяца	При выписке из стационара	Спустя 3 месяца
Болевые эпизоды ишемии (n)	0,79±0,05	0,56±0,04*	0,74±0,07	0,68±0,04 $p<0,05$
Безболевые эпизоды ишемии (n)	2,44±0,14	1,73±0,09*	2,54±0,12	2,39±0,11 $p<0,01$
Длительность ишемии за сутки (мин)	5,34±0,29	2,61±0,18*	5,27±0,32	4,42±0,28* $p<0,01$
ФВ ЛЖ (%)	55,2±2,1	63,1±3,0*	56,3±2,7	58,2±3,1 $p<0,05$
КДО (мл)	146,7±6,2	131,4±6,9*	141,9±7,8	138,1±5,4
КСО (мл)	55,2±2,7	47,4±2,1*	56,1±2,9	53,3±3,0 $p<0,05$

Примечание: p – достоверность различий между группами в разные сроки наблюдения; звездочками показаны отличия в сроках наблюдения в динамике в группе (*- $p<0,05$; **- $p<0,01$).

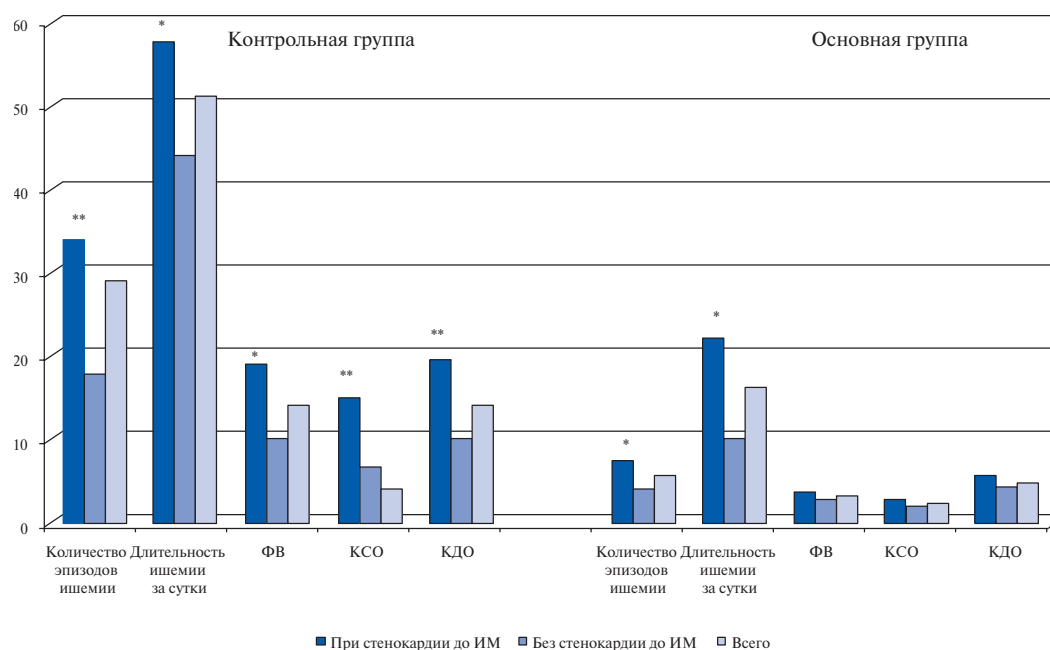


Рис. 1. Динамика некоторых функциональных показателей (в%) у обследованных больных в зависимости от наличия у них стенокардии, предшествующей ИМ.

трольной группе. При этом достоверная динамика выявлена по всем анализируемым параметрам. Так, наиболее существенно в этой группе снизилось КДО и КСО (в 2,2 и 2,0 раза; $p < 0,01$), тогда как количество эпизодов ишемии уменьшилось в 1,9 раза ($p < 0,01$), а суммарная длительность последней — в 1,3 раза ($p < 0,05$). В свою очередь, ФВ у больных, имевших стабильную стенокардию до ИМ без ОАС, по сравнению с подгруппой больных ИМ, развившимся без хронической ИБС в анамнезе, возросла в 1,9 раза ($p < 0,05$). Иная динамика прослеживается у пациентов основной группы, у которых имелось сочетание ИМ и ОАС. При этом значимые отличия в динамике показателей выявлены только по уровню ишемии миокарда, когда суммарная длительность ее эпизодов уменьшилась в 2,2 раза больше при наличии стабильной стенокардии до ИМ, а количество эпизодов снизилось в 1,9 раза ($p < 0,05$). В то же время достоверных отличий по гемодинамическим характеристикам в основной группе в зависимости от имевшейся до ИМ стабильной стенокардии выявить не удалось.

Обсуждение

Наличие ОАС способно существенно изменить течение ИМ [5], что объясняется его негативным влиянием на гемодинамику и выраженность аритмий [1]. В литературе описано значительное усугубление степени выраженности апноэ в острой фазе заболевания и уменьшение ИАГ в последующие сроки наблюдения [9]. При этом показана параллельность изменений ИАГ, уровней АД и выраженности систолической дисфункции ЛЖ [10]. Полученные нами данные указывают на наиболее значимые риски при ОАС

у больных ИМ, развившимся в более молодом возрасте, имевших ранее диабет и АГ в анамнезе. В то же время традиционно учитывающийся в исследованиях суммарный гемодинамический фактор ЛЖ в виде его ФВ, а также роль избыточной массы тела в острой стадии ИМ оказались диагностически незначимыми. Одновременно с этим показана положительная динамика гемодинамических показателей и выраженности ишемической депрессии сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ, которые значительно уменьшились спустя 3 месяца лечения. Необходимо отметить, что все эти процессы протекали более интенсивно у больных ИМ без ОАС, а при наличии последнего достоверно уменьшалась только суточная длительность ишемии миокарда.

Одновременно с этим течение постинфарктного периода имеет свои особенности не только в связи с наличием в анамнезе АГ и диабета, но и хронической ИБС с приступами стабильной стенокардии. Нами ранее было показано протективное значение имевшейся до ИМ стенокардии, которая может проявиться как вариант ишемического прекодиционирования [11]. В настоящем исследовании показано, что у больных ИМ без ОАС имеется более низкий ИМТ, а из факторов риска обращает на себя внимание меньшая частота курящих больных, связанная с наличием предынфарктной стенокардии. В свою очередь в группе пациентов с ИМ и ОАС предынфарктная стенокардия также имеет связи с указанными факторами. Одновременно с этим в этой подгруппе реже диагностируется АГ до развития ИМ. Возможно, пациенты, имевшие до развития ИМ хроническую ИБС, более тщательно следили

за модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, своевременно прекратив курение и осуществляя контроль своего АД. Примечательно, что у больных обеих групп наличие предынфарктной стенокардии связано с большими значениями ФВ и, следовательно, с лучшей сохранностью систолической функции ЛЖ.

Обращает на себя внимание характер динамики клинко-функционального состояния больных ИМ в зависимости от наличия ОАС и предшествующей ИМ стенокардии. Так, в контрольной группе спустя 3 месяца от начала заболевания положительная динамика отмечена как по уровню показателей ишемии миокарда, так и по структурно-функциональным параметрам ЛЖ сердца. При этом одновременная динамика КДО и КСО способна изменить форму ЛЖ от более сферичной в диастолу к более эллипсоидной в систолу, что характеризует благоприятный вариант ремоделирования ЛЖ в постинфарктном

периоде [12]. В то же время в основной группе больных ИМ, имевших ОАС, значимыми оказались только изменения количества эпизодов ишемии за сутки и ее суммарная продолжительность, что более отчетливо проявилось среди больных ИМ с ОАС, имевшим в анамнезе хроническую ИБС.

Таким образом, нарушения дыхания во время сна с развитием апноэ и гипопноэ в острой и подострой стадиях ИМ существенно ухудшает клинко-функциональные характеристики обследованных больных. Одновременно с этим имевшаяся до ИМ стабильная стенокардия способна частично нивелировать отрицательные эффекты ОАС, изменяя преимущественно показатели, характеризующие уровень ишемии миокарда. Учет этих факторов, а также своевременная диагностика ОАС у больных ИМ может способствовать улучшению тактики их лечения и исходов заболевания, профилактики возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Shimsuzzaman A.S., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–14.
2. Moruzzi P., Sarzi-Brada S., Rossi M. et al. Sleep apnea in ischemic heart disease: Differences between acute and chronic coronary syndrome. *Heart* 1999; 82: 343–7.
3. Hayashi M., Fujimoto K., Urushibata K. et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003; 124: 936–41.
4. Kogan-Ponomarev M.J., Samko A.N., Chodeeva G.V. Influence previous a heart attack of a myocardium a stenocardia for its size, treatment and the forecast? Clinical aspects of a phenomenon of adaptation to an ischemia. *Cardiology* 1998; 9: 60–4. Russian (Коган-Пономарев М.Я., Самко А.Н., Ходеева Г.В. Влияет ли предшествующая инфаркту миокарда стенокардия на его размер, лечение и прогноз? Клинические аспекты феномена адаптации к ишемии. *Кардиология* 1998; 9: 60–4).
5. Tanigawa T., Horie S., Sakurai S., Ito H/Screening for sleep-disordered breathing at workplaces. *Ind Health* 2005; 43: 53–7.
6. Szimanski F.M., Filipiak K.J., Hryniewicz-Szymanska A. et al. The high risk of obstructive sleep apnea – An independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Sex Med* 2011; 8: 1434–8.
7. Shirasaki O., Kuwaba M., Saito M. et al. Development and clinical application of a new technique for detected "sleep blood pressure surged" in sleep apnea patients based on a variable desaturation threshold. *Hypertens Res* 2011; 34: 922–8.
8. Damy T., Paulino A., Margrit L. et al. Left ventricular remodeling is associated with sleep-disordered breathing in non-ischemic cardiopathy with systolic dysfunction. *J Sleep Res* 2011; 20: 101–9.
9. Tsukamoto K., Ohara A. Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 1553–6.
10. Skinner M.A., Choudhury M.S., Homan S.D. et al. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005; 127: 66–71.
11. Ivanov A.P., Gornostaeva T.S., Elgardt I.A. Role previous a heart attack of a myocardium of a stenocardia and a phenomenon ischemic preconditioning in safety of a coronary reserve in early postinfarction period. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 1: 71–5. Russian (Иванов А.П., Горностаева Т.С., Эльгардт И.А. Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического preconditionирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 1: 71–5).
12. Kajstra J., Leri A., Anversa P. et al. Myocyte proliferation and ventricular remodeling. *J Card Fail* 2004; 8: 518–25.

Obstructive sleep apnoea syndrome and clinical status of patients with acute myocardial infarction and pre-existing stable angina

Ivanov A.P.^{1,2}, Klyukvin D.V.³, Rostorotskaya V.V.^{1,2}, Elgardt I.A.²

Aim. To investigate the effects of obstructive sleep apnoea (OSA) on clinical and functional status of patients with acute myocardial infarction (AMI); to assess the association between pre-existing stable angina and AMI clinical course in the first 3 months.

Material and methods. The study included 68 AMI patients; in 38 participants, OSA was diagnosed based on the electrocardiography and breathing monitoring results. All patients underwent echocardiography and veloergometry.

Results. In OSA patients, AMI risk was higher among young individuals with pre-existing diabetes mellitus and arterial hypertension. OSA severity was maximal during the acute phase of AMI. Clinical course of AMI in OSA patients was characterised by disturbed cardiac hemodynamics and progressing myocardial ischemia; during the follow-up period, significant improvement was observed only for the latter. Pre-

existing stable angina partly counterbalanced negative effects of OSA, being linked to a 1,9-fold reduction in the number of ischemic episodes, and a 2,2-fold decrease in total ischemia duration over 24 hours.

Conclusion. The results obtained should be taken into consideration while treating AMI and preventing its complications.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 21–26

Key words: Obstructive sleep apnoea, myocardial infarction, pre-existing angina.

Tver Medical Academy¹, Tver; Tver Clinical Cardiology Dispanser², Tver; City Hospital No. 3, Zelenograd³, Russia.

СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫЙ СОСУДИСТЫЙ ИНДЕКС У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВЗАИМОСВЯЗЬ С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Сумин А. Н., Карпович А. В., Барбараш О. Л.

Цель: изучение влияния выраженности периферического атеросклероза на взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и распространенности коронарного атеросклероза у больных ИБС.

Материал и методы. В исследование включено 182 пациента (161 мужчина и 21 женщина, средний возраст – 58,5±7,5 лет), обследованных в период подготовки к плановому оперативному вмешательству на коронарных артериях (КА). В зависимости от значений лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) были выделены группы больных: I группа (n=30) – ЛПИ<0,9; II группа (n=28) – ЛПИ в пределах 0,9–0,99; III группа (n=64) – ЛПИ в пределах 1,0–1,09; IV группа (n=51) – ЛПИ в пределах 1,1–1,3 и V группа (n=9) – ЛПИ>1,3. СЛСИ определяли с помощью объемной сфигмографии, которая выполнялась на приборе VaSera VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония). Коронароангиографию проводили на установках «Corgoscor» и «Innova-3100».

Результаты. При обследовании больных ИБС СЛСИ более 9,0, отражающий повышенную жесткость артерий, выявлен в 31,3% случаев, снижение ЛПИ (маркера периферического атеросклероза) менее 0,9 – у 16,5%. Значения СЛСИ были ниже в I и II группах (7,7±1,95 и 7,9±1,35) по сравнению с тремя остальными (8,3±1,6; 8,2±1,85 и 8,2±2,1), однако эти различия не были достоверными (p=0,1). Частота выявления больных со значениями СЛСИ>9,0 была также ниже в I группе (10%), чем в остальных (от 29,4% до 44,4%; p=0,08). При анализе данных коронароангиографии не отмечено существенных различий между пациентами со значениями СЛСИ менее 9,0 и более 9,0. В группах с различными значениями ЛПИ не выявлено достоверных различий по частоте выявления гемодинамически значимых стенозов двух, трех коронарных артерий и ствола левой коронарной артерии.

Заключение. Частота выявления гемодинамически значимых стенозов КА не зависит от изученных сосудистых индексов. Наличие периферического атеросклероза влияет на взаимосвязь между показателем жесткости сосудов

(т.е. СЛСИ) и числом пораженных КА. При оценке клинического и прогностического значения СЛСИ необходимо учитывать выраженность периферического атеросклероза.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 27–33

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, коронарный атеросклероз.

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

Сумин А. Н.* – д.м.н., заведующий лабораторией патологии кровообращения; Карпович А. В. – м.н.с. лаборатории патологии кровообращения; Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sumin@cardio.kem.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6.

АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, КИМ – комплекс интима-медиа, КШ – коронарное шунтирование, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ – отношение шансов, СЛКА – ствол левой коронарной артерии, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ФК – функциональный класс.

Рукопись получена 07.02.2012

Принята к публикации 12.03.2012

Оценка артериальной жесткости в настоящее время используется в качестве критерия для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Обычно используемый для такой оценки показатель – скорость пульсовой волны – зависит от уровня АД, что ограничивает его клиническое использование. Не имеет данного ограничения новый показатель – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), который предложен разработчиками прибора «VaSera VS-1000» [2]. Проведенные японскими и отечественными учеными исследования показали, что повышение СЛСИ обусловлено такими факторами риска, как возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенной наследственности, избыточной массы тела, окружности талии, гиперхолестеринемии [3–5]. Также отмечено, что СЛСИ может быть маркером наличия атеросклероза в сонных артериях [6], служить критерием прогрессирования атеросклеротического процесса [7]. Эти наблюдения побудили к изучению значения СЛСИ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Было показано, что увеличение СЛСИ ассоциировано с увеличением числа пораженных коронарных артерий [6,8,9]. Тем не менее, распростра-

ность коронарного атеросклероза может быть ассоциирована и с наличием периферического атеросклероза [10]. Потенциально наличие стенозов периферических артерий может снижать значения СЛСИ, что может влиять на взаимосвязь между этим индексом и распространенностью коронарного атеросклероза.

Целью настоящего исследования было изучение влияния выраженности периферического атеросклероза на взаимосвязь СЛСИ и распространенности коронарного атеросклероза у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включено 182 последовательно поступивших пациентов (161 мужчина и 21 женщина, в возрасте от 38 до 73 лет (средний возраст – 58,5±7,5 лет) для обследования и лечения в клинике НИИ КПССЗ СО РАМН в период подготовки к плановому оперативному вмешательству на коронарных артериях (КА) за период с 1 сентября 2010 по 1 марта 2011 г. У больных проводили оценку лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). В зависимости от значений ЛПИ были выделены группы больных: I группа (n=30) – ЛПИ<0,9; II группа (n=28) –

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп больных ИБС в зависимости от показателей ЛПИ

Показатели	I группа ЛПИ <0,9 (n=30)	II группа ЛПИ 0,9–0,99 (n=28)	III группа ЛПИ 1,0–1,09 (n=64)	IV группа ЛПИ 1,1–1,3 (n=51)	V группа ЛПИ > 1,3 (n=9)	p
Мужчины (n,%)	26 (86,6)	26 (92,9)	57 (89,1)	45 (88,2)	8 (88,8)	0,9
Возраст (лет, Ме±Q)	61,0±9,0	56,0±6,0 *	57,5±11,0 *	58±10,5 *	55,5±12	0,01
Индекс массы тела (кг/м ² , Ме±Q)	27,7±5,4	27,4±7,0	29,6±6,1 *	28,5±5,0 *	30,2±3,3	0,04
Артериальная гипертензия (n,%)	28 (93,0)	25 (89,3)	62 (96,9)	48 (94,1)	8 (88,8)	0,6
Инфаркт миокарда в анамнезе (n,%)	26 (86,6)	23 (82,1)	50 (78,1)	42 (82,3)	5 (55,5)	0,1
Переменяющаяся хромота (n,%)	13 (43,3)	3 (10,7) *	- *	- *	- *	0,0000001
ОНМК в анамнезе (n,%)	4 (13,0)	3 (10,7)	3 (4,7)	4 (7,8)	1 (11,1)	0,6
Сахарный диабет (n,%)	5 (16,5)	5 (17,9)	8 (12,5)	10 (19,6)	-	0,6
Стенокардия I ФК (n,%)	3 (10,0)	4 (14,3)	3 (4,7)	5 (9,8)	-	0,3
Стенокардия II ФК (n,%)	9 (30,0)	15 (53,6)	33 (51,6)	21 (41,2)	3 (33,3)	0,2
Стенокардия III ФК (n,%)	14 (46,0)	9 (32,1)	27 (42,2)	22 (43,1)	6 (66,7)	0,1
Стенокардия IV ФК (n,%)	2 (6,6)	-	1 (1,6)	3 (5,9)	-	0,4
Стентирование КА в анамнезе (n,%)	4 (13,0)	1 (3,6)	7 (10,9)	7 (13,7)	2 (22,2)	0,8
КШ в анамнезе (n,%)	-	-	2 (3,1)	-	-	0,4
КЭЭ в анамнезе (n,%)	2 (6,6)	3 (10,7)	-	2 (3,9)	-	0,1

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с I группой.

Сокращения: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс, КА – коронарные артерии, КШ – коронарное шунтирование, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия.

ЛПИ в пределах 0,9–0,99; III группа (n=64) – ЛПИ в пределах 1,0–1,09; IV группа (n=51) – ЛПИ в пределах 1,1–1,3 и V группа (n=9) – ЛПИ>1,3. Группы были сопоставимы по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Определение ЛПИ осуществляли с помощью прибора «Минидоп» (НПФ «БИОСС») путем двукратного измерения артериального давления на плечевых артериях и на дистальных отделах артерий обеих голени (a.dorsalis pedis, a.tibialis posterior) портативным ультразвуковым индикатором кровотока. При вычислении ЛПИ определяли отдельно для каждой нижней конечности отношение наименьшего систолического АД на артериях лодыжки к среднему значению систолического АД на плечевых артериях. Нормальными считали значения ЛПИ в пределах 1,10–1,29, низкими – 1,00–1,09, пограничными – 0,90–0,99, низкими – менее 0,90, высокими – более 1,30.

Сердечно – лодыжечный сосудистый индекс определяли с помощью объемной сфигмографии, которая выполнялась на приборе VaSera VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония). Расчет осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм четырех конечностей, электрокардиограммы, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма

для расчетов (формула Bramwell-Hil). Патологическими считали значения СЛСИ 9,0 и выше.

Всем больным проводили коронароангиографию и рутинное доплеровское ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий. Ангиографические исследования проводились на установках «Coroscor» и «Innova-3100», оснащенных программой для проведения количественного анализа. Инвазивные процедуры выполняли, используя феморальный или радиальный артериальные доступы на усмотрение хирурга. Ангиографическую картину КА изучали в нескольких проекциях для лучшей визуализации поражений и возможности количественной оценки стенозов с помощью штатной программы количественного анализа.

Оценка данных ультразвукового исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов проводились на аппарате «Aloka 5500». Помимо оценки степени стенозов каротидных, позвоночных и подключичных артерий дополнительно определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ). При эхокардиографии (аппарат «Aloka 5500») оценивали фракцию выброса левого желудочка. При анализе крови, взятой натощак, оценивались глюкоза и общий холестерин.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. С учетом того, что для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, выявление межгрупповых различий проводилось с использованием теста Краскела-Уоллеса. Последу-

Таблица 2

Результаты инструментального и лабораторного обследования в группах больных ИБС в зависимости от показателей ЛПИ

Показатели	I группа ЛПИ <0,9 (n=30)	II группа ЛПИ 0,9–0,99 (n=28)	III группа ЛПИ 1,0–1,09 (n=64)	IV группа ЛПИ 1,1–1,3 (n=51)	V группа ЛПИ > 1,3 (n=9)	p
Толщина КИМ (мм, Ме±Q)	1,2±0,3	1,2±0,2	1,1±0,3	1,2±0,15	1,1±0,2	0,5
Общий холестерин (ммоль/л, Ме±Q)	5,6±2,0	5,1±2,6	5,6±1,7	5,3±1,65	6,2±2,3	0,5
Глюкоза (ммоль/л, Ме±Q)	5,92±2,1	5,7±1,4	6,09±1,3	6,0±1,0	5,4±1,0	0,5
Фракция выброса ЛЖ (% Ме±Q)	55,5±11,0	51±12,0	56±12,0	58±11,0	61,5±9,0	0,4
Наличие стенозов ≥30% каротидных артерий (n,%)	16 (53,3)	12 (42,9)	18 (28,1)	17 (33,3)	3 (33,3)	0,06
СЛСИ (Ме±Q)	7,7±1,95	7,9±1,35	8,3±1,6	8,2±1,85	8,2±2,1	0,1

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с I группой, p – значение для анализа Краскела-Уоллеса.

Сокращения: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛЖ – левый желудочек, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия.

Таблица 3

Результаты коронароангиографии в группах больных ИБС в зависимости от показателей ЛПИ

Показатели	I группа ЛПИ <0,9 (n=30)	II группа ЛПИ 0,9–0,99 (n=28)	III группа ЛПИ 1,0–1,09 (n=64)	IV группа ЛПИ 1,1–1,3 (n=51)	V группа ЛПИ > 1,3 (n=9)	p
Стенозы одной коронарной артерии ≥70% (n,%)	5 (16,6)	8 (28,6)	16 (25,8)	14 (27,5)	2 (22,2)	0,7
Стенозы двух коронарных артерий ≥70% (n,%)	16 (53,3)	15 (53,96)	26 (41,2)	23 (45,1)	6 (66,6)	0,7
Стенозы трех коронарных артерий ≥70% (n,%)	9 (30)	5 (17,9)	19 (30,7)	14 (27,5)	2 (22,2)	0,8
Ствол левой коронарной артерии ≥50% (n,%)	3 (10,0)	8 (28,6)	4 (6,25)	5 (9,8)	1 (11,1)	0,1
Ствол левой коронарной артерии ≥70% (n,%)	2 (6,6)	-	1 (1,6)	5 (9,8)	-	0,2

Примечание: p – значение для анализа Краскела-Уоллеса.

Сокращения: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

ющее выявление межгрупповых различий проводилось с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Все количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного размаха $M \pm Q$. Для качественных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Для выявления взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ по Спирмену. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Среди обследованных преобладали мужчины (89%). Отмечены различия между группами по возрасту (p=0,01) и индексу массы тела (p=0,04). Пациенты I группы были старше, чем в других группах, различия с группами II, III и IV были статистически значимы. Индекс массы тела был ниже в группах I и II, чем в остальных группах, хотя статистически значимые различия отмечены только при сравнении I группы с III и IV группами. По наличию сопутствующей патологии (сахарного диабета и артериальной гипертензии), наличию в анамнезе инфаркта миокарда и инсульта, оперативных вмешательств на коронарных и каротидных артериях группы не различались. Выраженность коронарной недостаточности была сопоставимой в группах больных ИБС с различными значениями ЛПИ. Симптомы перемежаю-

щейся хромоты чаще встречались в I и II, чем в других группах больных, что вполне объяснимо критериями разделения пациентов на группы.

Данные дополнительного обследования (табл. 2) не выявили различий между группами по уровню глюкозы и общего холестерина в крови, фракции выброса левого желудочка, толщине комплекса интима-медиа и частоте выявления стенозов сонных артерий. Значения СЛСИ были ниже в I и II группах (7,7±1,95 и 7,9±1,35) по сравнению с тремя остальными (8,3±1,6; 8,2±1,85 и 8,2±2,1), однако статистической значимости эти различия не достигали (p=0,1). Частота выявления больных со значениями СЛСИ>9,0 (рис. 1) была также ниже в I группе (10%), чем в остальных (от 29,4% до 44,4%), и эти различия имели пограничную статистическую значимость (p=0,08).

В целом высокие значения СЛСИ (т.е. 9,0 и более) выявлены у 57 (31,3%) больных. При анализе данных коронароангиографии не отмечено существенных различий между пациентами со значениями СЛСИ менее 9,0 и более 9,0 (рис. 2). Так, поражение трех коронарных артерий встречалось в 28,0% и 29,8% случаев соответственно (p=0,9). Поэтому мы изучили распространенность коронарного атеросклероза в обследованной нами когорте больных ИБС в группах с различными значениями ЛПИ (табл. 3). При просмотре этой таблицы обращает на себя внимание меньшее число пациентов

Таблица 4

Наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (>70%) и ствола левой коронарной артерии (>50%) в группах больных ИБС в зависимости от значений сосудистых индексов

Показатели	I группа ЛПИ <0,9		II группа ЛПИ 0,9–0,99		III группа ЛПИ 1,0–1,09		IV группа ЛПИ 1,1–1,3		V группа ЛПИ > 1,3	
	СЛСИ<9,0 (n=21)	СЛСИ>9,0 (n=9)	СЛСИ<9,0 (n=24)	СЛСИ>9,0 (n=4)	СЛСИ<9,0 (n=39)	СЛСИ>9,0 (n=25)	СЛСИ<9,0 (n=36)	СЛСИ>9,0 (n=15)	СЛСИ<9,0 (n=5)	СЛСИ>9,0 (n=4)
Стенозы 1 КА (n,%)	3 (14,3) p=0,47	2 (22,2)	6 (25,0) p=0,66	2 (50,0)	14 (35,9) p=0,06	2 (8,0)	11 (30,5) p=0,7	3 (20,0)	1 (20,0) p=0,9	1 (25,0)
Стенозы 2 КА (n,%)	12 (57,1) p=0,39	4 (44,43)	15 (62,5) p=0,24	-	8 (20,5) p=0,0006	18 (72,0)	16 (44,4) p=0,7	7 (46,7)	4 (80,0) p=0,6	2 (50,0)
Стенозы 3 КА (n,%)	5 (23,8) p=0,54	4 (44,4)	3 (12,5) p=0,3	2 (50,0)	15 (38,4) p=0,2	4 (16,0)	10 (27,7) p=0,9	4 (26,6)	1 (20,0) p=0,8	1 (25,0)
Стеноз СЛКА (n,%)	2 (9,52) p=0,87	1 (11,1)	8 (33,3) p=0,009	-	1 (2,6) p=0,22	3 (12,0)	4 (11,1) p=0,9	1 (6,7)	1 (20) p=0,6	-

Сокращения: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; КА – коронарная артерия; СЛКА – ствол левой коронарной артерии.

Таблица 5

Корреляционные взаимосвязи между сосудистыми индексами и числом пораженных коронарных артерий у больных ИБС

Показатели	Стеноз одной коронарной артерии		Стенозы двух коронарных артерий		Стенозы трех коронарных артерий	
	r	p	r	p	r	p
СЛСИ	-0,059488	0,425038	0,080034	0,282823	-0,031325	0,674636
ЛПИ	0,040795	0,584519	-0,059497	0,424967	0,023056	0,757372

Сокращения: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

с поражением только одной коронарной артерии в I группе (16,6%) по сравнению с остальными группами (от 22,2 до 28,6%), однако статистической значимости эти различия не имели (p=0,7). Также не получено достоверных различий между группами по частоте выявления гемодинамически значимых стенозов двух, трех коронарных артерий и ствола левой коронарной артерии.

Оценка влияния одновременно обоих изученных индексов (ЛПИ и СЛСИ) на распространенность коронарного атеросклероза представлена в таблице 4, где в каждой из групп выделены подгруппы со значениями СЛСИ менее 9,0 и более 9,0. При таком деле-

нии можно отметить, что только в группе III (т. е. при значениях ЛПИ в пределах 1,0–1,09) выявлены существенные различия в подгруппах с низким и высоким СЛСИ по частоте выявления однососудистого (35,9% и 8,0%, соответственно, p=0,06) и двухсосудистого (20,5% и 72,0%, p=0,0006) поражения КА. В других группах значения СЛСИ не имели дополнительного влияния на распространенность атеросклероза коронарных артерий.

Дополнительно проведенный корреляционный анализ также не выявил взаимосвязи каждого из изученных индексов с числом пораженных коронарных артерий (табл. 5). В то же время существенная

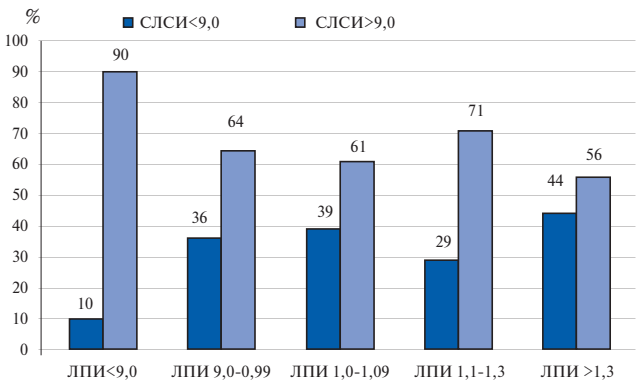


Рис. 1. Встречаемость пациентов с СЛСИ >9,0 в группах больных ИБС в зависимости от значений ЛПИ (p для тренда =0,08)

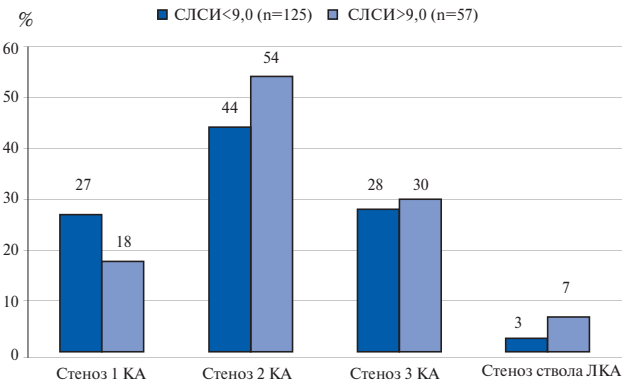


Рис. 2. Распространенность существенных стенозов коронарных артерий (более 70%) у больных ИБС в зависимости от значений СЛСИ.

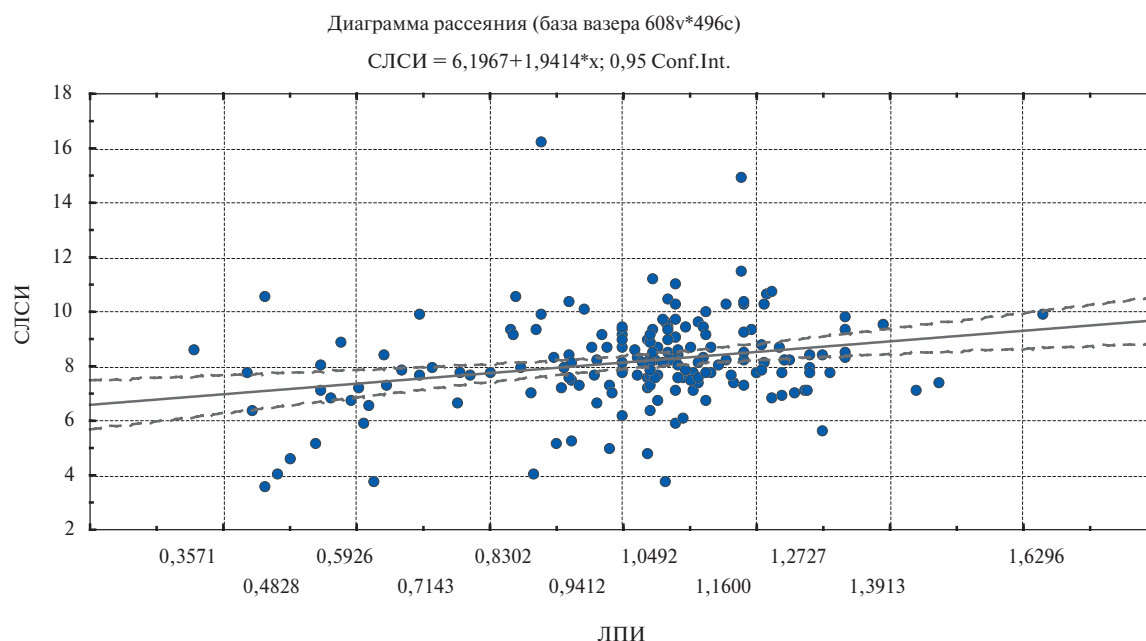


Рис. 3. Диаграмма рассеяния взаимосвязи сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и лодыжечно-плечевого индекса у больных ИБС; Коэффициент корреляции (по Спирмену) $r=0,208$; $p=0,005$

корреляционная связь отмечена между СЛСИ и ЛПИ ($r=0,21$; $p=0,005$), что отражено и на графике рассеяния, приведенного на рисунке 3.

Обсуждение

Главный результат, полученный нами: у больных ИБС ни один из изученных сосудистых индексов (СЛСИ и ЛПИ) в отдельности не был связан с распространенностью коронарного атеросклероза.

Эти данные расходятся с приводимыми в опубликованных ранее работах [6,8,9,11]. Так, в ряде работ японских авторов отмечена большая распространенность коронарного атеросклероза у пациентов с повышенным СЛСИ (более 9,0). Например, у больных с поражением трех коронарных артерий СЛСИ составил $10,65 \pm 1,41$, при поражении двух коронарных артерий – $10,34 \pm 1,80$, при одностороннем поражении – $9,29 \pm 1,32$ ($p < 0,01$ по сравнению с двумя предыдущими группами) [8]. В схожей по дизайну работе у 443 последовательных больных СЛСИ был существенно ($p < 0,0001$) связан с числом пораженных коронарных артерий, эта связь сохранялась и при множественном логистическом регрессионном анализе ($p=0,032$) [6]. В более поздней работе отмечена связь СЛСИ не только с числом пораженных коронарных артерий, но и со степенью и протяженностью стенозов [9].

В настоящем исследовании эти закономерности не прослеживаются. По-видимому, имеются технические ограничения в измерении СЛСИ при наличии стенозов периферических артерий (то есть, занижение этого индекса при низких значениях

ЛПИ). Подтверждением этого предположения служат наши данные о более редкой встречаемости СЛСИ $> 9,0$ среди больных с ЛПИ менее 0,9 и наличие прямой статистически достоверной корреляционной связи между этими двумя индексами. В японских исследованиях из анализа исключали больных с периферическим атеросклерозом, который определяли по значению ЛПИ $< 0,9$. Например, в одном из исследований число таких больных составило 5% от первоначально включенных [8]. В нашем исследовании число таких больных оказалось заметно выше и составило 17%. Кроме того, диагностика периферического атеросклероза только по данным ЛПИ имеет существенные ограничения. Например, при верификации периферического атеросклероза с помощью магнитно-резонансной ангиографии [12] чувствительность ЛПИ (при значениях $< 0,9$) в выявлении стенозов артерий таза и нижних конечностей 50% и более составила всего 20% для правой стороны и 15% – для левой при специфичности 99%. В другой работе приводятся такие данные: специфичность ЛПИ $< 0,9$ в выявлении стенозов артерий нижних конечностей 50% и более составляла от 83,3% до 99,0%, а чувствительность – от 15% до 79%. Особенно низкой была чувствительность данного метода для пожилых больных и при наличии у пациента сахарного диабета [13]. Действительно, в нашем исследовании в группе больных с ЛПИ в пределах 0,9–0,99 значения СЛСИ были ниже, чем в группах больных с ЛПИ более 1,0.

Во-вторых, при сравнении больных в нашем исследовании с японскими работами обращает

на себя внимание большая распространенность периферического атеросклероза среди наших пациентов и в то же время меньшие абсолютные значения СЛСИ и более молодой возраст обследованных. Нельзя исключить, что популяционные особенности изученных выборок (особенности питания, приверженности к лечению и профилактическим мероприятиям, уровень жизни) также могли оказать влияние на полученные результаты.

Клиническое значение настоящего исследования состоит, прежде всего, в том, что следует с осторожностью относиться к возможности оценки распространенности атеросклероза и прогноза у больных ИБС только по данным СЛСИ. При наличии сопутствующего периферического атеросклероза значения СЛСИ могут быть занижены, поэтому при оценке СЛСИ необходимо одновременно учитывать показатели ЛПИ (эта возможность, кстати, реализована в аппарате Vasera VS-1000). При этом остается не ясным, может ли влиять на СЛСИ наличие периферического атеросклероза с пограничным снижением ЛПИ либо выявляемого только при других методах диагностики (дуплексного ультразвукового сканирования, магнитно-резонансной ангиографии и т.д.). Известно, что оценка СЛСИ может быть полезна при динамическом наблюдении за больными. Так, у больных острым коронарным синдромом СЛСИ был существенно выше, чем у пациентов со стабильной ИБС ($10,0 \pm 1,7$ против $9,3 \pm 1,3$; $p=0,0012$). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что возраст ($ОШ=0,44$; $p<0,0001$) и наличие острого коронарного синдрома ($ОШ=0,3$; $p<0,0001$) были независимыми детерминантами

СЛСИ. Кроме того, отмечено существенное снижение СЛСИ через 6 месяцев наблюдения у 18 больных с ОКС (с $10,9 \pm 1,6$ до $10,0 \pm 1,5$; $p=0,019$). Высказано предположение, что повышение жесткости сосудов может быть одним из триггеров развития острого коронарного синдрома [14]. На фоне лечебных и профилактических мероприятий снижение СЛСИ отмечается достаточно быстро. Например, показано, что отказ от курения позволяет снизить СЛСИ с $9,4$ до $8,6$ ($p<0,01$) [15]. Также способствуют уменьшению СЛСИ снижение веса, достижение нормогликемии при сахарном диабете [5], снижение АД [16] и уровня холестерина [17]. Возможность использования СЛСИ в динамическом наблюдении у больных ИБС с наличием периферического атеросклероза той или иной степени выраженности еще предстоит выяснить.

Заключение

При обследовании больных ИБС сердечно-лодыжечный сосудистый индекс более $9,0$, отражающий повышенную жесткость артерий, выявлен в $31,3\%$ случаев, снижение лодыжечно-плечевого индекса (маркера периферического атеросклероза) менее $0,9$ – у $16,5\%$. Частота выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не зависит от изученных сосудистых индексов. Наличие периферического атеросклероза влияет на взаимосвязь между показателем жесткости сосудов (т.е. СЛСИ) и числом пораженных коронарных артерий. При оценке клинического и прогностического значения СЛСИ необходимо учитывать выраженность периферического атеросклероза.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. Russian. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008; 7 (6), Прил. 2:1–28. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6), Приложение 2:1–28).
2. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Atheroscler Thromb. 2006;13:101–107.
3. Milyagina I.V., Milyagin V.A., Pozdnyakov Yu.M., et al. Cardio-ankle vascular index – a new cardiovascular risk predictor. Russian. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7 (7):22–26. Russian (Милягина ИВ, Милягин ВА, Поздняков ЮМ и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – новый предиктор сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7 (7):22–26).
4. Oleinikov VE, Matrosova IB, Sergatskaia NV, Tomashevskaja IA. The diagnostic value and clinical significance of a method for estimating the arterial stiffness by cardio-ankle vascular index. Ter Arkh. 2010;82 (9):68–72. Russian (Олейников ВЭ, Матросова ИБ, Сергачская НВ, Томашевская ИА. Диагностическая и клиническая значимость метода оценки артериальной жесткости – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Тер. архив 2010;9:68–72).
5. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. J Atheroscler Thromb. 2011;18 (11):924–38.
6. Izuwara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary atherosclerosis. Circ J. 2008;72 (11):1762–7.
7. Yambe T, Meng X, Hou X, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. Biomed Pharmacother. 2005;59, Suppl 1: S177–9.
8. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. Circ J. 2008;72 (4):598–604.
9. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. J Atheroscler Thromb. 2010;17 (3):249–58.
10. Sosnowski C, Pasierski T, Janeczko-Sosnowska E, et al. Femoral rather than carotid artery ultrasound imaging predicts extent and severity of coronary artery disease. Kardiol Pol. 2007;65 (7):760–6.
11. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Cardio-ankle vascular index could reflect plaque burden in the coronary artery. Angiology. 2011;62 (5):401–8.
12. Wikström J, Hansen T, Johansson L, et al. Ankle brachial index v0.9 underestimates the prevalence of peripheral artery occlusive disease assessed with whole-body magnetic resonance angiography in the elderly. Acta Radiologica. 2007;49 (2):143–149.
13. Dachun Xu, Jue Li, Liling Zou, Yawei Xu, et al. Sensitivity and specificity of the ankle – brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. Vasc Med. 2010;15 (5):361–9.
14. Sairaku A, Eno S, Hondo T, et al. Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. Hypertens Res. 2010;33 (11):1162–6.
15. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. J Atheroscler Thromb. 2010;17 (5):517–25.
16. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. Heart Vessels. 2011;26 (4):408–13.
17. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. J Atheroscler Thromb. 2009;16 (5):621–6.

Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease: association with the severity of coronary and peripheral artery atherosclerosis

Sumin A. N., Karpovich A. V., Barbarash O. L.

Aim: To investigate the impact of peripheral artery atherosclerosis on the association between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary atherosclerosis severity in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 182 patients (161 men and 21 women; mean age $58,5 \pm 7,5$ years), examined before the planned intervention on coronary arteries (CA). Based on the values of ankle-brachial index (ABI), all patients were divided into 5 groups: Group I (n=30) with ABI $<0,9$; Group II (n=28) with ABI $0,9-0,99$; Group III (n=64) with ABI $1,0-1,09$; Group IV (n=51) with ABI $1,1-1,3$; and Group V (n=9) with ABI $>1,3$. CAVI was assessed by volume sphygmography method (VaSera VS-1000, Fukuda Denshi, Japan). Coronary angiography was performed with the use of Coroscop and Innova-3100 equipment.

Results. In 31,3% of CHD patients, CAVI values exceeded 9,0, which reflected increased arterial stiffness. ABI values below 0,9, as a marker of peripheral artery atherosclerosis, were observed in 16,5%. In Groups I and II, compared to Groups III, IV, and V, mean CAVI values were non-significantly ($p=0,1$) lower: $7,7 \pm 1,95$ and $7,9 \pm 1,35$ vs. $8,3 \pm 1,6$, $8,2 \pm 1,85$, and $8,2 \pm 2,1$, respectively. The percentage of

patients with CAVI $>9,0$ was higher in Group I than in the other groups (10% vs. 29,4-4,4%; $p=0,08$). Coronary angiography results were similar in subjects with CAVI values $<9,0$ vs. $>9,0$. ABI values were not clearly related to the presence of hemodynamically significant stenosis of two CA, three CA, or left CA trunk.

Conclusion. The prevalence of hemodynamically significant CA stenosis was not associated with the vascular indices of interest. The presence of peripheral artery atherosclerosis influenced the link between vascular stiffness (i.e. CAVI) and the severity of CA atherosclerosis. Therefore, the assessment of clinical and prognostic value of CAVI should take into consideration the severity of peripheral atherosclerosis.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 27–33**Key words:** Cardio-ankle vascular index, coronary atherosclerosis.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ЖИРНЫХ АЛЬДЕГИДОВ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Осипенко А. Н., Акулич Н. В.

Цель. Исследовать уровень жирных альдегидов и оксигенированных жирных радикалов в составе эритроцитов и липидов плазмы крови при атеросклерозе и ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Объект исследования – пациенты с диагнозом ишемической болезни сердца, атеросклероза коронарных артерий. Контроль – практически здоровые добровольцы.

Оценка уровня различных жирных альдегидов и оксигенированных жирных радикалов осуществлялась методом капиллярной газожидкостной хроматографии.

Результаты. Выявлено увеличение уровня жирных альдегидов и оксигенированных жирных радикалов в эритроцитах. Показано возрастание относительного содержания жирных альдегидов в липидах плазмы крови.

Заключение. Делается предположение о важной роли ацидоза крови в увеличении уровня жирных альдегидов в составе эритроцитов при атеросклерозе и ишемии миокарда.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 34–37

Ключевые слова: жирные альдегиды, жирные кислоты, плазмалогенные фосфолипиды, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время все более актуальными становятся исследования, направленные на поиск способов восстановления гомеостаза в условиях неадекватной перфузии тканей [1]. При этом в аспекте исследования липидного обмена важным является изучение изменения спектра жирных радикалов (жирных кислот и жирных альдегидов) крови, что обусловлено их ролью как участников обмена веществ, тем, что они являются субстратом в процессах оксигенации липидов и предшественниками в синтезе простагландинов, а также их участием в формировании клеточных мембран [2].

С другой стороны, в последние годы появилось значительное число фактов, свидетельствующих в пользу того, что при атеросклерозе и ишемии миокарда развиваются нарушения структуры клеточных мембран и изменяются их функциональные свойства; при этом в ишемизированных тканях отмечается накопление продуктов перекисного окисления липидов [3]. Кроме того, в плазме крови показано увеличение содержания окисленных липопротеинов [4]. Принято считать, что одним из пусковых механизмов, лежащих в основе этих процессов, является нарушение процессов восстановления кислорода с накоплением его промежуточных высокоактивных метаболитов [5]. При этом важными участниками окислительной модификации клеточных мембран являются чувствительные к реакциям окисления жирные альдегиды (ЖА), входящие в состав плазмалогенных фосфолипидов [6].

Тем не менее, несмотря на высокую активность ЖА в процессах оксигенации липидов, в настоящее время данных об изменении уровня этих соединений, а также окисленных активными формами кислорода

УО «Могилевский государственный университет им. А. А. Кулешова», Могилев, Беларусь.

Осипенко А. Н.* – соискатель, специалист регионального центра коллективного пользования приборами и исследовательским оборудованием, главный специалист Могилевской областной лаборатории аналитического контроля; Акулич Н. В. – к. б. н, доцент, заведующий лабораторией экологической физиологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alosipenko@yandex.ru, Республика Беларусь, 212022 г. Могилев, ул. Космонавтов, д. 1.

ЖА – жирные альдегиды; ЖК – жирные кислоты; АФК – активные формы кислорода; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 06.02.2012

Принята к публикации 12.03.2012

(АФК) жирных радикалов в составе мембранных липидов и липидов плазмы крови при ишемии миокарда и атеросклеротическом повреждении сосудов практически не встречается.

Цель работы – исследовать уровень ЖА и оксигенированных жирных радикалов в составе фосфолипидов эритроцитов и липидов плазмы крови при атеросклерозе и ишемической болезни сердца.

Материал и методы

Работа выполнена на базе УО «Могилевский государственный университет им. А. А. Кулешова», УЗ «Могилевская областная больница».

Объектом исследования явились 16 человек ($57,1 \pm 1,4$ лет) с диагнозом: ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения II–III функционального класса, артериальная гипертензия. Контролем служила кровь 16 практически здоровых добровольцев в возрасте $37,7 \pm 3,2$ лет.

В качестве модели тканевой гипоксии в наших исследованиях явились исследования с 3 – часовой инкубацией при 37 °C изолированных образцов крови практически здоровых добровольцев (n=6).

Учитывая, что изучение особенностей физиологии у видов животных с различной устойчивостью к тем или иным заболеваниям служит для более глубокого понимания возникновения и протекания различных патологических процессов в организме человека, мы изучили состав жирных кислот (ЖК) и ЖА в эритроцитах и плазме крови у 20 крыс. Установлено, что у этих животных не удается получить адекватную модель атеросклероза, включая в их рацион избыток холестерина [2].

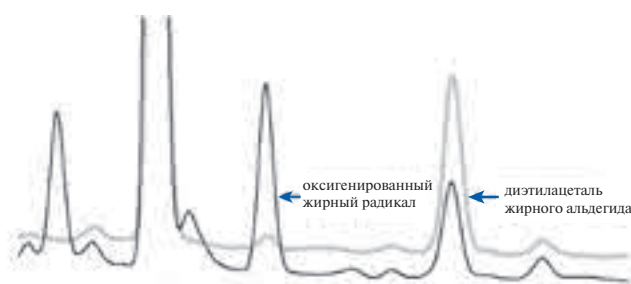


Рис. 1. Снижение уровня диэтилацеталей и увеличение уровня окисленных АФК жирных радикалов при обработке концентрированной перекисью водорода смеси ЖК и диэтилацеталей (хроматограмма вверху получена до, а хроматограмма внизу – после обработки).

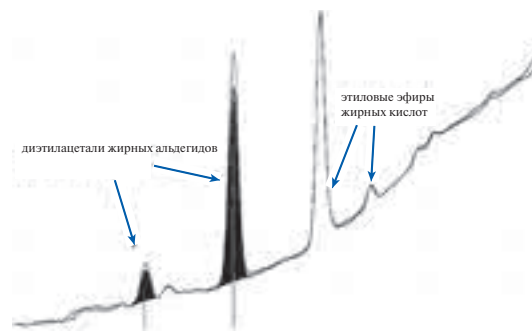


Рис. 2. Визуальное сравнение двух хроматограмм наложением, иллюстрирующее увеличение уровня ЖА эритроцитов после инкубации цельной крови 180 мин при 37 °С (закрашенные пики – диэтилацетали ЖА из эритроцитов, не подвергавшихся инкубации).

Преаналитический этап состоял в разделении клеточного компонента и плазмы крови путем центрифугирования. Далее эритроциты отмывались в рН сбалансированном изотоническом растворе. Из фиксированных объемов плазмы крови и эритроцитарной массы путем кислотного этанолиза с последующей экстракцией гексаном готовили растворы производных ЖА и ЖК. Затем проводился анализ состава и измерение содержания различных жирных альдегидов и жирных кислот, которые присутствовали в гексановом экстракте в виде соответствующих диэтилацеталей и этиловых эфиров [7]. Измерения проводились на газовых хроматографах «ГХ–1000», «ЦВЕТ–800» (РФ) с пламенно-ионизационными детекторами, с использованием капиллярной хроматографической колонки с фазой SE-30. Идентификация анализируемых соединений осуществлялась с помощью хромато-масс-спектрометра «Finnigan DSQ II» (США).

Количественная оценка анализируемых соединений производилась в процентном отношении к сумме полученных в ходе пробоподготовки этиловых эфиров ЖК. Оценка содержания отдельных ЖК производилась в процентном отношении к их общей сумме.

Полученные данные представлены в виде значений средних арифметических показателей сравниваемых групп и соответствующих значений доверительного интервала при $p=0,05$. Оценка достоверности различий между выборками осуществлялось с использованием U-критерия Манна-Уитни, который позволяет оперировать выборками с небольшим количеством наблюдений [8]. Изменения считались значимыми при $p<0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Настоящее исследование рационально спланировано с учётом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур для испытуемых, так как необходимые

данные не могут быть получены без привлечения к исследованию людей. Исследование служит получению результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения, получению новых данных об изучаемой патологии.

Исследование базируется на результатах лабораторных данных и углублённом знании истории проблемы. Ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск. Потенциальный риск является минимальным, так как не превышает риск, существующий при выполнении обычных диагностических процедур, связанных с биохимическим анализом крови.

Использование животных в качестве объекта исследования было необходимо, поскольку альтернативные модели не могут полностью имитировать организм человека.

Результаты и обсуждение

При анализе эритроцитарной массы больных ИБС нами было обнаружено достоверное увеличение уровня диэтилацеталей ЖА, что отражает повышение содержания плазмалогенных фосфолипидов в составе эритроцитарных мембран в сравнении с контролем. Их уровень по отношению к этиловым эфирам ЖК увеличился с $15,95 \pm 2,60\%$ до $24,99 \pm 2,31$. При этом уровень диэтилацетала гексадецилового альдегида возрос с $6,25 \pm 0,75\%$ до $8,37 \pm 0,60\%$. Уровень производного октадецилового альдегида увеличился с $8,38 \pm 1,75\%$ до $14,40 \pm 1,60\%$, а производного октадецен-9-оля – с $1,32 \pm 0,30\%$ до $2,21 \pm 0,28\%$.

В современной литературе имеются данные, что молекулы плазмалогенных фосфолипидов легко могут быть окислены активными формами кислорода. Склонность к реакциям окисления этих соединений определяется тем, что первичная $\text{ОН}^\cdot$ группа глицерола замещена не радикалом ЖК, а радикалом ЖА. Принято считать, что окисление ЖА в sn-1 положении остатка молекулы глицерола снижает вероятность окисления полиненасыщенной ЖК, находящейся в sn-2 положении глицерола [6, 9].

По нашему мнению, высокий уровень плазмалогенных фосфолипидов значительно снижает вероятность окисления ЖК активным кислородом, но, тем не менее, сам становится причиной образования окисленных метаболитов, влияющих на процессы клеточного гомеостаза.

Наши эксперименты показали, что обработка смеси этиловых эфиров различных ЖК и диэтилацеталей ЖА 30–35% перекисью водорода, главным образом, приводит к резкому сокращению содержания диэтилацеталей ЖА и образованию значительного количества органических соединений, содержащих активный кислород (кето-, эпокси- и гидропероксипроизводных), и, следовательно, способных оказывать повреждающее действие на клетки (рис. 1).

Кроме того, в группе больных ИБС в составе фосфолипидов мембран эритроцитов, помимо увеличения уровня ЖА, также в сравнении с контролем было повышено содержание оксигенированных жирных радикалов ($0,72 \pm 0,14\%$ до $0,90 \pm 0,06\%$).

Важно отметить, что увеличение ЖА ($16,75 \pm 1,51\%$ до $21,46 \pm 1,96\%$) в эритроцитах отмечалось и при 3-часовой инкубации цельной крови при 37°C (рис. 2). Наряду с этим, отмечалось снижение рН плазмы крови с $7,38 \pm 0,01$ до $7,32 \pm 0,03$. Следует также отметить, что ацидоз венозной крови ($\text{pH } 7,31 \pm 0,04$) присутствовал и у больных с ишемией миокарда.

С учетом полученных результатов можно предположить, что одним из факторов увеличения содержания плазмалогенных фосфолипидов в составе клеточных мембран является тканевая гипоксия. Показано [10, 11], что активность фосфолипазы A_2 в отношении мембранных фосфолипидов повышается в условиях дефицита кислорода (приводя к их удалению из липидного бислоя), и зависит от концентрации внутриклеточного кальция, при этом плазмалогенные фосфолипиды являются субстратом специфической кальций – независимой плазмалогенной фосфолипазы. Данный механизм, параллельно с интенсификацией процесса перекисного окисления липидов в условиях дефицита кислорода, может приводить к изменению состава мембран.

Известно, что насыщенные ЖК увеличивают вязкость мембран [5]. Следовательно, наряду с показанным нами ранее увеличением содержания насыщенной пальмитиновой кислоты в составе мембран эритроцитов [12], увеличение уровня ЖА также должно приводить к уплотнению клеточных мембран, так как по структуре углеводородной цепи они более чем на 90% являются насыщенными, и на 10% – мононенасыщенными. Таким образом, этот факт может быть одной из причин ингибирования рецептора гладкомышечных клеток к апопротеину В при атеросклерозе, вследствие чего наступает их перегрузка холестерином [3, 5].

Кроме того, полученные нами данные об увеличении уровня оксигенированных жирных радикалов в мембранах эритроцитов однозначно свидетельствуют о снижении гидрофобности мембран и увеличении их пассивной проницаемости для ионов, что требует интенсификации работы ионных насосов. Однако, в силу ограничения молекулярной подвижности содержащих пальмитиновую кислоту и насыщенные альдегиды фосфолипидов, должны затрудняться конформационные изменения мембранных ферментов, что снижает их каталитическую активность, усугубляя патологию. В целом, это вызывает нарушение электрического потенциала клеточной мембраны, активацию пролиферативных процессов и смещает водно-электролитный баланс [5].

Таким образом, увеличение содержания пальмитиновой кислоты и ЖА в составе мембран эритроцитов может представлять важный механизм мембранной патологии при атеросклерозе.

Следует отметить, что в эритроцитарной массе крыс уровень ЖА выше, чем в эритроцитах здорового человека (уровень диэтилацеталей ЖА составляет $22,82 \pm 1,13\%$), однако уровень окисленных АФК жирных радикалов ниже ($0,58 \pm 0,09\%$). Это, по-видимому, обусловлено более высокой эффективностью их антиоксидантной системы. Кроме того, в составе эритроцитов крыс обнаружен высокий, в сравнении со здоровыми людьми, уровень арахидоновой полиненасыщенной кислоты ($22,24 \pm 0,57\%$ и $14,52 \pm 0,50\%$ соответственно), что, несмотря на высокий уровень ЖА, должно приводить к более значительной текучести клеточных мембран.

Некоторое увеличение уровня плазмалогенных фосфолипидов отмечалось нами по результатам измерения уровня диэтилацеталей ЖА и в плазме крови больных ИБС. Так, в плазме крови людей из группы контроля относительный уровень диэтилацеталей жирных альдегидов составлял $2,13 \pm 0,42\%$, в то время как в плазме крови лиц с ИБС этот показатель был равен $2,89 \pm 0,40\%$.

В ряде работ [2, 4] показано увеличение содержания окисленных липопротеинов в плазме крови больных ИБС. Следовательно, учитывая, что ЖА могут быть причиной образования метаболитов, содержащих активный кислород, кажется вероятным, что повышенная восприимчивость липопротеинов низкой плотности к окислительной модификации при ишемии миокарда и атеросклерозе является, в том числе, следствием более высокого, по сравнению с контролем, содержания в плазме крови плазмалогенных фосфолипидов. Кроме того, полученные нами ранее результаты свидетельствуют о том, что уровень склонных к перекисному окислению арахидоновой и докозагексаеновой кислот в группе больных ИБС достоверно не отличается от контроля (хотя и имел некоторую тенденцию к росту) [12]. У крыс

содержание ЖА в составе липопротеинов незначительно (уровень диэтилацеталей ЖА составляет всего $0,50 \pm 0,07\%$).

Следует отметить, что уровень ЖА в плазме крови в основном определяется активностью клеточных пероксисом печени, также участвующих в метаболизме холестерина [10, 13]. Таким образом, повышенный уровень ЖА плазмы крови также может быть маркером увеличения общего холестерина крови при ИБС и атеросклерозе.

Заключение

Проведенное исследование показало:

1. Обработка смеси этиловых эфиров различных ЖК и диэтилацеталей ЖА 30–35% перекисью водорода приводит, главным образом, к резкому сокращению содержания диэтилацеталей и образованию значительного количества органических соединений, содержащих активный кислород, и, следовательно, способных оказывать повреждающее действие на клетки.

2. При атеросклерозе и ишемии миокарда выявляется увеличение уровня ЖА и окисгенированных жирных радикалов эритроцитов, что отражает уплотнение клеточных мембран, снижение их гидрофобности и увеличение пассивной проницаемости для ионов.

Литература

- Kurashvili, L.V. Vasil'kov V.G. Lipid metabolism on emergency conditions. Penza; 2003. Russian (Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях. Пенза; 2003).
- Titov V.N., Lisicyn D.M. Fatty acids. Physical chemistry, biology and medicine. M.: – Tver': Triada; 2006. Russian (Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М.: – Тверь: Триада; 2006).
- Zajchik A.Sh., Churilov L.P. Common pathophysiology (with the fundamentals of immunopathology). SPb.: JeLBI-SPb; 2005. Russian (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005).
- Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. SPb.: Piter Press; 1995. Russian (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер Пресс; 1995).
- Boldyrev A.A., Kjaivjarjajnen E.I., Iljuha V.A. Biomembranology. Petrozavodsk: Izd-vo Kar NC RAN; 2006. Russian (Болдырев А.А., Кяйвяряйнен Е.И., Илюха В.А. Биомембранология. Петрозаводск: Изд-во Кар НЦ РАН; 2006).
- Khan M., Singh J., Singh I. Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin. Neurochem 2008; 106 (4): 1766–1779.
- Kejts M. Technique of lipidology. Introduction, analysis and identification of lipids. M.: Mir; 1975. Russian (Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М.: Мир; 1975).
- Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. Statistics in medicine and biology: manual in two volumes. M.: Medicina, 2000: 1. Theoretical statistics. Russian (Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: руководство в 2 т. М.: Медицина; 2000; 1. Теоретическая статистика).
- Farooqui A.A., Rapoport S.I., Horrocks L.A. Membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease: deficiency of ethanolamine plasmalogens. J. Neurochem. Res. 1997; 22 (4): 523–527.
- Kovacs W.J., Shackelford J.E., Tape K.N. et al. Disturbed cholesterol homeostasis in a peroxisome-deficient PEX2 knockout mouse model. J. Mol. Cell. Biol. 2004; 24 (1): 1–13.
- Farooqui A.A., Yang H.C., Horrocks L.A. Plasmalogens, phospholipases A2 and signal transduction. Brain Res. Rev. 1995; 21 (2):152–161.
- Osipenko A.N., Akulich N.V., Marochkov A.V. and other. Imbalance of fatty acids at angiopathic states of various genesis. Molodezh' v nauke – 2009: pril. k zhurn. «Vesci Nacyjanal' naj akademii navuk Belarusi» 2010; V 5 ch. Ch. 4: 414–419. Russian (Осипенко А.Н., Акулич Н.В., Марочков А.В. и др. Нарушение баланса жирных кислот при ангиопатических состояниях различного генеза. Молодежь в науке 2009: прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі» 2010; В 5 ч. Ч. 4: 414–419).
- Mandel H., Getsis M., Rosenblat M. et al. Reduced cellular cholesterol content in peroxisome-deficient fibroblasts is associated with impaired uptake of the patient's low density lipoprotein and with reduced cholesterol synthesis. J. Lipid Res. 1995; 36 (6): 1385–1391.

Blood levels of fatty aldehydes in coronary heart disease and atherosclerosis

Osipenko A. N., Akulich N. V.

Aim. To investigate the levels of fatty aldehydes and oxidised fatty acid radicals in erythrocytes and plasma lipids among patients with atherosclerosis and coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included patients with diagnosed CHD and coronary artery atherosclerosis, as well as healthy volunteers (controls).

The levels of fatty aldehydes and oxidised fatty acid radicals were assessed using the capillary gas-liquid chromatography method.

Results. CHD patients demonstrated elevated erythrocyte levels of fatty aldehydes and oxidised fatty radicals, as well as an increased relative content of fatty aldehydes in plasma lipids.

3. Увеличение уровня ЖА в эритроцитах, наряду со снижением рН плазмы крови, отмечается после 3 – часовой инкубации цельной крови при 37 °С. Ацидоз венозной крови также наблюдается у больных с ишемией миокарда. Это позволяет предположить, что одним из факторов увеличения содержания плазмалогенных фосфолипидов в составе клеточных мембран является тканевая гипоксия.

4. Увеличение уровня ЖА отмечается в плазме крови пациентов с ИБС и атеросклерозом, что может быть одной из причин повышенной восприимчивости липопротеинов плазмы крови к окислительной модификации.

5. Полученные данные указывают на необходимость коррекции системного метаболического ацидоза как важной причины изменения физико-химических параметров клеточных мембран у пациентов с ИБС и атеросклерозом. Результаты исследования также могут послужить основой для разработки новых критериев оценки дисфункции клеточных мембран при ишемии миокарда и атеросклерозе, в том числе и с целью мониторинга эффективности проводимого лечения. Кроме того, установленные факты могут использоваться при поиске способов проведения физиологически обоснованной терапии с более широким применением антигипоксантов, антиоксидантов, мембранотропных соединений.

Conclusion. Blood acidosis could play an important role in the elevation of fatty aldehyde levels in erythrocytes among patients with atherosclerosis and myocardial ischemia.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 34–37

Key words: Fatty aldehydes, fatty acids, plasmalogen phospholipids, atherosclerosis, coronary heart disease.

A. A. Kuleshov Mogilev State University. Mogilev, Belarus.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ КИНЕЗОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Олесин А. И.¹, Белова А. В.¹, Смолин З. Ю.²

Цель. Изучение влияния модулированной кинезотерапии (МК) на характер течения фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Наблюдались 175 больных ИБС и/или гипертонической болезнью с персистирующей ФП в возрасте от 46 до 65 лет и ХСН I–II функционального класса. Всем больным, помимо общеклинического обследования, включающего тест с 6-минутной ходьбой и оценку качества жизни, проводили исследование гемодинамики, поздних потенциалов предсердий, дисперсии зубца Р. Все пациенты после выбора противорецидивной терапии ФП наблюдались в течение года. Затем 119 (68,00%) больным дополнительно к проводимой терапии использовали модулированную кинезотерапию (МК), а остальным продолжали противорецидивную терапию этой аритмии.

Результаты. При использовании МК дополнительно к противорецидивной терапии ФП у больных ИБС с ХСН имело место улучшение качества жизни, уменьшение функционального класса ХСН и частоты рецидивов ФП, улучшение диастолической функции левого желудочка, уменьшение объема левого предсердия, частоты выявления поздних потенциалов предсердий и патологических значений дисперсии зубца Р в сравнении с исходными данными.

Заключение. При применении МК дополнительно к противорецидивной терапии персистирующей формы ФП у больных ИБС с ХСН наблюдается как уменьшение частоты рецидивов этой аритмии, так и уменьшение функционального класса ХСН.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 38–42

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, модулированная кинезотерапия.

В настоящее время известно, что эффективность противорецидивной терапии пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или гипертонической болезнью (ГБ) в большей степени зависит как от характера терапии для профилактики самой аритмии, так и от коррекции предикторов перехода этой аритмии в хроническую форму [1,2]. При развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у таких больных ИБС, согласно российским рекомендациям, помимо фармакологической коррекции, показано использование различных физических нагрузок в зависимости от ФК ХСН [3]. В последние годы предложен метод МК, позволяющий корригировать дисфункцию левого желудочка, вегетативный дисбаланс и снижать частоту желудочковой экстрасистолы [4]. Однако данных по применению МК у больных ИБС, осложненной рецидивирующей ФП и ХСН I–II класса, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Цель исследования — изучение влияния МК на характер течения ФП и ХСН у больных ИБС.

Материал и методы

Наблюдались 175 больных ИБС и/или ГБ с электрокардиографически документированными приступами ФП в возрасте от 46 до 65 лет (в среднем —

ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра факультетской и госпитальной терапии лечебного факультета¹; городская больница Св. Елизаветы², Санкт-Петербург, Россия.

Олесин А. И.* — д.м.н., профессор кафедры, Белова А. В. — аспирант кафедры, Смолин З. Ю. — заведующий кардиологическим отделением.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesin58@mail.ru, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

ААТ — антиаритмическая терапия, ГБ — гипертоническая болезнь, Е и А — максимальные скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИРФП — индекс рецидивов фибрилляции предсердий, КДОлп — конечный диастолический объем левого предсердия, МК — модулированная кинезотерапия, ППП — поздние потенциалы предсердий, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПИА — частотный порог индуцирования аритмии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, D_s — продолжительность сигналов в конце волны «Р» ниже 5 мкВ, FiP и UnFiP — продолжительность фильтрованной и нефильтрованной волны «Р», Pd — дисперсия зубца «Р».

Рукопись получена 01.03.2012

Принята к публикации 12.03.2012

57,5±2,3 года). В исследование были включены больные ИБС, давшие информированное согласие на проведение обследования и лечения, а также отвечавших следующим критериям: наличие более чем двух клинических рецидивов персистирующей ФП, развившимися в течение 3 месяцев после первого приступа аритмии, при этом ФП не купирующаяся спонтанно, но с сохранением синусового ритма более 1 месяца после кардиоверсии. У 89 (74,89%) больных была выявлена ГБ, у 158 (90,29%) — ИБС: стенокардия II–III ФК, у 63 (36,00%) — инфаркт миокарда в анамнезе. Диагноз ГБ и ИБС основывался на критериях ВОЗ. У всех больных диагностировали ХСН I–II ФК по NYHA. В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, ХСН III–IV функционального класса, синдромом WPW, синдромом слабости синусового узла, атрио-вентрикулярной блокадой, имплантированным искусственным водителем ритма, желудочковой тахикардией, пороками сердца, кардиомиопатиями, дисфункцией щитовидной железы, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования, противопоказания к назначению применяющихся в настоящем исследовании препаратов.

Таблица 1

Изменение клинико-инструментальных показателей при проведении лечения у больных I и II группы (M±m)

Группы больных	I группа n = 119		II группа n = 56	
Показатели	А	Б	А	Б
Дистанция 6-минутной ходьбы, метры	368±27	533±21 ^Δ	372±29	358±31 [*]
Показатель качества жизни, ед	-16±2	-5±1 ^Δ	-14±2	-15±2 [*]
ИРФП, ед.	41,2±2,6	3,1±0,9 ^Δ	44,8±3,8	48,5±2,2 [*]
ЧПИА, имп/с	638±17	1278±32 ^Δ	657±19	685±22 [*]
ФВлж, %	47,67±0,82	54,39±0,83 ^Δ	48,45±0,83	46,86±0,81 [*]
Е, м/с	0,58 ±0,03	0,68±0,03 ^Δ	0,57±0,02	0,55±0,02 [*]
А, м/с	0,66±0,03	0,56±0,03 ^Δ	0,64±0,02	0,64 ±0,02 [*]
Е/А	0,88±0,03	1,21±0,03 ^Δ	0,89±0,02	0,86±0,02 [*]
КДОлп, мл/м ²	31,12±1,03	24,32±0,98 ^Δ	30,86±1,05	32,24±1,26 [*]
FiP, мс	124,5±0,2	120,1±0,1 ^Δ	125,2±0,2	127,1±0,3 [*]
RMS-20, мкВ	3,3±0,2	3,8±0,1 ^Δ	3,4±0,2	2,9±0,2 [*]
D ₅ , мс	28±2	23±1 ^Δ	29±2	34±1 [*]
Pd, мс	46±3	36±2 ^Δ	44±2	47±2 [*]

Примечание: А – исходные данные, Б – через 2 и более года наблюдения; * – достоверное различие показателей в сравнении с I группой, Δ – в сравнении с исходными данными (при p<0,05).

Сокращения: ИРФП – индекс рецидивов фибрилляции предсердий; ЧПИА – частотный порог индуцирования аритмии; ФВлж – фракция выброса левого желудочка; КДОлп – конечный диастолический объем левого предсердия; D₅ – продолжительность сигналов в конце волны «Р» ниже 5 мкВ; FiP и UnFiP – продолжительность фильтрованной и нефильтовой волны «Р»; Pd – дисперсия зубца «Р».

Всем больным, помимо общеклинического обследования, включающего тест с 6-минутной ходьбой [3], оценку качества жизни пациентов [5], проводили исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографа SIM-5000 с доплер – эхокардиографическим исследованием по общепринятым методикам [6]. Проводился расчет гемодинамических показателей – таких, как фракция выброса левого желудочка (ФВлж), конечный диастолический объем левого предсердия (КДОлп), а также определяли максимальные скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А) и рассчитывали показатель Е/А, причем наличие диастолической дисфункции левого желудочка определяли при соотношении Е/А менее 1,0 [6]. Для выявления поздних потенциалов предсердий (ППП) проводилась запись сигнал-усредненной ЭКГ в полосе частот от 40 до 250 Гц с регистрацией биполярных отведений X, Y, Z по Франку и усреднением до 400 комплексов по волне «Р» с помощью компьютерного комплекса «Полиспектр-ВР» (фирма «Нейрософт», г. Иваново). Определяли следующие временные показатели (в миллисекундах): разницу между продолжительностью фильтрованной и нефильтовой волны «Р» (FiP и UnFiP), продолжительность сигналов в конце волны «Р» ниже 5 мкВ (D₅) и амплитудные параметры ППП (в микровольтах): среднеквадратичная амплитуда всей волны «Р» и последних ее 20 мс (RMS-20). Патологическими значениями параметров ППП

считали выявление FiP >120 мс, D₅ >25 мс, RMS-20 <3,5 мкВ [7]. Наличие положительных ППП определяли, если имелись, как минимум, два критерия: FiP >120 мс, RMS-20 <3, 5 мкВ [7]. Дисперсия зубца «Р» (Pd) определялась с помощью компьютерного комплекса «Полиспектр-ВР» автоматическим методом путем определения максимальной разницы, как минимум, в 10 комплексах P-QRST между продолжительностью максимальной и минимальной волны «Р» с последующим усреднением значений Pd у каждого пациента [8]. Следует отметить, что у больных без нарушений ритма сердца значения Pd не превышают 40 мс [2, 8].

После купирования первого пароксизма ФП всем больным (в том числе и перенесшим инфаркт миокарда) проводилась базисная антиангинальная и гипотензивная терапия, включающая нитраты пролонгированного действия, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, эднит, ренитек и т.д.), лизиноприл (диротон), салуретики (индапамид, арифон). Противорецидивная терапия проводилась при развитии более чем двух эпизодов ФП, развившихся после первого приступа, с использованием амиодарона в дозе 1000–1400 мг в неделю (после насыщения), а при повторных рецидивах аритмии повторно проводили фармакологическую или электрическую кардиоверсию. Противорецидивная терапия персистирующей формы ФП проводилась, согласно данным разных авторов, а также Российским рекомендациям по лечению ФП, причем препара-

том выбора для сохранения синусового ритма у больных ФП в сочетании с ХСН, в соответствии с этими рекомендациями, является амиодарон [1, 2, 3, 9]. Всем больным проводилась терапия варфарином, обеспечивающая Международное нормализованное отношение в пределах 2,0–3,0. Оценка эффективности антиаритмической терапии (ААТ) проводилась с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции кардиостимуляторами ЭКСП-Д, ЭКСН-04 и УЭКС “Восток” по ранее описанному протоколу, включая определение частотного порога индуцирования аритмии (ЧПИА) [10], а также по количеству и продолжительности приступов ФП, рассчитываемых по формуле: $ИРФП = A \times B$, где ИРФП – индекс рецидивов ФП (в ед.), А – количество рецидивов ФП, В – продолжительность приступов ФП в днях [1,2].

Все пациенты после выбора противорецидивной терапии ФП наблюдались в течение года. Затем 119 (68,00%) больным дополнительно к проводимой терапии добавляли МК (I группа), а остальным продолжали проведение только противорецидивной ААТ (II группа). МК проводилась по методу Я. В. Голуба [4] в модификации А. И. Олесина и соавт. [11], заключающейся в выборе индивидуального эффективного режима использования этого метода. МК осуществлялась следующим образом: больному на уровне подреберья устанавливали ЭКГ электроды, а на область ушных раковин – наушники, причем ЭКГ электроды и наушники соединяли с кардиоанализатором. Затем пациент ходил в соответствии с частотой ритма его сердечных сокращений, определяемого по звуковым сигналам, подаваемым кардиоанализатором в момент регистрации зубца R ЭКГ, 5–6 раз в день в течение не менее 30 минут [11]. Продолжительность МК определялась индивидуально под контролем ЭКГ, включая суточное мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «Кардиотехника-4000» (АОЗТ «Инкарт» НИИ кардиологии МЗ РФ, Санкт-Петербург), таким образом, чтобы при проведении этой процедуры частота сердечных сокращений не превышала 90–100 ударов в минуту и отсутствовала ишемия миокарда [11, 12]. Вначале МК использовали ежедневно в течение 4–5 месяцев, а затем – 6–8 раз в неделю не менее 2 часов в день [11]. Влияние МК на характер течения ФП определяли по результатам чреспищеводной электрокардиостимуляции по тем же критериям, как при тестировании противоаритмических средств [10], а на характер ХСН – по 6-минутному тесту [3]. Эффект влияния МК на течение ФП и ХСН оценивался вначале через 1–3 месяца, а затем – каждые 3–6 месяцев на протяжении не менее 2 лет от начала ее применения.

Все исследования проводились после подбора дозы противорецидивной терапии амиодароном

(исходные данные), затем – каждые 3–6 месяцев на протяжении не менее 2 лет от начала лечения. Для исключения аритмогенного действия ААТ всем больным в этот же период наблюдения проводилось суточное мониторирование ЭКГ [1,2]. Длительность наблюдения обследованных больных составила от 2 до 6 лет.

Контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ проводили 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ – не реже 1 раза в 3 месяца. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ПЭВМ с использованием критерия “t” Стьюдента, χ^2 и стандартных пакетов программ “Statistica”, версия 11.0.

Результаты и обсуждение

Достоверного различия по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, частоте ранее перенесенного ИМ, в том числе средним значениям дистанции 6-минутной ходьбы, классу ХСН, качеству жизни, эхокардиографическим параметрам, показателям ППП, Pd, ИРФП, ЧПИА у больных I и II группы выявлено не было (табл. 1, исходные данные). Следует отметить, что наличие ППП, хотя и недостоверное, было выявлено у 84 (70,59%) и 38 (67,86%) больных I и II групп соответственно ($p > 0,05$).

Через 2 и более года наблюдения у 85 (71,43%) больных I группы клинические рецидивы ФП не регистрировались, а у остальных больных этой группы и у всех – II группы частота клинических рецидивов этой аритмии составила от 1 до 2 и от 3 до 8 (в среднем – 6 ± 1) приступов в год соответственно ($p < 0,05$). В этот период наблюдения у всех больных I группы достоверно увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы, значения ЧПИА, ФВлж, соотношение Е/А и достоверно уменьшились значения Pd, КДОлп, ИРФП, показатели, отражающие ППП, улучшилось качество жизни, в то время как у всех пациентов II группы достоверного изменения всех изучаемых показателей, в сравнении с исходными данными, не наблюдалось (табл. 1). ППП были выявлены у 58 (48,74%) и 42 (75,00%) больных I и II группы соответственно ($p < 0,05$). У больных I и в большей степени – II группы значения ЧПИА коррелировали с такими независимыми предикторами трансформации пароксизмов ФП в хроническую форму, как дилатация левого предсердия ($r=0,88$), большая продолжительность тахикардии ($r=0,78$), снижение ФВлж ($r=0,72$), ухудшение спектра трансмитрального потока ($r=0,92$), наличием ППП ($r=0,64$), значениями Pd > 40 мс ($r=0,56$). Кроме того, значения

ИРФП коррелировали с ЧПИА ($r = -0,92$), наличием ППП ($r = -0,58$), $Pd > 40$ мс ($r = -0,55$), КДОлп ($r = -0,86$), соотношением Е/А ($r = -0,67$), 6-минутным тестом ($r = -0,73$).

В настоящее время определены основные лечебные мероприятия для лечения приступов ФП у больных ИБС и/или ГБ [1,2]. Основным аргументом для раннего использования противорецидивной терапии клинических рецидивов ФП у больных ИБС и/или ГБ после купирования первого приступа аритмии может служить тот факт, что при рецидивировании приступов эти больные могут «поддерживать сами себя» не только из-за прогрессирующей дилатации предсердий, но и вследствие развития процесса «электрического ремоделирования» миокарда предсердий. Суть этого феномена заключается в электрофизиологических изменениях в предсердиях, проявляющихся, главным образом, в укорочении их рефрактерности, степень которой зависит от продолжительности ФП. Прогрессируя, укорочение рефрактерности предсердий способствует длительному течению ФП, однако последняя постепенно уменьшается после восстановления синусового ритма [1,2]. Эта «память» составляет основу для развития рецидивов ФП, в том числе после первого приступа аритмии [1,2]. В последние годы определены предикторы трансформации пароксизмов ФП в хроническую форму – такие, как дилатация левого предсердия, большая продолжительность тахикардии, ухудшение спектра трансмитрального потока, наличие ППП и т.д. [1,2]. Следует отметить, что на показатели ЭКГ высокого разрешения и Pd оказывают влияние форма ФП и длительность приступов [7]. Нами были получены аналогичные данные.

Результаты настоящего исследования показали, что у всех обследованных пациентов после выбора противорецидивной терапии ФП (исходные данные) достоверного различия клинико-дермографических показателей, а также параметров, отражающих состояние гемодинамики, ППП, класса ХСН, качества жизни выявлено не было. Через 2 и более года после использования МК отмечалось улучшение диастолической функции левого желудочка, наблюдалось достоверное увеличение ЧПИА, ФВлж, причем значения КДОлп уменьшились в сравнении с исходными данными. Также имело место улучшение качества жизни, уменьшение класса ХСН, частоты выявления ППП, снижение значений ИРФП, в то время как у больных, получавших только противорецидивную ААТ, достоверного изменения всех изучаемых показателей не отмечалось.

Снижение выявления ППП, патологических значений Pd при использовании МК может быть связано с уменьшением объема левого предсердия, улучшением спектра трансмитрального потока, которые

опосредованно улучшают электрофизиологические свойства предсердий [8, 2].

Положительный эффект МК на течение ФП и ХСН у больных ИБС, по-видимому, обусловлен тем, что, во-первых, при ходьбе в ритме работы сердца отмечается расширение артериол и улучшение артериоло-венозного кровотока вследствие увеличения продукции монооксида азота эндотелием сосудов [4,12,13], что приводит к снижению постнагрузки и улучшению работы левого желудочка [12,13]; во-вторых, при проведении МК, мощность которой соответствует продолжительной физической нагрузке умеренной интенсивности [4,12], наблюдается повышение сократительной функции сердца, уменьшение дисфункции левого желудочка и размеров левого предсердия; в-третьих, положительное влияние МК, по-видимому, происходит за счет увеличения транспорта кислорода, синтеза АТФ, экспрессии генов сократительных белков, активности антиоксидантных ферментов, Са-АТФ-азы, уменьшению активности фактора некроза опухоли [13, 14, 15], а также в результате повышения устойчивости системы транспорта кальция сердечной мышцы к повреждающему действию продуктов перекисного окисления липидов и (или) при перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция за счет увеличения образования монооксида азота, накопления защитных стресс-белков, таких, как HSP70, SERCA-2a и т.д. в кардиомиоцитах, повышения активности простаглантин-групп Е и J_2 , ограничивающих активацию адренергической системы [13, 14, 15]; в-четвертых, возможно, уменьшается перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция и снижается неравномерная рефрактерность миокарда предсердий [16,17], что косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: при проведении МК наблюдается снижение выявления патологических значений Pd и ППП.

Заключение

1. При использовании МК дополнительно к противорецидивной ААТ ФП у больных ИБС наблюдается улучшение качества жизни, уменьшение функционального класса ХСН и частоты рецидивов ФП, а также увеличение ЧПИА и снижение ИРФП в сравнении с пациентами, получавшими только противорецидивную терапию.

2. При использовании МК дополнительно к противорецидивной ААТ ФП у больных ИБС наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка, уменьшение КДОлп, частоты выявления ППП и патологических значений Pd в сравнении с исходными данными.

3. Использование МК показано больным ИБС с ХСН I–II функционального класса дополнительно к проводимой противорецидивной терапии ФП.

Литература

1. Kushakovski M. S. Cardiac arrhythmias. Textbook for doctor. SPb.: «Izdatel'stvo Foliant»; 2004. Russian. (Кушаковский М. С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2004).
2. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Libby P. et al., Phyladelfia, W. B. Saunders Company; 2007.
3. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 3th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2010. pp.70–160. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силицея-Полиграф; 2010. с. 70–160).
4. Golub Y.V. Physiological mechanisms of the effect of modulated kinesotherapy on the circulatory system. Physiology of Human 2002; 6:119–126. Russian. (Голуб Я. В. Физиологические механизмы влияния модулированной кинезотерапии на физиологическое состояние системы кровообращения. Физиология человека 2002; 6: 119–126).
5. Aronov D. M., V. P. Zaytsev V. P. Assessment of Quality of Life of Patients With Cardiovascular Diseases. Kardiologiya 2002; 5: 92–95. Russian. (Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 2002; 5: 92–95).
6. Armstrong W.F., Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography 7th Ed., NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
7. Ivanov G. G., Gracheva S. V., Syrkin A. L. Signal-averaged electrocardiography. Moscow: «Triada-X»; 2003. Russian. (Иванов Г. Г., Грачева С. В., Сыркин А. Л. Электрокардиография высокого разрешения. Москва: «Триада-Х»; 2003).
8. Koide Y, Yotsukura M, Ando H. et al. Usefulness of P-wave dispersion in standard twelve-lead electrocardiography to predict transition from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2008; 102: 573–577.
9. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: 2011. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации 4-е издание. М.: 2011).
10. Olesin A. I., Shabrov A. V., Sheglova E. A. et al. Assessment of use of various cardiac pacing modes for selection of antiarrhythmic therapy for prevention of recurrent attacks of atrial fibrillation and flutter. Kardiologiya 2002; 4: 47–50. Russian. (Олесин А. И., Шабров А. В., Щеглова Е. А. и др. Использование различных режимов кардиостимуляции для выбора противорецидивной терапии пароксизмов мерцания и трепетания предсердий у больных ишемической болезнью. Кардиология 2002; 4: 47–50).
11. Olesin A. I., Prosyunikova O. N., Shabrov A. V. et al. Method for determining positive effect of modulated kinesotherapy. Patent. № 2286086; 2006. Russian. (Олесин А. И., Просьяникова О. Н. Шабров А. В. Способ определения эффективности модулированной кинезотерапии. – Патент № 2286086 от 20.06.2006.).
12. Klabunde R. E. Cardiovascular Physiology Concepts. 2th edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
13. Giusti B., Marini M., Rossi L. et al. Gene expression profile of rat left ventricles reveals persisting changes following chronic mild exercise protocol: implications for cardioprotection. BMC Genomics 2009; 10: 342–355.
14. Gielen S., Schuler G., Adams V. Cardiovascular Effects of Exercise Training: Molecular Mechanisms. Circulation 2010; 122: 1221–1238.
15. Golbidi S., Laher I. Molecular Mechanisms in Exercise-Induced Cardioprotection. Cardiology Research and Practice 2011; 4: 1–15.
16. Pang H., Ronderos R., Pérez-Riera P. R. et al. Reverse atrial electrical remodeling: A systematic review. Cardiology Journal 2011; 18 (6): 625–631.
17. Dobrev D., Wehrens X. H. T. Calmodulin kinase II, sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak, and atrial fibrillation. Trends Cardiovasc. Med. 2010; 20 (1): 30–34.

Modulated kinesiotherapy in patients with complicated coronary heart disease

Olesin A. I.¹, Belova A. V.¹, Smolin Z. Yu.²

Aim. To study the effects of modulated kinesiotherapy (MK) on the clinical course of atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 175 patients, aged 46–65 years, with CHD and/or essential arterial hypertension, persistent AF, and Functional Class (FC) I–II CHF. All participants underwent general clinical examination, 6-minute walk test, and assessment of quality of life (QoL), hemodynamic parameters, atrial late potentials, and P wave dispersion. After selection of anti-recurrent AF therapy, all patients were followed up for one year. After that, MK was administered to 119 individuals (68,0%), while the rest of the subjects continued anti-recurrent AF treatment.

Results. The combination of MK and anti-recurrent AF therapy was associated with improved QoL and left ventricular diastolic function, reduced CHF FC and AF recurrence rates, and decreased left atrium volume and prevalence of atrial late

potentials or pathological P wave dispersion values, compared to baseline characteristics.

Conclusion. In patients with CHD, CHF, and persistent AF, the combination of MK and anti-recurrent AF therapy was linked to reduced rates of AF recurrence, as well as to improved CHF FC.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 38–42

Key words: Coronary heart disease, atrial fibrillation, chronic heart failure, modulated kinesiotherapy.

I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Faculty Therapy and Hospital Therapy Department, Therapy Faculty¹; St. Elisabeth's City Hospital², St. Petersburg, Russia.

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ СИНУСНОГО УЗЛА

Василец Л. М., Туев А. В., Хлынова О. В., Вустина В. В., Ратанова Е. А.

Цель. Изучить показатели воспаления у пациентов с различными типами дисфункции синусного узла (ДСУ) и определить возможности их предикторного значения в нарушении функции синусного узла (СУ).

Материал и методы. В исследование включены 83 человека: из них 63 с дисфункцией синусного узла и 20 – группа сравнения. В ходе работы в основной группе были выделены три подгруппы: 1 – пациенты с вегетативной дисфункцией СУ (ВДСУ); 2 группа – больные с синдромом слабости СУ (СССУ) I и II типа и 3 – с синдромом брадикардии-тахикардии (СССУ III тип). У всех обследуемых определяли показатели воспаления, проводили электрофизиологическое исследование сердца и длительное ЭКГ-мониторирование. В качестве показателей воспалительной реакции использовали количественное определение фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 4 (ИЛ-4), С-реактивного протеина (СРП), фибриногена в сыворотке крови.

Результаты. Дисфункция синусного узла ассоциируется с высоким уровнем ФНО-α и ИЛ-6 в сравнении с практически здоровыми. Концентрация ФНО-α зависит от типа дисфункции синусного узла, максимальное значение наблюдается при синдроме брадикардии-тахикардии. Изменение содержания маркеров воспаления является независимым предиктором возникновения ДСУ: риск возникновения ВДСУ возрастает в 2,5 раза при увеличении концентрации ИЛ-6 более 3 пг/мл, а развитие СССУ при нарастании ИЛ-6 с 2,5 пг/мл до 4 пг/мл становится в 2 раза выше. При повышении уровня ФНО-α более 16 пг/мл возникает риск трансформации СССУ I и II типов в синдром брадикардии-тахикардии в 1,5 раза.

Заключение. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов при ДСУ может быть связана непосредственно с патогенезом данного аритмологического синдрома.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 43–48

Ключевые слова: дисфункция синусного узла, С-реактивный протеин, фибриноген, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-4 и интерлейкин-6.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 1, Пермь, Россия.

Василец Л. М. – д.м.н., профессор кафедры, Туев А. В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Хлынова О. В. – д.м.н., профессор кафедры, Вустина В. В. – аспирант, Ратанова Е. А. – аспирант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lena.ratanova@mail.ru, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

ВДСУ – вегетативная дисфункция синусного узла, ВРС – вариабельность ритма сердца, ДСУ – дисфункция синусного узла, ИЛ-4 – интерлейкин 4, ИЛ-6 – интерлейкин 6, КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусного узла, НРС – нарушения ритма сердца, СРП – С-реактивный протеин, СССУ – синдром слабости синусного узла, СУ – синусный узел. ФВБ – фармакологическая вегетативная блокада. ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ЭФИ – электрофизиологическое исследование сердца.

Рукопись получена 01.03.2012

Принята к публикации 12.03.2012

Дисфункция синусового узла (ДСУ) является одним из самых сложных вопросов, связанных с нарушениями ритма сердца (НРС). Значимость этой проблемы обусловлена тем, что ДСУ, по мнению большинства авторов, являясь проявлением общего заболевания проводящей системы сердца, практически всегда сочетается с другими нарушениями ритма и проводимости и, вероятно, усугубляет их, обуславливает рефрактерность к терапии. ДСУ подразделяют на вегетативную дисфункцию синусного узла (ВДСУ), связанную с преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, синдром слабости синусного узла (СССУ) и электрофизиологическую дисфункцию синусного узла, которая диагностируется только при электрофизиологическом исследовании сердца. Сама по себе ДСУ вызывает значительное снижение «качества жизни» пациентов и представляет угрозу для жизни: известно, что в 10–20% случаев причиной коронарной смерти являются брадиаритмии, а у пациентов с синкопальными состояниями в 15–20% находят СССУ. По данным исследований В. А. Шульмана и соавт., частота СССУ составляет 0,0296%. [1].

Возможность развития аритмии под действием воспалительных маркеров послужила стимулом к целому ряду исследований, посвящённых воспалительной теории аритмогенеза. В настоящее время

установлено, что воспалительные процессы способны приводить к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца, которое впоследствии может обусловить развитие и прогрессирование НРС. Результаты, полученные морфологами, продемонстрировали серьёзный аргумент в пользу данной версии. У лиц, страдающих «идиопатической» фибрилляцией предсердий, при биопсии предсердий были выявлены воспалительные инфильтраты, некрозы миоцитов и фиброз [2]. Установлена роль маркеров воспаления (С-реактивного протеина (СРП), фактора некроза опухоли-альфа, фибриногена, интерлейкина-4 и интерлейкина-6) в возникновении и прогрессировании ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. Проведены исследования по изучению уровня СРП, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) при артериальной гипертонии [3]. У пациентов с артериальной гипертонией уровень СРП и ФНО-α, ИЛ-4 и ИЛ-6 достоверно выше, чем у практически здоровых лиц [4]. Наличие фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией ассоциировано с высоким уровнем ФНО-α и меньшим уровнем СРП в сравнении с пациентами без аритмии [5]. Установлено, что СРП является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [6,7]. В ряде других исследований выяв-

лено, что повышение уровней ФНО- α и ИЛ-6 имеет более важное прогностическое значение по сравнению с СРП для развития сердечно-сосудистой смерти и кардиоваскулярных осложнений [8]. Также в многочисленных работах отражено, что с увеличением ФНО- α прогрессирует дисфункция миокарда [9,10]. Исходя из этих позиций, можно полагать, что показатели воспаления могут быть факторами риска возникновения ДСУ. Возможно, изучение роли сывороточных биомаркеров воспаления в развитии дисфункции синусного узла позволит окончательно расшифровать и детализировать механизмы их патогенеза, что, в свою очередь, позволит понять их комплексное воздействие на организм и получить информацию для создания новых эффективных и безопасных специфических лекарственных средств.

Изложенное выше послужило основанием для определения цели настоящего исследования: изучить показатели воспаления у пациентов с различными типами ДСУ и определить возможности их предикторного значения в нарушении функции синусного узла.

Материал и методы

В исследование было включено 83 человека: у 63 диагностирована ДСУ и 20 составили группу сравнения. Средний возраст пациентов с ДСУ — $29,77 \pm 10,57$ лет (от 18 до 50 лет), среди них — 49 мужчин (79%) и 14 женщин (21%). В ходе работы в основной группе были выделены три подгруппы: 1 — пациенты с ВДСУ; 2 п/группа — больные с СССУ I и II типа и 3 — с синдромом брадикардии-тахикардии (СССУ III тип).

Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц: 14 мужчин (70%) и 6 женщин (30%), средний возраст — $27,45 \pm 8,02$ лет, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Для формирования более однородных групп были введены критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность более II ФК по NYHA, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, бронхиальная астма, некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), пороки сердца, нарушение функции щитовидной железы и острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и дополнительные методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, трансаминазы, креатинин, мочевины, электролиты — Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), липидный спектр крови, гормоны щитовидной железы (ТТГ, T_4 свободный), электрокардиограмма, длительное мониторирование ЭКГ с изучением вариабельности ритма сердца, эхокардио-

графия, тредмил-тест, по показаниям — коронароангиоэнтерикулография.

Функцию проводящей системы сердца оценивали при проведении электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ) методом чреспищеводной электрической стимуляции предсердий с использованием электрокардиостимулятора «Astrocard» и многополюсных электродов ПЭДСП-2 (СКБ г. Каменец-Подольск) по стандартной методике. Исследование проводили в два этапа: на исходном фоне и после фармакологической вегетативной блокады (ФВБ) с помощью внутривенного введения пропранолола в дозе 0,2 мг/кг и атропина 0,04 мг/кг. Для верификации СССУ после ФВБ определяли истинную частоту сердечных сокращений (ЧСС) INRo, сравнивали ее с должной (INRp), которую рассчитывали по формуле: $\text{INRp} = 118,1 - (0,57 \times \text{возраст}) \pm 14\%$ (<45 лет) [$\pm 18\%$ (>45 лет)], а также ориентировались на значение скорректированного времени восстановления функции синусного узла (КВВФСУо) и, если оно превышало 280 мс, то определяли СССУ.

Помимо электрофизиологических показателей для диагностирования ДСУ использовали клинико-инструментальные критерии: 1) клинические — головокружение, кратковременные потери сознания, перебои в работе сердца, приступы сердцебиения, слабость; 2) ЭКГ (в том числе длительное мониторирование ЭКГ) — ЧСС днем < 40/мин и ЧСС ночью < 30/мин (макс. ЧСС < 90/мин); синоатриальная блокада или остановка синусного узла с паузами более 2–2,5 сек; пароксизмы мерцания предсердий или предсердной тахикардии с синусным ритмом < 60/мин в межприступном периоде (синдром брадикардии-тахикардии); 3) фармакологические пробы (атропин 0,02 мг/кг) — ЧСС < 90/мин и/или прирост ЧСС менее 20% исходного значения, эктопические НРС; 4) пробы с физической нагрузкой (велозргометрия, тредмил-тест) — при СССУ прирост ЧСС не превышает 20% исходного значения.

В качестве показателей воспалительной реакции использовали количественное определение СРП, фибриногена, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови. Определение СРП проводилось иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностического набора фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus («Roche», Швейцария). Для оценки уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-4 методом твердофазного иммуноферментного анализа применяли наборы реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» код А-8756, «ИЛ-6-ИФА-Бест» код А-8768 и «ИЛ-4-ИФА-Бест» код А-8754 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область, пос. Кольцово). Концентрацию фибриногена в плазме исследовали методом А. Clauss (1957 г.) на автоматическом коагулометре «STA Compact» фирмы «Roche».

Таблица

Показатели воспаления у пациентов с различными типами ДСУ и практически здоровых ($M \pm \sigma$)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	p_{1-4}^*	P
	ВДСУ	СССУ I и II типы	СССУ III тип	Практически здоровые		
	n = 21	n = 20	n = 22	n = 20		
СРП, мг/л	1,04 ± 0,87	1,19 ± 0,97	1,86 ± 1,53	1,38 ± 0,84	0,06	$P_{1-2}=0,8063$ $P_{1-3}=0,0077$ $P_{1-4}=0,1727$ $P_{2-3}=0,0534$ $P_{2-4}=0,3688$ $P_{3-4}=0,3888$
Фибриноген г/л	2,84 ± 0,85	2,65 ± 1,11	2,96 ± 0,84	3,14 ± 0,45	0,21	$P_{1-2}=0,5438$ $P_{1-3}=0,7093$ $P_{1-4}=0,1153$ $P_{2-3}=0,3888$ $P_{2-4}=0,0459$ $P_{3-4}=0,2548$
ФНО-альфа, пг/мл	12,91 ± 8,12	13,52 ± 7,12	22,41 ± 15,89	1,12 ± 0,61	0,00	$P_{1-2}=0,6702$ $P_{1-3}=0,0492$ $P_{1-4}=0,0000$ $P_{2-3}=0,1351$ $P_{2-4}=0,0000$ $P_{3-4}=0,0000$
ИЛ-6, пг/мл	11,22 ± 13,13	10,23 ± 12,73	9,39 ± 18,35	2,88 ± 2,47	0,07	$P_{1-2}=0,9691$ $P_{1-3}=0,8569$ $P_{1-4}=0,1215$ $P_{2-3}=0,6993$ $P_{2-4}=0,0595$ $P_{3-4}=0,0045$
ИЛ-4, пг/мл	0,97 ± 1,22	0,76 ± 1,08	0,88 ± 1,81	1,02 ± 0,84	0,29	$P_{1-2}=0,6147$ $P_{1-3}=0,3407$ $P_{1-4}=0,6329$ $P_{2-3}=0,6268$ $P_{2-4}=0,2011$ $P_{3-4}=0,0799$

Примечание: p^* – критерий Краскела-Уоллиса, p – критерий Манна-Уитни.

Компьютерная обработка статистических данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6,0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как ($M \pm \sigma$). Различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U критерия Манна-Уитни и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп по качественному признаку проводили по точному двустороннему критерию Фишера. Для исследования связи двух признаков вычисляли критерий Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Оценка предикторной ценности показателей воспаления в отношении развития ДСУ проводилась с использованием метода линейной регрессии. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с развитием заболевания.

Затем был выполнен многофакторный анализ с использованием пошагового подхода. Конечный этап анализа – построение модели прогноза. Для определения эффективности теста рассчитывали его чувствительность (Se), специфичность (Sp), диагностическую точность (ДТ), индекс диагностической эффективности (ИДЭ), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN). Так как референтная оценка носила альтернативный характер, а изучаемые тесты давали количественный результат, использовался такой параметр как точка разделения. Точка разделения – величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности метода. Превышение этой величины считалось достаточным основанием для качественной оценки. Для этого определяли преваленс (P), апри-

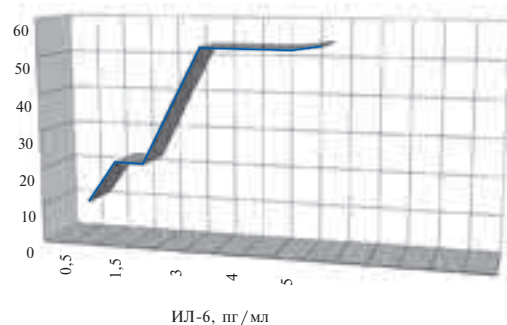


Рис. 1. Прогнозирование возникновения вегетативной дисфункции синусного узла по уровню ИЛ-6.

орные шансы, логарифм правдоподобия, апостериорные шансы.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании показатели воспаления определялись у всех обследуемых (таблица).

Степень повышения маркеров воспаления зависела от типа ДСУ. Максимальная концентрация ФНО- α наблюдалась в подгруппе больных с СССУ III типа ($22,41 \pm 15,89$ пг/мл) по сравнению с пациентами с ВДСУ ($12,91 \pm 8,12$ пг/мл) ($p=0,0492$) и СССУ I и II типа ($13,52 \pm 7,12$ пг/мл) ($p>0,05$). Достоверные отличия по уровню ИЛ-6 были зафиксированы у пациентов с СССУ III типа ($9,39 \pm 18,35$ пг/мл) в сравнении со здоровыми ($p=0,0045$). При этом отсутствовала разница по величине противовоспалительного цитокина ИЛ-4 во всех обследованных подгруппах: ВДСУ ($0,97 \pm 1,22$ пг/мл), СССУ I и II типа ($0,76 \pm 1,08$ пг/мл) и тип брадикардии-тахикардии ($0,88 \pm 1,81$ пг/мл) ($p>0,05$). Кроме того, мы не получили статистически значимых различий по маркерам воспаления у больных с СССУ III типа как вне, так и во время пароксизма суправентрикулярных тахикардий ($p>0,05$). Но у пациентов во время пароксизма отмечается тенденция к увеличению уровня СРП ($2,26 \pm 2,05$ мг/л), фибриногена ($3,14 \pm 0,97$ г/л) и ФНО-альфа ($27,42 \pm 18,27$ пг/мл).

Концентрация СРП у всех обследуемых лиц не превышала 5,0 мг/л, что указывало на отсутствие острого воспаления, обострения хронического заболевания и др. По параметру СРП получены лишь достоверные отличия между подгруппами с ВДСУ ($1,04 \pm 0,87$ мг/л) и СССУ III типа ($1,86 \pm 1,53$ мг/л) ($p=0,0077$). В ряде работ установлено, что повышенный уровень СРП ассоциируется с внезапной смертью [11] и персистирующей фибрилляцией предсердий [12]. В нашем исследовании у пациентов с ВДСУ, СССУ I и II типа по уровню СРП (в пределах 1,0–1,9 мг/л) можно предположить низкий риск сердечно – сосудистых осложнений. Между тем, концентрацию СРП у больных с синдромом брадикардии-

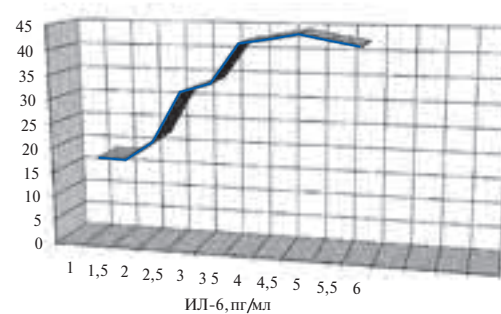


Рис. 2. Прогнозирование возникновения синдрома слабости синусного узла по уровню ИЛ-6.

тахикардии в интервале от 1,5 до 5,0 мг/л, можно рассматривать как признак вялотекущего воспалительного процесса, связанного с высоким риском сердечно – сосудистых катастроф.

Не получено различий концентрации фибриногена у обследуемых с ВДСУ ($2,84 \pm 0,85$ г/л) и при СССУ III типа ($2,96 \pm 0,84$ г/л) ($p>0,05$). В подгруппе с СССУ I и II типа уровень фибриногена достоверно ниже по сравнению с практически здоровыми ($2,65 \pm 1,11$ г/л, $p=0,0459$). Величина фибриногена во всех обследованных подгруппах находилась в диапазоне от 1,8 до 4 г/л, что также исключало острую фазу воспаления.

Таким образом, при ВДСУ и СССУ I и II типа показатели воспаления (фибриноген, СРП, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-4) достоверно не отличаются по величине. При синдроме брадикардии-тахикардии наряду с повышением ФНО- α и ИЛ-6 прослеживается тенденция к увеличению уровней фибриногена и СРП, что, возможно, связано с наличием пароксизмальных нарушений ритма сердца. Полученные результаты позволяют предположить, что нарушение проводимости и автоматизма в меньшей степени обусловлено повышением маркеров воспаления, нежели эктопическая активность миокарда, что подтверждается данными других исследований [13,14].

При проведении статистической обработки материала были найдены достоверные различия между показателями воспаления в зависимости от типа ДСУ. Установленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости маркеров воспаления в отношении развития ДСУ. Построение модели прогноза возникновения ВДСУ выполнено на 41 пациенте: 21 – больные ВДСУ и 20 – практически здоровых. В многофакторный регрессионный анализ были включены данные по полу, уровню СОЭ и лейкоцитов, фибриногена, СРП. Независимым предиктором возникновения ВДСУ оказался ИЛ-6 ($F=1,87$, $p=0,02$). Модель прогноза имеет вид: $Y = -0,3443 + 0,18450 \times X_1$, где: Y – показатель прогноза, $-0,3443$ – константный показатель, X_1 – зна-

чение ИЛ-6 (пг/мл). При расчете диагностической эффективности зарегистрировано, что при повышении ИЛ-6 более 3 пг/мл риск развития ВДСУ становится в 2,5 раза выше (чувствительность – 52%, специфичность – 45%, ИДЭ – 48,7%) (рис. 1).

Построение модели прогноза формирования СССУ выполнено на 62 пациентах: 42 – больных СССУ и 20 – практически здоровых. В многофакторный регрессионный анализ были включены данные по полу, ИМТ, уровням СОЭ и лейкоцитов, значению СРП. Независимым предиктором возникновения СССУ оказался ИЛ-6 ($F = 1,89$, $p = 0,0001$). Модель прогноза имеет вид: $Y = 3,4409 + 0,32260 \times X_1$, где: Y – показатель прогноза, 3,4409 – константный показатель, X_1 – значение ИЛ-6 (пг/мл). При расчете диагностической эффективности выявлено, что при увеличении ИЛ-6 с 2,5 пг/мл до 4 пг/мл риск развития СССУ становится в 2 раза выше (чувствительность – 31–2%, специфичность – 30–45%, ИДЭ – 35,5–38,7%) (рис. 2).

Построение модели прогноза возникновения суправентрикулярных тахикардий при СССУ выполнено на 42 пациентах: 20 – СССУ I и II типа, 22 – СССУ III типа. При унивариантном регрессионном анализе предикторная ценность выявлена в отношении показателя ФНО- α ($F=5,29$ при $p=0,0000$). В многофакторный регрессионный анализ были включены данные по полу, индексу массы тела (ИМТ), уровню СОЭ и лейкоцитов, фибриногена, ИЛ-4, размеров ЛП и др. ФНО- α сохранил свою предикторную ценность в отношении развития суправентрикулярных тахикардий ($F = 1,37$, $p=0,0002$). Модель прогноза имеет вид: $Y = -0,6509 + 0,08960 \times X_1$, где: Y – показатель прогноза, $-0,6509$ – константный показатель, X_1 – значение ФНО- α (пг/мл). При расчете диагностической эффективности обнаружено, что при увеличении ФНО- α более 16 пг/мл риск

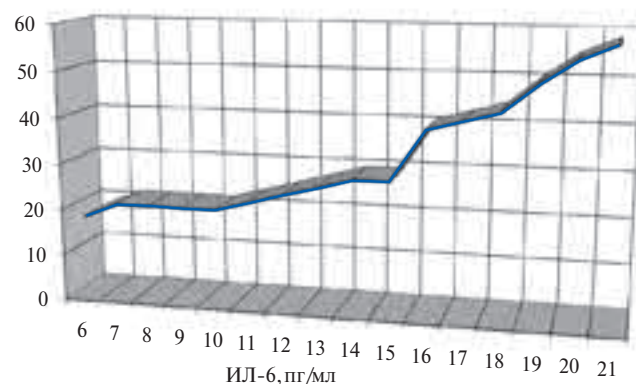


Рис. 3. Прогнозирование развития суправентрикулярных тахикардий при синдроме слабости синусового узла по уровню ФНО-альфа.

возникновения суправентрикулярных тахикардий при СССУ становится в 1,5 раза выше (чувствительность – 41%, специфичность – 40%, ИДЭ – 40,5%) (рис. 3).

Заключение

Резюмируя полученные данные, можно предположить, что повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов при ДСУ может быть связана непосредственно с патогенезом данного аритмологического синдрома. Полученные результаты позволили обозначить независимую предикторную ценность ИЛ-6 в отношении риска развития ВДСУ и СССУ, а также ФНО – α в возникновении риска суправентрикулярных тахикардий у пациентов с синдромом слабости синусового узла. Предложенные количественные критерии уровня ФНО – α и ИЛ-6 могут обеспечить раннюю диагностику дисфункции синусового узла.

Литература

- Shul' man V.A., Nikulina S.Ju., Matjushin G.V. Idiopathic (primary) diseases of spending system of heart. *Kardiologija* 2000; № 1: 89–92. Russian (Шульман В. А., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В. и др. Идиопатические (первичные) заболевания проводящей системы сердца. *Кардиология* 2000; № 1: 89–92).
- Strain J. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 2001; Vol. 104:2886–2891.
- Vasilec L.M., Tarasova O.A. CRP and the FNO-Alpha at fibrillation of auricles. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy mediciny. Perm*, 2005; 146–150. Russian (Василец Л. М., Тарасова О. А. СРП и ФНО-альфа при фибрилляции предсердий. *Актуальные вопросы клинической медицины*. Пермь, 2005; 146–150).
- Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Dogotar'i O.A. i dr. Characteristic of a subclinical inflammation at patients with not complicated arterial hypertension. *Arterial hypertension* 2006; № 3 (Vol.2):216–221 Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Доготары О. А. и др. Характеристика субклинического воспаления у больных с неосложненной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2006; № 3 (2 том):216–221).
- Tarasova O.A. A role of markers of an inflammation at fibrillation of auricles. "Vrach-aspirant". Voronezh, 2007; 1 (16):49–53. Russian (Тарасова О. А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий. «Врач-аспирант». Воронеж, 2007; 1 (16):49–53).
- Nasonov E. L., Panjukova E. V., Aleksandrov E. N. C-reactive protein – an inflammation marker at an atherosclerosis (the new data). *Cardiology* 2002; № 37:53–62. Russian (Насонов Е. Л., Панюкова Е. В., Александров Е. Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002; № 37:53–62).
- Rosen B.D., Cushman M., Nasir K, et al. Relationship between C-reactive protein levels and regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:594–600.
- Lee KWJ, Hill JS, Walley KR et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006; 174:461–466.
- Rauchaus M., Clark A. L., Doehner W. et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1933–1944.
- Adamjan K. G., Azarapetjan L. G., Grigorjan S. V. Role of a latent inflammation in pathogenesis of fibrillations of auricles. *Vestnik aritmologii*, 2008; 54:34–41. Russian (Адамян К. Г., Азарпетян Л. Г., Григорян С. В. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2008; 54:34–41).
- Albert CM, Ma J, Rifai N et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105:2595–9.
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2886–91.
- Acevedo M, Corbalan R, Braun S et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia. *Int. J Cardiol.* 2006; 14, 108 (3):326–331.
- Aviles R. J., Martin D. O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 (24):3006–3010.

Biomarkers role in the development of sinus node dysfunction

Vasilets L. M., Tuev A. V., Khlynova O. V., Vustina V. V., Ratanova E. A.

Aim. In patients with different types of sinus node dysfunction (SND), to study inflammation marker levels and assess their value as predictors of SND development.

Material and methods. The study included 83 individuals: 63 patients with SND (the main group) and 20 controls. The main group was divided into three subgroups: Subgroup 1, with vegetative SND (VSND); Subgroup 2, with Type I and II sick sinus syndrome (SSS); and Subgroup 3, with tachy-brady syndrome, or Type III SSS. In all participants, the measurement of serum levels of inflammation markers, cardiac electrophysiological testing, and long-term electrocardiography monitoring were performed. The inflammation markers of interest included tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL) 6, IL-4, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen.

Results. Compared to controls, SND patients were characterised by increased levels of TNF- α and IL-6. TNF- α concentration was linked to SND type, with the highest levels observed in patients with tachy-brady syndrome. Elevated levels of inflammation markers independently predicted SND development. In particular,

VSND risk was 2,5 times higher in patients with IL-6 concentration >3 pg/ml. SSS risk doubled when the levels of IL-6 increased from 2,5 pg/ml to 4 pg/ml. TNF- α levels >16 pg/ml were associated with a 1,5-fold increase in the risk of Type I-II SSS transformation into tachy-brady syndrome.

Conclusion. Increased expression of inflammation cytokines in SND patients could be directly linked to pathogenetic mechanisms of this arrhythmic syndrome.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 43–48

Key words: Sinus node dysfunction, C-reactive protein, fibrinogen, tumour necrosis factor alpha, interleukin-4, interleukin-6.

Academician E.A. Wagner Perm State Medical Academy, Hospital Therapy Department No. 1, Perm, Russia.

ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИЛТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ КАРДИОИНГИБИТОРНЫХ ОБМОРОКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Погодина А. В., Долгих В. В., Валявская О. В.

Цель. Изучить электрокардиологические закономерности формирования тилт-индуцированных кардиоингибиторных (КИ) реакций у детей и подростков.

Материал и методы. В исследование было включено 16 детей (10 мальчиков) в возрасте 8–18 лет с рецидивирующими обмороками в анамнезе и установленным при проведении тилт-теста (ТТ) КИ механизмом развития синкопе. Безмедикаментозный ТТ проводился по Вестминстерскому протоколу. ЭКГ регистрировалась непрерывно, все записи обрабатывались вручную. Для сравнительного анализа были взяты трехминутные фрагменты ЭКГ перед наклоном стола, после вертикализации, перед и в момент развития синкопе и в период восстановления.

Результаты. Показана высокая представленность на ЭКГ покоя у детей с КИ синкопе признаков усиления парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма. Ранний ортостаз характеризовался увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на $35,8 \pm 11,5\%$. В процессе ортостатической нагрузки и до момента развития синкопе ЧСС достоверно ($p=0,001$) возросла относительно значений начала ортостаза. Развитие обморока начиналось с замедления частоты ритма, предваряющего кардиоингибцию, которая возникала остро или после короткого периода нарушения синоатриального и/или АВ-проведения. Восстановительный период характеризовался достоверно более низкой ЧСС по сравнению с исходными значениями ($p=0,0006$) и высокой частотой регистрации вагус-ассоциированных аритмий.

Заключение. ЭКГ-паттерн развития КИ синкопе у детей характеризуется нарастающей симпатической активацией с последующим резким сдвигом

регуляторного контроля работы сердца в сторону парасимпатического звена. Выраженность вагальной активации определяет ЭКГ-картину как в момент развития обморока, так и в периоде восстановления.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 49–54

Ключевые слова: синкопе; тилт-тест; электрокардиограмма.

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, Иркутск, Россия.

Погодина А. В.* – д.м.н., зав. лабораторией педиатрии и кардиоваскулярной патологии, Долгих В. В. – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Валявская О. В. – к.м.н., науч. сотр. лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии.

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

АД – артериальное давление; НКО – нейрокардиогенные обмороки; КИ – кардиоингибиторный; ТТ – тилт-тест; ЭКГ – электрокардиограмма; СР – синусовый ритм; СВ – суправентрикулярный; ЧСС – частота сердечных сокращений; МВР – миграция водителя ритма; АВ – атриовентрикулярный; САБ – синоатриальная блокада; АВБ – атриовентрикулярная блокада

Рукопись получена 01.03.2012

Принята к публикации 12.03.2012

Нейрокардиогенные обмороки (НКО) – это гетерогенная группа патологических состояний, при которых кардиоваскулярные рефлексы, в обычной жизнедеятельности вполне адекватно контролирующее кровообращение, под влиянием того или иного триггерного фактора нарушаются, вызывая вазодилатацию и/или брадикардию и, вследствие этого, падение артериального давления (АД) и глобальную церебральную гипоперфузию [1].

В зависимости от особенностей эфферентного ответа при формировании синкопальной реакции выделяют обмороки кардиоингибиторного (КИ) типа (ведущим клиническим признаком является брадикардия, асистолия), вазодепрессорного (артериальная гипотензия без брадикардии) или смешанного [1]. Очевидно, что обмороки разных типов клинически неравнозначны и дети с КИ синкопе, характеризующимися глубокой церебральной гипоксией, требуют более пристального врачебного внимания. Вместе с тем, несмотря на достаточно длительную историю изучения, механизмы возникновения НКО до сих пор не ясны. В частности, непонятно, почему в одних случаях сердечная деятельность в момент синкопе остается вполне удовлетворительной, а в других формируются длительные паузы асистолии, сопряженные с существенно более тяжелым течением синкопального синдрома. На наш взгляд,

изучение электрокардиологических закономерностей формирования тилт-индуцированных КИ реакций в группе больных со здоровым сердцем и отсутствием возрастных дисавтономных нарушений поможет пролить свет на эту проблему.

Материал и методы

В исследование было включено 16 детей (10 мальчиков, 6 девочек) в возрасте 8–18 лет, поступивших в Клинику НЦ ПЗСРЧ СО РАМН по поводу рецидивирующих обмороков, с установленным при проведении тилт-теста (ТТ) КИ механизмом развития синкопе. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 1.

Тилт-тест проводился по Вестминстерскому протоколу в утренние часы с использованием стандартной модели поворотного стола (Loier, Финляндия). После 15-минутной адаптации в горизонтальном положении головной конец стола автоматически поднимали под углом 60° . Контроль уровня АД осуществлялся при помощи тонометров «Omron», оснащенных сменными манжетами, соответствующими диаметру плеча обследуемого. ЭКГ регистрировалась непрерывно на протяжении всего исследования для визуального контроля при помощи кардиомонитора («Элкарт», Томск), для ретроспективного анализа – при помощи аппаратно-программного комплекса

Таблица 1
Клинико-anamнестическая характеристика
детей с КИ синкопе

Общие сведения	Возраст, лет	14,5±2,6
	Пол, м/ж	10/6
	Наследственная отягощенность по синкопе, п	7
Синкопальный анамнез	Дебют синкопального синдрома, лет	10,7±4,1
	Синкопальный анамнез, лет	3,7±2,7
	Количество синкопе: <3	5
	3–5	4
	>5	7
	Наличие пресинкопе, п	7
Провоцирующие факторы	Жара, духота, п	10
	Длительный ортостаз, п	10
	Перемена положения тела, п	5
	Медицинские манипуляции, п	3
	Боль, п	3
	Без причины, п	4
Характеристика пресинкопе	Пресинкопальный период короткий или отсутствует, п	5
	головокружение, п	12
	Нарушения зрения, п	14
	Нарушения слуха, п	7
	тошнота, п	4
	слабость, п	4
	Чувство нехватки воздуха, п	4
	Ощущение жара, п	6
	испарина, п	4

(«Кардиотехника-4000», С.-Петербург). После автоматической компьютерной обработки все записи ЭКГ обрабатывались вручную для исключения любых возможных артефактов. Для сравнительного анализа, кроме ЭКГ, зарегистрированных непосредственно во время синкопе, были взяты трехминутные участки записи непосредственно перед наклоном стола, сразу после вертикализации, перед развитием синкопе и в периоде восстановления после возвращения сознания и стабилизации гемодинамики.

Синкопе развивались на 8–35 мин ТТ. В 15 случаях КИ ответ классифицирован как КИ II Б (наличие паузы асистолии длительностью более 3 сек), в одном случае как КИ IIА (наличие брадикардии с ЧСС менее 40 уд/мин на протяжении более 10 сек) (VASIS).

Для оценки достоверности различий количественных признаков, измеренных в динамике, применялся критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Все различия и выявленные корреляционные зависимости считались значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации после полу-

чения письменного информированного согласия пациентов или их законных представителей.

Результаты и обсуждение

На исходной ЭКГ у 14 детей регистрировался доминирующий синусовый ритм (СР), у 2 детей – суправентрикулярный (СВ) ритм. Динамика ЧСС и длительности интервала PR в ходе пробы приведена в таблице 2.

У 12 детей ЭКГ покоя демонстрировала признаки усиления парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма – выраженная синусовая аритмия ($n=5$), миграция водителя ритма (МВР) по предсердиям (у 2 детей с основным СВ-ритмом), выскальзывающие СВ-комплексы ($n=2$), наклонность к урежению ритма (5–25 процентиль для данного возраста) ($n=7$) [2]. У 4 подростков отмечена склонность к замедлению АВ-проведения – периодическое удлинение интервала PR до пограничных значений (максимальный PR – $187,2 \pm 2$ мсек). Гетеротопных нарушений ритма не было отмечено ни в одном случае.

После вертикализации у всех детей произошло увеличение ЧСС на $17,7–50,8\%$ ($35,8 \pm 11,5\%$). Наклонность к тахикардии в раннем ортостазе демонстрировали 7 детей, еще у 3 тахикардия была выраженной. В тех случаях, когда исходно парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма были выражены в большей степени (2 ребенка с доминирующим СВ-ритмом), вагальные стигмы на ЭКГ в раннем ортостазе сохранялись в виде кратковременных участков МВР по предсердиям.

В течение пассивного ортостаза до момента развития синкопе у большинства обследуемых на ЭКГ сохранялся правильный СР. Только у одного ребенка с исходным СВ-ритмом периодически возникала МВР, которая ассоциировалась со снижением ЧСС и жалобами на тошноту. К моменту развития обморока ЧСС в целом по группе достоверно возросла относительно значений начала ортостаза ($Z=3,2$; $p=0,001$). Наклонность к тахикардии (75–95 процентиль для данного возраста) демонстрировали 4 ребенка, выраженную и резко выраженную тахикардию соответственно 4 и 5 детей. У 11 детей максимальная ЧСС в течение ортостаза отмечалась непосредственно перед развитием синкопе, у 5 детей – за 3–5 мин до него. В среднем по группе ЧСС перед обмороком составила $110,1 \pm 14,2$ имп./мин.

Развитие синкопального эпизода у 14 детей началось с замедления СР с нормальным АВ-проведением, который у двоих детей трансформировался в МВР по предсердиям с ЧСС 37–43 имп/мин. У одного ребенка ЭКГ-картина пресинкопального периода характеризовалась появлением МВР и еще у одного – наджелудочкового ритма с ЧСС 55 имп/мин. В большинстве случаев период замедления ритма был кратковременным (5–78 сек), однако у одной девоч-

Таблица 2

Динамика частоты ритма и длительности атриовентрикулярного проведения в ходе тилт-теста, (M±σ)

	1	2	3	4
ЧСС, имп./мин	68,3±7,7	92,3±9,1	101,1±14,6	58,5±6,9
PR, мсек	150,5±22,4	139,4±16,6	132,9±15,8	142,8±18,1

Примечание: 1 – трехминутный отрезок ЭКГ перед вертикализацией; 2 – трехминутный отрезок ЭКГ после вертикализации; 3 – трехминутный отрезок ЭКГ перед развитием синкопе; 4 – восстановительный период.

ки он продолжался 192 сек с постепенным переходом СР со средней ЧСС 76 имп/мин в МВР с ЧСС 37 имп./мин.

ЭКГ-картину собственно кардиоингибиции у 5 детей предвляло появление синоатриальной блокады II степени (САБ II) с формированием пауз ритма длительностью 2195–2875 мсек (у 4 пациентов одна и у одного — две паузы), за которой у 4 детей следовала пауза асистолии и у одного подростка выскальзывающий АВ-ритм с ЧСС 40–43 в мин (КИ ПА). У остальных 11 детей паузы асистолии возникали остро.

У 9 детей регистрировалась одна вентрикулярная пауза длительностью 3078–22800 мсек; у 6–2–4 паузы асистолии. Выявлена корреляция между длительностью максимальной паузы и тяжестью синкопальных проявлений (глубина потери сознания, судороги) (R=0,56; p=0,03).

Паузы могли быть разделены одиночными синусовыми (n=2) или наджелудочковыми (n=2) комплексами. У одного ребенка между паузами асистолии было зарегистрировано два выскальзывающих СВ-комплекса с интервалом 1946 мсек. У другого асистолические паузы разделял короткий (7 сек)

участок МВР по предсердиям и к АВ-узлу с ЧСС 45 в мин.

Нарушение АВ-проведения в процессе формирования КИ ответа было отмечено у 3 детей. У двоих из них отмечалось сочетанное нарушение функции синоатриального (СА) и АВ узлов. В одном из этих случаев АВ-проведение ухудшалось постепенно с формированием АВБ I, а затем АВБ II (рис. 1). В другом АВБ II развилась на фоне второй паузы асистолии, приведя к увеличению ее длительности до 12654 мсек.

Интересный паттерн развития синкопе, характеризующийся изолированным нарушением АВ-проведения, приведен на рисунке 2.

Восстановление СР сразу после кардиоингибиции произошло у 10 детей, у 2 из них — после 1–2 выскальзывающих наджелудочковых комплексов. У 3 детей после паузы асистолии регистрировался короткий (6–29 сек) участок АВ-ритма с ЧСС 31–38 имп/мин с переходом в МВР по предсердиям с ЧСС 65 имп/мин. Еще у одного ребенка, наоборот, короткий участок МВР сменился АВ-ритмом с ЧСС 54 имп/мин длительностью 63 сек. В одном случае восстановление СР произошло после короткого периода МВР

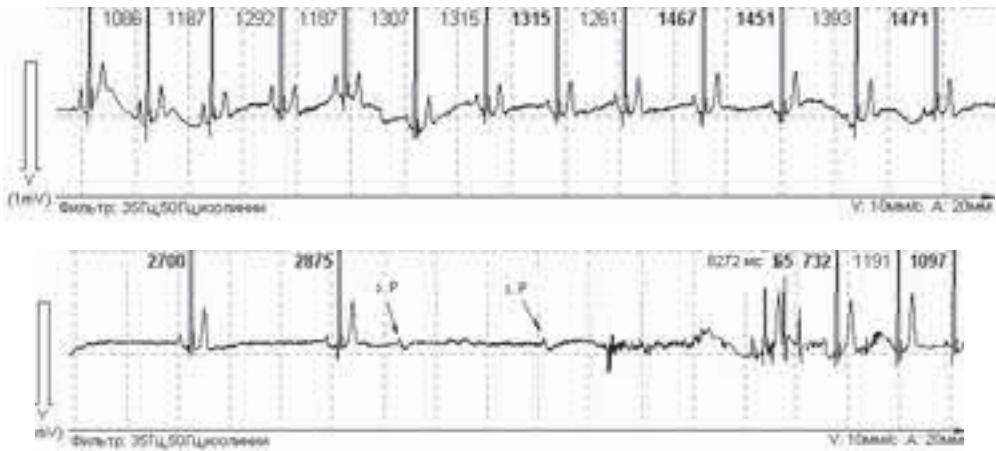


Рис 1. Фрагмент ЭКГ больной Л., 15 лет, в момент развития тилт-индуцированного синкопе.

Примечание: после короткого (9 сек) участка замедления синусового ритма с переходом в МВР по предсердиям (10 сек), зарегистрирована САБ II 2:1 с формированием пауз ритма длительностью 2700 и 2875 мсек, которая сочеталась с замедлением АВ-проведения сначала до АВБ I (PQ 226–241 мсек), а затем до субтотальной АВБ II 3:1. Интервал PP в вентрикулярной паузе 2829 сек, что свидетельствует о сохраняющейся САБ II с проведением 3:2. Наличие артефакта записи в месте ожидаемого следующего зубца Р не позволяет однозначно сказать является ли продолжающаяся вентрикулярная пауза следствием персистирующей САБ II или она возникла вследствие синус-ареста длительностью 4163 мсек. В первых двух синусовых комплексах после паузы отмечается замедление АВ-проведения до АВБ I (PQ 233 мсек). Таким образом, в данном случае мы видим вовлечение в формирование КИ рефлекса и СА, и АВ узлов, что привело к формированию паузы ритма длительностью 8272 мсек.



Рис 2. Фрагмент ЭКГ больной С., 12 лет, в момент развития тилт-индуцированного синкопе.

Примечание: на фоне урежения синусового ритма регистрируется замедление АВ – проведения (PQ 190 мсек) с последующим формированием 3 эпизодов АВБ II степени, 2:1, с ЧСС для желудочков 32 имп/мин и развитием впоследствии субтотальной АВБ II 5:1 с вентрикулярной паузой 5163 мсек при сохраняющейся синусовой активности с частотой 61 имп/мин. Восстановление регулярного синусового ритма с нормальным АВ-проведением предвдваряется еще тремя эпизодами АВБ II, 2:1.

(16 сек), зарегистрированного после выскальзывающего АВ-комплекса, еще в одном — после короткого участка СВ-ритма. Интересно, что у 9 детей ранний постсинкопальный период характеризовался появлением короткого участка синусового (в одном случае ускоренного предсердного) ритма с ЧСС $86,4 \pm 11,9$ имп/мин, что обусловлено, вероятно, эмоциональной ситуационной реакцией.

В восстановительном периоде СР с ЧСС $59,5 \pm 8,2$ имп/мин регистрировался только у 10 детей, в одном случае с короткими участками СВ-ритма. У 4 детей документирован наджелудочковый ритм с периодами МВР по предсердиям и ЧСС $56,5 \pm 5,6$ имп/мин. Еще у двух детей — МВР по предсердиям с ЧСС 57–58 имп/мин. Девять детей демонстрировали в восстановительном периоде наклонность к брадикардии, еще 2 ребенка — выраженную и 3 — резко выраженную брадикардию. В целом по группе ЧСС оказалась достоверно ниже исходных значений ($Z=3,4$; $p=0,0006$) (табл. 2). У 5 детей в восстановительном периоде было зарегистрировано от 1 до 24 наджелудочковых экстрасистол. Тенденция к замедлению АВ-проведения отмечена только у одного пациента.

Таким образом, ЭКГ-паттерн КИ синкопе у детей характеризуется нарастающим увеличением частоты СР, сменяющимся замедлением ЧСС длительностью от нескольких секунд до минут, после которого остро или после предшествующих эпизодов САБ II возникает одна или несколько вентрикулярных пауз за счет нарушения функции синусового и/или АВ-узлов при отсутствии активности дистальных пейсмекеров.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой представленности на ЭКГ покоя обследуемых больных парасимпатических феноменов, что, как было показано нами ранее [3], присуще детям со смешанным и КИ механизмами развития обмороков и отражает несбалансированность вегетативных влияний на сердце.

Вертикализация стола закономерно сопровождается увеличением симпатической активности, вторичной по отношению к индуцированному ортостазом уменьшению объема циркулирующей крови и, соответственно, сердечного наполнения, приводящему к активации центростремительных вагальных волокон от рецепторов в стенке левого желудочка и барорецепторов крупных сосудов. Некоторая избыточность симпатической активации, сопровождающей переход в пассивный ортостаз и увеличивающейся при дальнейшей ортостатической нагрузке, ранее была описана и нами, и другими авторами, изучавшими динамику показателей variability ритма у пациентов с тилт-индуцированными синкопе [4] вне зависимости от механизма их возникновения. Дополнительно хочется отметить, что наше исследование не подтверждает факта эксцессивной симпатической активации к моменту развития синкопе как универсального паттерна развития НКО, так как у 11 из 16 пациентов ЧСС, хотя и имела нарастающую динамику в ходе пробы, все же не достигала значений, превышающих 98 процентиль распределения. Можно предположить наличие у некоторых больных измененной чувствительности рецепторного аппарата левого желудочка и крупных сосудов, приводящей к активации вагальных афферентов даже при значениях ЧСС, находящихся в пределах физиологической реакции на ортостаз.

Поворотным моментом в развитии обморока является резкое угнетение симпатической системы с одновременным усилением вагусной активности, что находит отражение на ЭКГ в виде прогрессивного замедления частоты СР или картины миграции основного пейсмекера. Известно, что гиперваготония ингибирует генерацию импульса в СА-узле и замедляет проведение через АВ-узел [5], но у большинства детей ЭКГ в момент синкопе отражала нару-

шение функции синусового узла при кажущейся сохранности АВ-проведения. Согласно литературным данным, АВБ во время ТТ является достаточно редкой находкой [6, 7]. Проявления синусовой дисфункции наблюдаются гораздо чаще, что можно объяснить тем, что СА узел более чувствителен к вагальным влияниям, а также тем, что вагальная стимуляция синусового узла маскирует ее влияние на АВ узел, т.е. синус-арест не позволяет выявить нарушения АВ-проводимости из-за отсутствия электрической активности предсердий. Определенную роль в формировании индивидуальных ЭКГ-паттернов может играть и, показанное в экспериментах на животных, преимущественное влияние стимуляции правой ветви блуждающего нерва на СА узел, а левой — на АВ-проведение [8]. Возможно, изолированная АВБ при синкопе характерна для лиц с доминирующей активностью левого блуждающего нерва.

Следующий интригующий вопрос касается причин возникновения асистолии, продолжительность которой, в основном, определяет тяжесть синкопальных проявлений. Обычно при угнетении автоматизма СА узла активируется АВ-узловой пейсмейкер, а при его несостоятельности — идиовентрикулярные водители ритма. Однако у больных с КИ обмороками этого не происходит, что приводит к гемодинамической катастрофе.

Ответ на этот вопрос можно искать в трех направлениях. Во-первых, в изменении внутренних свойств синусового узла. Однако, проведенные Pietrucha AZ et al. [9] электрофизиологические исследования функции СА узла у 258 больных с НКО, показали, что они существенно не отличаются от таковых у пациентов с наличием и отсутствием асистолических пауз при обмороке. Наши попытки выявить существенные различия суточного ритма сердца при КИ синкопе по сравнению с другими типами НКО также потерпели неудачу [3].

В качестве причины, приводящей к асистолии, можно рассматривать и предшествующую развитию обморока тахикардию. Известно, что у пациентов с полной АВБ внезапное прекращение электрокардиостимуляции, осуществляемой с высокой частотой и достаточно длительно, может привести к развитию асистолии без выскальзывающих сокращений [10]. Но длительность тахикардии перед обмороком, как правило, невелика и, кроме того, экспериментальные

исследования показали достаточно высокую резистентность СА узла к частотно-зависимой супрессии.

Третьей возможной причиной тотального угнетения кардиальной пейсмейкерной активности может являться степень вагальной активации, сопровождающей синкопе у больных этой группы. В пользу этого предположения свидетельствует показанная нами выше, а также другими авторами в соответствующих исследованиях, высокая представленность вагус-ассоциированных аритмий во время асистолического эпизода и выхода из него [5, 6]. С гиперпарасимпатикотонией, которая, по общепризнанному мнению, способствует развитию функциональной неоднородности миокарда, а также с тем, что в предсердиях парасимпатическая иннервация представлена наиболее обильно [11], по-видимому, связано и появление в восстановительном периоде наджелудочковых экстрасистол у 31,2% детей.

Но, если рассматривать в качестве наиболее вероятной причины развития асистолии гиперваготонии, возникает резонный вопрос: почему после перевода больного в горизонтальное положение происходит постепенное восстановление ритма. Очевидно, и в этом мы согласны с Mehlsen J. et al. [5], это связано с растяжением полостей сердца вследствие увеличения венозного возврата и вызванной этим ингибацией активируемых ацетилхолином внутренних калиевых каналов (I_{KACH}), которые играют важную роль в развитии асистолии при повышении вагального тонуса.

Заключение

ЭКГ-паттерн развития КИ синкопальных состояний у детей и подростков характеризуется нарастающей симпатической активацией, находящей свое отражение в прогрессивном увеличении ЧСС, вслед за которой происходит резкий сдвиг регуляторного контроля работы сердца в сторону парасимпатического звена, манифестирующий урежением частоты ритма и, в некоторых случаях, миграцией основного пейсмейкера, предвещающими собственно кардиоингибицию, которая может возникать остро или после короткого периода нарушения СА и/или АВ-проведения. Выраженная вагальная активация сохраняется в течение всего периода кардиоингибиции и в восстановительном периоде, о чем свидетельствует высокая частота регистрации вагус-ассоциированных аритмий.

Литература

- Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2009; 30: 2631–2671.
- Makarov L. M. ECG in pediatrics. М.: МД «Медпрактика-М»; 2006. Russian (Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. М.: МД «Медпрактика-М»; 2006).
- Pogodina A. V., Dolgikh V. V., Valjavskaja O. V. et al. The features of circadian rhythm of the heart in children with neurocardiogenic syncope. Rossijskij pediatričeskij žurnal 2011; 2: 8–12. Russian (Погодина А. В., Долгих В. В., Валявская О. В., и др. Особенности суточного ритма сердца у детей с нейрокardiогенными синкопальными состояниями. Российский педиатрический журнал 2011; 2: 8–12).
- Winker R., Fruhwirth M., Saul P. et al. Prolonged asystole provoked by head-up tilt testing. Clin Res Cardiol 2006; 95: 42–47.
- Mehlsen J., Kaijer MN., Mehlsen AB. Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. Europace 2008; 10: 91–95.
- Brignole M., Gaggioli G., Menozzi C. et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. Heart 2000; 83: 24–28.
- Zyško D., Gajek J., Kožluk E. et al. Electrocardiographic characteristics of atrioventricular block induced by tilt testing. Europace 2009; 11: 225–230.

8. Schiereck P., Sanna N., Mosterd W.L. AV blocking due to asynchronous vagal stimulation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 67–73.
9. Pietrucha AZ, Whuk M., Wojew dka-Zak E. et al. Evaluation of sinus and atrioventricular nodes function in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 158–162.
10. Rosenheck S., Bondy C., Weiss A.T. et al. The effect of overdrive pacing rate and duration on ventricular escape rhythms in patients with chronic complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 213–221.
11. Dimitriev D.A., Sapjorova E.V. *Electrophysiology of cardiomyocytes*. Cheboksary: Chuvash. State ped. Un.; 2009. Russian (Димитриев Д.А., Сажёрова Е.В. Электрофизиология кардиомиоцита. Чебоксары: Чуваш. гос. пед. ун-т; 2009).

Electrocardiography patterns of tilt-induced cardioinhibitory syncope in children and adolescents

Pogodina A. V., Dolgikh V. V., Valyavskaya O. V.

Aim. To study electrocardiographic patterns of tilt-induced cardioinhibitory (CI) reactions in children and adolescents.

Material and methods. The study included 16 children and adolescents (10 boys), aged 8–18 years, with recurrent syncope in anamnesis and CI syncope mechanisms confirmed by the tilt table test (TTT) results. Medication-free TTT was performed according to the Westminster protocol, with continuous electrocardiography; all records were processed manually. The following electrocardiogram (ECG) records (3 minutes each) were analysed: before the table tilt; in the head-up position; before the syncope; during the syncope; and during the recovery phase.

Results. In children and adolescents with CI syncope, the baseline ECG demonstrated increased parasympathetic influence on heart rate (HR) regulation. Early orthostasis was characterised by increased HR ($+35,8 \pm 11,5\%$). During the increase in orthostatic stress and before the syncope development, HR additionally and significantly increased ($p=0,001$ vs. early orthostasis). Syncope development

was associated with HR reduction and subsequent cardioinhibition, either acute, or after a short period of disturbed sinoatrial and/or atrioventricular conductivity. The recovery phase was characterised by a significant HR reduction, compared to the baseline ($p=0,0006$), and frequent vagal-associated arrhythmias.

Conclusion. ECG patterns of CI syncope in children and adolescents demonstrate increased sympathetic influences on HR regulation, followed by acute parasympathetic activation. The degree of vagal activation defines ECG patterns during syncope development and recovery phase.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 49–54

Key words: Syncope, tilt-test, electrocardiogram.

Research Centre of Family Health and Human Reproduction Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk, Russia

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗНЫХ ГОРОДАХ РФ

Ротарь О. П.¹, Либис Р. А.², Исаева Е. Н.², Ерина А. М.^{1,4}, Шавшин Д. А.³, Могучая Е. В.¹, Колесова Е. П.¹, Бояринова М. А.¹, Морозкина Н. В.¹, Яковлева О. И.¹, Солнцев В. Н.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. Метаболический синдром (МС) представляет собой комбинацию наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию. Распространенность МС варьирует в зависимости от применяемых критериев. Целью нашей работы была оценка распространенности МС и его компонентов в крупных городах России (Санкт-Петербург, Курск, Оренбург, Калининград) с использованием международных критериев МС.

Материал и методы. 1046 участников были обследованы в 4-х городах: 309 жителей Санкт-Петербурга, 170 – Курска, 279 – Оренбурга и 288 – Калининграда. Все пациенты ответили на вопросы специального вопросника относительно персональных данных, факторов риска и образа жизни, наследственности, а также сопутствующей патологии и терапии. Выполнялось измерение АД 3 раза на правой руке и антропометрия. Исследование липидного спектра и глюкозы натощак проведено при помощи анализатора Hitachi-902 (реагенты «Рош-диагностика»). Для диагностики МС использовались следующие критерии: АТР III критерии (2001–2005), IDF 2005 и согласованные критерии JIS 2009 г.

Результаты. При использовании трех вариантов критериев МС высокая распространенность данного симптомокомплекса регистрировалась независимо от применяемых критериев, наибольшие показатели отмечены при применении критерия JIS-2009. Статистически значимых различий по распространенности МС между городами, а также между мужчинами и женщинами ни по одному из критериев ни в одном из четырех городов не выявлено. Большинство участников (более 80% независимо от критериев МС) имели хотя бы один компонент МС с максимальной распространенностью в Курске (94% согласно IDF 2005 и JIS-2009).

Выводы. Во всех исследованных регионах зарегистрирована высокая распространенность МС, что предположительно способствует повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений в российской популяции. Критерии IDF-2005 продемонстрировали большую согласованность с критериями JIS-2009 по сравнению с АТР III, однако требуются дальнейшие проспективные исследования для определения национальных норм окружности талии для диагностики абдоминального ожирения в российской популяции.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 55–62

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, окружность талии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации¹, Санкт-Петербург; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профес-

сионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации², Оренбург; Областная клиническая больница Калининградской области³, Калининград; Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»⁴, Курск, Россия.

Ротарь О. П.* – к.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии, Либис Р. А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Исаева Е. Н. – аспирант, Ерина А. М. – м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии, на этапе обследования пациентов – врач-кардиолог; Шавшин Д. А. – врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; Могучая Е. В. – м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии; Бояринова М. А. – м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии; Колесова Е. П. – н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии; Морозкина Н. В. – к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома; Яковлева О. И. – к.м.н., ст. науч. сотр., зав. группой научно-исследовательского отдела клинических исследований и доказательной медицины; Солнцев В. Н. – ст. науч. сотр., научно-исследовательской лаборатории математического моделирования; Конради А. О. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе; Шляхто Е. В. – академик РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова».

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rotar@almazovcentre.ru, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

РФ – Российская Федерация, СПб – Санкт-Петербург, АГ – артериальная гипертензия, МС – метаболический синдром, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, АД – артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, АО – абдоминальное ожирение, ГГ – гипергликемия, ОТ – окружность талии, IDF – International Diabetes Federation (Международная Федерация Диабета), АНА/НHLBI – Американская Федерация Сердца/Национальный Институт Сердца, Легких и Крови, WHF – World Heart Federation (Мировая Федерация Сердца), АТР III – Adult Treatment Panel (Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) – Доклад экспертной группы по определению, оценке и лечению повышенного уровня холестерина у взрослых, JIS – Joint Interim Statement – согласованное промежуточное изложение.

Рукопись получена 05.03.2012

Принята к публикации 12.03.2012

Метаболический синдром (МС) представляет собой комбинацию наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию. До сих пор существуют разногласия, является ли метаболический синдром реальным синдромом или только комбинацией факторов риска, которые чаще встречаются вместе, чем по отдельности. МС не является абсолютным индикатором риска, потому что не включает в себя такие основополагающие факторы риска, как возраст, пол, курение и уровень холестерина

липопротеидов низкой плотности. Однако метаанализ многочисленных исследований среди пациентов с МС выявил повышение в 2 раза риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин и в 1,5 раза – общей смертности при наличии МС [1].

Распространенность МС в европейской популяции составляет 20–30% с примерно равным распределением по полу [2]. Однако единая оценка распространенности МС в разных странах затруднена в связи с отсутствием унифицированного определения МС. Несмотря на значимое сходство между раз-

Таблица 1
АТР III критерии (2001–2005) МС [10]

Любые три или более из следующих критериев:
1. Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин;
2. Триглицериды ≥ 1.7 ммоль/л;
3. АД ≥ 130 и/или АД ≥ 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;
4. Холестерин ЛПВП <1.0 ммоль/л у мужчин и <1.3 ммоль/л у женщин;
5. Глюкоза сыворотки $\geq 5,6$ ммоль/л (в модификации 2005)

Таблица 2
Критерии IDF 2005 МС [11]

Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:
1. Триглицериды ≥ 155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же гиполипидемическая терапия;
2. Холестерин липопротеидов высокой плотности <39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин соответственно;
3. АД ≥ 130 и/или АД ≥ 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;
4. Уровень глюкозы плазмы >101 мг/дл (5,6 ммоль/л)

личными определениями, распространенность МС в одной популяции может сильно варьировать в зависимости от применяемых критериев [3].

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой смертности в странах Западной Европы в последние десятилетия, в России наблюдается недостаточный темп снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин [4]. Учитывая, что МС является сильным предиктором сердечно – сосудистой заболеваемости и смертности, можно предположить высокую распространенность данного синдрома в российской популяции. Ограниченное количество исследований в области МС в России в основном характеризует распространенность основных факторов риска по отдельности [5,6], и только единичные исследования дают представление о распространенности МС как комбинации этих факторов [7, 8].

Целью нашей работы было оценить распространенность МС и его компонентов в крупных городах России с использованием международных критериев МС.

Материал и методы

Формирование выборки

Обследование жителей Санкт-Петербурга, Курска, Калининграда и Оренбурга выполнено в период 2009–2010 гг. Пациенты были приглашены согласно сформированным случайным выборкам размером в 300 жителей, стратифицированным по полу и возрасту. Для мужчин и женщин были выделены 5 возрастных групп с десятилетним интервалом, начиная с возраста 25 лет, перекрывающих возрастной диапазон от 25 до 74 лет включительно. Поскольку выборка в этом случае не являлась пропорциональной и распространенность МС было невозможно рассчитывать суммированием числа пациентов в подгруппах, применялась процедура стандартизации с помощью взве-

шивания [9]. Важно отметить, что под «обследованном» пациентом понималось безусловное получение информации по всем показателям, определяющим как сам метаболический синдром, так и исследуемые факторы риска. Отсутствие данных хотя бы по одному из этих показателей фактически исключает данного пациента из эпидемиологического исследования. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. В Санкт-Петербурге научно-исследовательская работа проводилась в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Заполнение специального вопросника

Вопросник был специально разработан для данного исследования на основе стандартных опросников ВОЗ и включал персональные данные, информацию относительно факторов риска и образа жизни, наследственности, а также сопутствующей патологии и терапии. Опрос проводился врачами, прошедшими обучение.

Измерение артериального давления и пульса

Измерение артериального давления проводилось в положении сидя с упором после 10-минутного отдыха на правой руке, три раза с интервалом в 1 минуту. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений. Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась после последнего измерения АД по частоте пульса, посчитанной за 30 секунд и умноженной на 2. Измерение АД и ЧСС осуществлялось до выполнения забора крови.

Антропометрия

Определение окружности талии (ОТ) проводилось в положении стоя в конце выдоха с помощью специальной сантиметровой ленты с регулируемым натяжением. При измерении лента располагалась на уровне crista iliaca строго горизонтально параллельно полу.

Лабораторные исследования

Забор крови для лабораторных исследований выполняли натощак в пластиковые пробирки системой Vacuette после процедур измерения АД и ЧСС. Далее производилось центрифугирование и отделение сыворотки крови, которая немедленно замораживалась. Лабораторное определение уровня глюкозы, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов в сыворотке крови выполнено централизованно в клинической лаборатории ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. Замороженные биообразцы сыворотки были доставлены в портативной холодильной камере. Уровень глюкозы и липидов определялся на аппарате Хитачи-902 с использованием реактивов фирмы «Рош Диагностика» (Швейцария).

Используемые критерии метаболического синдрома

Следующие критерии метаболического синдрома использовались в данном исследовании: АТР III критерии (2001–2005), IDF 2005, IIS 2009 (табл. 1–3).

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). При первичном анализе данных для проверки правильности ввода данных, оценки вида одномерных и многомерных распределений и поиска возможных аномальных наблюдений использованы методы первичного и разведочного анализов и многомерной статистики — анализ главных компонент и кластерный анализ. Для сравнения распределения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Одноточные различия считались значимыми при $p < 0,05$. В случаях большого количества независимых параллельных сравнений (множественные сравнения) порог был снижен до 0,005.

Во всех следующих таблицах при вычислении распространенности различных состояний вместе с процентами приведены соответствующие численности;

Таблица 3

Критерии JIS 2009 [12]

Наличие 3 из 5 нижеприведенных факторов риска:
1. Окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин;
2. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия);
3. Холестерин ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия);
4. АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм рт. ст. (или проводимая антигипертензивная терапия);
5. Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Примечание: Согласованные критерии JIS 2009 года – промежуточные, утвержденные IDF (Международной Федерацией Диабета), АНА/NHLBI (Американской Федерацией Сердца/Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови), WHF (Мировой Федерацией Сердца), Международным Обществом Атеросклероза и Международной Ассоциацией изучения ожирения.

Таблица 4

Основные характеристики выборок в обследованных городах РФ

Показатели	Санкт-Петербург (309)	Оренбург (279)	Калининград (288)	Курск (170)
Возраст				
25–34, n (%)	67 (21,6%)	42 (15,4%)	48 (16,7%)	27 (15,0%)
35–44, n (%)	47 (15,0%)	47 (16,8%)	57 (19,9%)	21 (12,4%)
45–54, n (%)	64 (20,0%)	73 (26,2%)	60 (20,9%)	42 (24,7%)
55–64, n (%)	51 (16,4%)	58 (20,7%)	68 (23,7%)	43 (25,3%)
65–74, n (%)	91 (27,0%)	59 (20,9%)	54 (18,8%)	37 (21,8%)
Семейное положение				
Одинокий, n (%)	61 (19,7%)	17 (6,1%)	21 (7,3%)	19 (11,2%)
Официальный брак, n (%)	145 (46,7%)	195 (69,8%)	201 (70,0%)	101 (59,4%)
Гражданский брак, n (%)	22 (7,1%)	9 (3,2%)	7 (2,5%)	8 (4,7%)
Разведен/разведена, n (%)	43 (13,8%)	28 (10,0%)	35 (12,2%)	19 (11,2%)
Вдова/вдовец, n (%)	39 (12,7%)	30 (10,9%)	23 (8,0%)	23 (13,5%)
Образование				
Ниже среднего, n (%)	7 (2,2%)	20 (7,2%)	2 (0,6%)	10 (5,9%)
Среднее, n (%)	52 (16,7%)	53 (19,1%)	35 (12,5%)	33 (19,4%)
Среднее-специальное, n (%)	117 (37,7%)	109 (39,3%)	114 (39,7%)	61 (35,9%)
Незаконченное высшее, n (%)	14 (4,5%)	6 (2,1%)	8 (2,7%)	3 (1,8%)
Высшее, n (%)	120 (38,7%)	89 (32,1%)	128 (44,5%)	62 (36,5%)
Доход				
Очень низкий, n (%)	46 (15,6%)	85 (33,0%)	29 (11,3%)	36 (21,2%)
Низкий, n (%)	125 (42,2%)	120 (47,5%)	111 (43,3%)	91 (53,5%)
Средний, n (%)	101 (34,2%)	49 (17,5%)	99 (38,4%)	19 (11,2%)
Высокий, n (%)	28 (8,0%)	5 (2,0%)	18 (7,0%)	0 (0%)
Отказались от ответа, n	10	20	30	24
Курение				
Никогда не курил, n (%)	143 (46%)	147 (52%)	139 (48%)	80 (47%)
Курил, но бросил, n (%)	63 (21%)	54 (21%)	70 (25%)	44 (26%)
Курю, n (%)	104 (33%)	76 (27%)	78 (27%)	46 (27%)
Употребление алкоголя				
Не употребляю, n (%)	57 (18,5%)	84 (30,1%)	71 (24,7%)	35 (20,6%)
Реже одного раза в месяц, n (%)	99 (32,0%)	121 (43,4%)	60 (20,8%)	53 (31,2%)
Один раз в месяц, n (%)	44 (14,2%)	41 (14,7%)	22 (7,6%)	26 (15,3%)
Несколько раз в месяц, n (%)	46 (14,9%)	20 (7,2%)	75 (26,0%)	24 (14,1%)
Каждую неделю, n (%)	36 (11,7%)	7 (2,5%)	32 (11,1%)	14 (8,2%)
Несколько раз в неделю, n (%)	18 (5,8%)	4 (1,4%)	23 (8,0%)	16 (9,4%)
Ежедневно, n (%)	9 (2,9%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)	2 (1,2%)

Таблица 5

Распространенность МС согласно различным критериям в избранных городах

Город	Количество пациентов в центре	Количество обследованных	АТФ III	IDF	JIS
Санкт-Петербург	164960	309	122,5; 39,6%	135,7; 43,9%	148,7; 48,1%
Оренбург	4405	279	120,1; 43,0%	140,9; 50,5%	148,2; 53,1%
Калининград	40041	288	101,4; 35,3%	137,1; 47,7%	139,8; 48,6%
Курск	32705	170	70,1; 41,2%	68,5; 40,3%	84,7; 49,8%

эти численности оказываются дробными числами, поскольку используется процедура стандартизации с использованием весов наблюдений [13].

Результаты

Анализ распространенности метаболического синдрома и его факторов риска был выполнен полностью для 1046 пациентов в 4-х городах РФ, у 6% пациентов, по разным причинам, не были получены полные результаты обследования.

В полученной общей выборке, как и в каждом городе по отдельности, незначимо преобладали лица женского пола: из 1046 участников 481 мужчин (46%) и 565 женщин (54%). При сравнительном анализе популяционных выборок в 4 городах (табл. 4) в Санкт-Петербурге было значимо больше участников в возрасте 65–74 лет по сравнению с данными, полученными в Калининграде (p=0,02) и меньше участников в возрасте 55–64 лет по сравнению с результатами обследований в Калининграде и Курске (p=0,01). В остальных возрастных группах все четыре выборки были сопоставимы.

В самом большом по численности городе – Санкт-Петербурге – было зарегистрировано значимо большее количество одиноких участников, а также пар, проживающих в гражданском браке, по сравнению с другими городами. Данные из Калининграда продемонстрировали наиболее высокую распространенность официальных браков и наименьшее количество участников, потерявших супруга/супругу. Также жители города Калининграда имели наилучшие показатели в отношении уровня образования: максималь-

ное количество участников имели средне-специальное и высшее образование. Значимых различий по уровню образования и по семейному положению среди выборок выявлено не было, в отличие от уровня дохода. Материальное состояние жителей Санкт-Петербурга и Калининграда было значимо лучше, чем в Курске и Оренбурге (средний доход был выше с уровнем значимости p<0,0001 во всех случаях). Участники с доходом более 20000 рублей в Курске не зарегистрированы (по сравнению с СПб и Калининградом, p=0,0003).

При оценке основных факторов риска, таких как курение и употребление алкоголя, участники в четырех городах имели схожую распространенность курения в настоящий момент и в анамнезе, но жители Оренбурга значительно реже употребляли алкоголь; в СПб отрицают употребление алкоголя 17,6% по сравнению с Оренбургом, где этот показатель составил 26,5% (p=0,008), и Калининградом – 24,9% (p=0,02). Стоит обратить внимание, что в Калининграде (p=0,0006) и Оренбурге (p=0,008) мужчины значительно чаще употребляли алкоголь, чем женщины, а в Курске и Санкт-Петербурге гендерные различия по этому показателю отсутствовали.

При использовании трех вариантов критериев МС высокая распространенность данного симптомокомплекса регистрировалась независимо от применяемых критериев, наибольшие показатели отмечены при применении JIS критерия (табл. 5).

Статистически значимых различий по распространенности МС между городами, а также между мужчинами и женщинами ни по одному из критериев ни в одном из четырех городов не выявлено.

По результатам анализа влияния возраста (рис. 1) в СПб самая старшая возрастная группа значимо отличалась по преваленсу МС от всех групп пациентов младше 54 лет (p<0,0001), но различия были статистически незначимы по сравнению с ближайшей возрастной группой 55–64 лет. Жители Оренбурга имели наивысший преваленс МС среди самых пожилых (64,4%), которые значимо отличались от других возрастных групп: 55–64 лет (p=0,0002), 44–54 года (p=0,05) и от остальных групп (p<0,0001). В Курске только младшая возрастная группа (p<0,0001) значи-

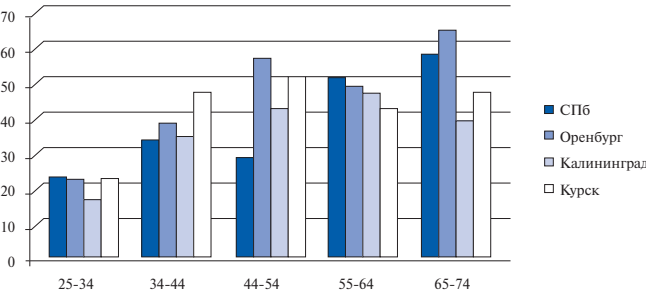


Рис. 1. Распространенность МС в различных возрастных группах

Таблица 6

Распространенность компонентов МС в зависимости от применяемых критериев МС

Показатели	Санкт-Петербург			Оренбург			Калининград			Курск		
	все	муж	жен	все	муж	жен	все	муж	жен	все	муж	жен
АО1	195,0; 63,0	59,9; 50,7 ¹	135,1; 70,7	191,0; 68,5	70,8; 57,7 ²	120,1; 76,9	201,4; 70,0	76,2; 63,9 ³	125,2; 74,4	124,9; 73,4	43,4; 59,0 ⁴	81,5; 84,5
АО2	145,3; 47,0	42,4; 35,9 ⁵	102,9; 53,8	120,1; 43,1	39,5; 32,2 ⁵	80,6; 51,6	133,5; 46,4	41,9; 35,1 ⁵	91,6; 54,4	85,3; 50,2	26,1; 35,5 ⁴	59,2; 61,4
ТГ	82,8; 26,8	33,4; 28,2	49,4; 25,9	65,8; 23,6	40,7; 33,1 ²	25,2; 16,1	94,2; 32,7	51,8; 43,4 ⁵	42,4; 25,2	46,3; 27,2	21,7; 29,5	24,6; 25,5
ТГ1	104,1; 33,6	38,3; 32,2	65,8; 34,4	88,6; 31,7	42,7; 34,8	45,9; 29,4	114,4; 39,8	55,7; 46,7 ³	58,7; 34,9	53,7; 31,6	23,2; 31,6	30,5; 31,6
ЛПВП	81,7; 26,4	31,7; 26,7	50,0; 26,1	163,7; 58,7	62,1; 50,5 ⁶	101,6; 65,1	107,6; 37,4	50,7; 42,5 ⁷	56,9; 33,8	87,0; 51,1	29,0; 39,4 ⁶	58,0; 60,1
ЛПВП1	103,0; 33,3	38,5; 32,6	64,5; 33,7	167,8; 60,1	62,1; 50,5 ⁷	105,7; 67,7	124,0; 43,1	54,1; 45,4	69,9; 41,5	92,4; 54,3	30,5; 41,5 ³	61,9; 64,1
АГ	179,9; 58,1	73,5; 62,3	106,3; 55,6	164,6; 59,0	86,4; 70,4 ³	78,2; 50,1	193,5; 67,3	84,7; 71,0	108,9; 64,7	108,9; 64,0	51,6; 70,2	57,3; 59,3
ГГ	152,1; 49,2	70,7; 59,9 ⁷	81,4; 42,6	119,6; 42,9	62,6; 51,0 ⁶	57,0; 36,5	66,1; 23,0	22,0; 18,4	44,1; 26,2	50,3; 29,6	21,0; 28,6	29,3; 30,4
ГГ1	153,1; 49,5	70,7; 59,9 ⁷	82,4; 43,1	120,7; 43,3	62,6; 51,0 ⁶	58,1; 37,2	67,9; 23,6	22,9; 19,2	45,0; 26,8	53,6; 31,5	22,1; 30,0	31,5; 32,7

Примечание: различия между мужчинами и женщинами ¹ – $p=0,0003$; ² – $p=0,0005$; ³ – $p=0,05$; ⁴ – $p=0,004$; ⁵ – $p=0,001$; ⁶ – $p=0,02$; ⁷ – $p=0,002$;

Сокращения: АО1 – абдоминальное ожирение: окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см, АО2 – окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин, ТГ – триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, ТГ1 – триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия, ЛПВП – холестерин ЛПВП $< 1,03/1,29$ ммоль/л для мужчин/женщин, ЛПВП1 – холестерин ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проводимое лечение, АГ – АДс ≥ 130 и/или АДд ≥ 85 мм рт.ст. или проводится антигипертензивная терапия, ГГ (гипергликемия) – глюкоза плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л, ГГ1 – глюкоза плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л или проводимое лечение.

мо отличалась от других возрастных категорий, характеризующихся сопоставимой распространенностью МС, а в Калининграде показатели были значительно ниже только у участников младше 44 лет ($p=0,003$) по сравнению со старшими возрастными группами. Различия между мужчинами и женщинами при определении влияния возраста зарегистрированы не были.

Для выявления наиболее распространенных компонентов МС проведена оценка встречаемости повышения АД, избыточной массы тела, дислипидемии и гипергликемии согласно 3 типам критериев (табл. 6).

Независимо от применяемого критерия окружности талии распространенность абдоминального ожирения преобладала среди женщин во всех 4-х городах. Преваленс повышения уровня глюкозы был выше у мужчин в СПб и Оренбурге, снижение ЛПВП – чаще у женщин в Оренбурге и повышение ТГ – у мужчин в Калининграде независимо от применяемого критерия. Только в Оренбурге мужчины чаще имели АГ по сравнению с женским полом. При сравнении распространенности компонентов МС в 4-х городах выяснилось, что у жителей СПб реже выявлялся низкий уровень ЛПВП независимо от применяемых критериев МС по сравнению с жителями других городов (Оренбурга и Курска ($p<0,00001$) и Калининграда ($p=0,01$)). Кроме того, в СПб и Оренбурге значимо чаще регистрировалась

гипергликемия натошак независимо от критериев МС (при сравнении СПб и Оренбурга с Калининградом ($p<0,0001$) в обоих случаях, при сравнении СПб с Курском ($p=0,0005$) и Оренбурга с Курском ($p=0,03$)).

В таблице 7 представлены результаты оценки количества пациентов, имеющих хотя бы один компонент МС, которые составили большинство участников (более 80% независимо от критериев МС) с максимальной распространенностью в Курске (94% согласно IDF 2005 и JIS-2009). Только в Курске количество женщин хотя бы с одним компонентом МС было значимо больше, чем мужчин (96,7% против 90,4%, $p=0,03$).

Для оценки связи использованных критериев МС использовались 3 коэффициента: коэффициент Юла Q, коэффициент ϕ , «каппа»-характеристика. Значения «каппа» более 0,75 свидетельствуют о высокой согласованности, а значения менее 0,40 – о слабой согласованности; промежуточные значения между 0,40 и 0,75 соответствуют «достаточно хорошей» согласованности [14]. Для каждого региона были рассчитаны три указанных коэффициента между используемыми критериями МС (табл. 8). Анализ результатов показал, что коэффициент Юла Q сильно «переоценивает» величину связи между критериями (почти для всех пар он был более 0,97), а коэффициент ϕ совпадал с «каппа» с точностью до 0,01. Поэтому

Таблица 7

Количество участников и преваленс состояния
хотя бы с одним компонентом МС согласно
3 вариантам критериев МС

Город	ATP III-2005	IDF-2005	JIS 2009
Санкт-Петербург	251,9; 81,4%	266,0; 86,0%	267,2; 86,4%
Оренбург	243,1; 87,1%	254,3; 91,2%	254,3; 91,2%
Калининград	248,4; 86,4%	255,3; 88,7%	253,2; 88,0%
Курск	150,9; 88,7%	159,3; 93,7%	159,3; 93,7%

Таблица 8

Согласованность использованных
критериев МС по коэффициенту «каппа»

Город	ATP III vs JIS	ATP III vs IDF 2005	IDF 2005 vs JIS
Санкт-Петербург	0,83	0,80	0,92
Оренбург	0,77	0,75	0,94
Калининград	0,71	0,70	0,96
Курск	0,83	0,65	0,77

в таблице мы приводим значения только коэффициента «каппа».

Вычисления показывают, что для всех регионов согласованность между критериями IDF-2005 и JIS-2009 очень высокая, а при использовании критерия ATP III-2005 результаты оказываются несколько отличными от предыдущих двух критериев, но в большинстве случаев наблюдается также достаточно высокое согласие.

Обсуждение

Несмотря на недавнюю попытку создания единых согласованных критериев МС, согласно которым для диагностики МС достаточно наличия 3 из 5 равнозначных компонентов [12], эксперты подчеркивают необходимость применения различных норм окружности талии для различных этнических групп и стран. Ключевым вопросом является определение специфических критериев для представителя определенной этнической группы независимо от страны, в которой он в настоящий момент проживает. Так, например, есть данные, свидетельствующие о более высокой распространенности факторов риска и сахарного диабета у выходцев из России, проживающих в Нью-Йорке (1003 человека). Было показано, что частота СД составила 16,4% (у лиц старше 40 лет), ожирения (ИМТ более 30 кг/м²) – 33, 2%, АГ – 53, 8% [15]. Разработка таких критериев для любой популяции требует эпидемиологических исследований, которых в России проводится недостаточно.

В ряде регионов России были выполнены эпидемиологические исследования, касающиеся распространенности сердечно – сосудистых факторов риска. В Москве, в ходе реализации комплексной программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы» с 1998 по 2004 гг было обследовано 3 272 272 мужчин и женщин в возрасте 35–55 лет. По результатам целевой диспансеризации факторы риска обнаружены у 1 986 412 (60,7%) пациентов, пришедших в консультативно-диагностические кабинеты, а повышенный ИМТ является самым распространенным ФР среди трудоспособного населения г. Москвы: данный ФР встречался у 31,9% пришедших на диспансеризацию. В нашем исследовании применялся не ИМТ для диагностики ожирения, а окружность талии, которая

позволила выявить более высокую распространенность избыточной массы тела во всех регионах – до 73% в Курске при применении более строгого критерия IDF 2005. Другие компоненты МС в данном исследовании не анализировались [16].

В связи с участием в ряде международных проектов, в частности в программе ВОЗ MONICA, наиболее репрезентативные данные по России получены в Сибири. В частности, сотрудниками института терапии Новосибирска было проведено обследование одного из районов Новосибирска – Кировского, в котором была сформирована репрезентативная выборка лиц в возрасте 25–64 года [17]. Удалось достигнуть 70% отклика населения, что составило 1684 человека. В этой выборке распространенность избыточной массы тела составила 66,3%, АГ – 30%, НТГ – 7,3%, снижение ЛПВП – 7,2% и повышения уровня триглицеридов – 9,6%. У 75,5% жителей района были обнаружены какие-либо признаки синдрома. В нашей выборке из регионов мы получили более высокие уровни распространенности компонентов МС, хотя бы один компонент МС встречался у более 80% участников. Подобное сравнительное исследование в разных регионах России выполнено впервые. Жители периферических регионов (Калининград, Оренбург и Курск) по сравнению с Санкт-Петербургом чаще имели снижение уровня ЛПВП, а жители СПб и Оренбурга чаще имели повышение гликемии натощак по сравнению с Калининградом и Курском.

В Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины в 1995–2001 гг было проведено исследование по выявлению МС в селективной группе пациентов с АГ (500 пациентов) длительностью более 5 лет. МС выявлен у 64%, а риск ССО был в 5 раз выше, чем у лиц с АГ без сопутствующего МС [18]. Классический вариант (АГ, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП, АО и НТГ), описанный G. Reaven, выявляется у 16% от общего числа больных с метаболическим синдромом. Недостатком данного исследования является отсутствие репрезентативности выборки, так как в анализ включались пациенты с уже диагностированной АГ.

В предыдущем нашем исследовании распространенности МС мы обследовали работников умствен-

ного труда с гиподинамией (сотрудники одного из банков СПб) [19]. Распространенность МС, согласно различным критериям, составила: 21,4% (IDF-2005), 18,8% (АТР-III2005), 23,9% (JIS-2009) и 18,4% (КРЭ), причем у мужчин отмечена значительно более высокая распространенность МС по сравнению с женщинами. Возможно, что более низкие показатели по сравнению с регионами обусловлены особенностями скринингового исследования работников банка (отсутствие предварительного формирования случайной выборки) и «эффектом здорового рабочего» (выборка работников сбербанка не включала представителей низшего социального класса и безработных). Поэтому при анализе преvalенса МС в регионах мы попытались составить репрезентативную выборку, включающую все социальные слои и безработных, стандартизованную по полу и возрасту.

В рамках международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование» фонда Wellcome Trust (Великобритания) впервые в России по данным крупномасштабного популяционного исследования получены данные о распространенности МС по критериям NCEP АТР III на большой выборке (10000), которая составила 26% жителей г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет. Ведется проспективное наблюдение за когортой лиц с МС для оценки риска развития ССЗ, сахарного диабета, рака и других осложнений по данным популяционных регистров общей смертности, инфаркта, инсульта, сахарного диабета и рака. По предварительным данным (анализ 5000 лиц) распространенность МС у населения 45–69 лет составила 26% (18% – у мужчин и 33% – у женщин). Распространенность ожирения и избыточной массы тела составили 34 и 31% соответственно, абдоминального ожирения у женщин – 60%, у мужчин – 24%. Частота гипергликемии натощак составила 18%, распространенность АГ у мужчин – 67%, у женщин – 64%, гипертриглицеридемии – 26% и 31%, низкий уровень ЛПВП встречался в 5,3% и 20,8% соответственно [7]. Важно отметить, что при сравнительном анализе распространенности МС по критериям АТР III и IDF, критерии АТР оказались в российской популяции менее чувствительными. В нашем сравнительном исследовании жителей четырех регионов России согласие между критериями IDF-2005 и JIS-2009 очень высокое, а критерий АТР III-2005 оказывается достаточным, но не таким сильным.

При анализе влияния возраста на преvalенс МС в СПб и Оренбурге наблюдалось постепенное нарастание преvalенса МС с возрастом и максимальными значениями в самой старшей возрастной группе, что было недавно продемонстрировано на выборке жителей Архангельска [8]. Среди жителей Калининграда

и Курска наблюдалась другая картина распространения МС в возрастных группах – в возрастных когортах старше 44 лет преvalенс МС был распределен равномерно и не был наивысшим в самой старшей возрастной группе. Однако по результатам обследования жителей северной России преvalенс МС в самой старшей группе у женщин составил 44,8%, а в нашем исследовании не было выявлено гендерных различий, и в Оренбурге последний достигал 64,4%. В нашем исследовании преvalенс МС среди мужчин и женщин не различался, только в Курске при применении критериев IDF-2005 женщины чаще имели хотя бы один критерий МС. Авторы исследования жителей Архангельска пытались объяснить гендерные различия в распространенности МС значимыми социально-экономическими особенностями жизни мужчин и женщин, которые в нашем исследовании тоже регистрировались (женщины в Курске и СПб не имели различий по уровню употребления алкоголя, во всех городах имели ниже материальный достаток, курили реже), но не привели к различиям в распространенности МС. Как и в предыдущих исследованиях, во всех городах женщины чаще имели абдоминальное ожирение, а повышение уровня глюкозы регистрировалось чаще у мужчин в СПб и Оренбурге, снижение ЛПВП – чаще у женщин в Оренбурге и повышение ТГ – у мужчин в Калининграде независимо от применяемого критерия. Следует учитывать данные региональные особенности при разработке стратегии общественного здоровья разных регионов с прицельным вниманием на определенные компоненты МС, что приведет к снижению распространенности МС в целом. Дальнейшего уточнения требует влияние таких выявленных социальных факторов, как преобладание одиноких участников и пар, проживающих в гражданском браке, в СПб, а также более низкий уровень употребления алкоголя в Оренбурге по сравнению со всеми городами. Такой важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний как употребление алкоголя рассматривается как возможный механизм повышенного уровня смертности и распространенности МС в российской популяции [20], однако в нашей работе такая задача не ставилась, что составит предмет дальнейшего анализа. Следует подчеркнуть пилотный характер нашего исследования с участием только 4-х городов Российской Федерации, что позволяет лишь косвенно судить о распространенности МС в российской популяции.

Заключение

Таким образом, анализ полученных выборок из 4-х регионов РФ позволяет высказать несколько предположений.

1. Во всех исследованных регионах зарегистрирована высокая распространенность МС, что предположительно способствует повышенной заболева-

емости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений

2. Критерии IDF-2005 продемонстрировали большую согласованность с критериями JIS-2009 по сравнению с АТР III, однако требуются дальнейшие проспективные исследования для определения национальных норм окружности талии для диагно-

стики абдоминального ожирения в российской популяции.

3. Специфические особенности преобладания определенных компонентов МС в разных регионах необходимо учитывать при разработке местных стратегий профилактики в рамках программ общественного здоровья.

Литература

- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56, № 14:1113–32.
- European health for all database (HFA-DB). [<http://data.euro.who.int/hfad/b/>].
- Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26, № 3:713–9.
- The State Statistics Committee of Russian Federation (Goskomstat): Mortality rates by the main causes in years 1992–2006 [Russian]. http://www.gks.ru/free_doc/2007/b07_11/05-07.htm.
- Puska P, Matilainen T, Jousilahti P et al. Cardiovascular risk factors in the Republic of Karelia, Russia, and in North Karelia, Finland. *Int J Epidemiol*. 1993; 22:1048–1055.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Risk factors of cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 4, № 1:4–9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4, № 1:4–9).
- Simonova G.I., Pechenkina E.A., Scherbakova L.V., Nikitin Y.P. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Siberia. Abstracts of conference "Actual problems of diagnostics and treatment of metabolic syndrome". Moscow 2006:17 Russian (Симонова Г.И., Печенкина Е.А., Щербаклова Л.В., Никитин Ю.П. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. Тезисы докладов конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». Москва 2006:17).
- Sidorenkov O, Nilssen O, Brenn T et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study. *BMC Public Health* 2010; 19:10–23.
- Vlasov V.V. Epidemiology: textbook for universities. GEOTAR- Media 2005: 464 pages Russian (Власов В.В. Эпидемиология: учеб. пособие для вузов М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005: 464 с. С. 70–72).
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735–2752.
- International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120, № 16:1640–5.
- J Fleiss. Statistical Methods for Rates and Proportions. Finances and statistics. 1989. – 319 pp Russian Дж. Флэйс Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. М.: Финансы и статистика, 1989: 319 с.
- G Upton. The Analysis of Cross-tabulated Data. Finances and statistics 1982: 143 Russian Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности. М.: Финансы и статистика, 1982:143 с.
- Hosler AS, Melnik TA, Spence MM. Diabetes and its related risk factors among Russian-speaking immigrants in New York State. *Ethn. Dis*. 2004; 14 (3):372–327.
- Gainullin S.M., Lazebnik L.B., Drozdov V.N. Prevalence of increased body mass index during target medical cardiovascular examination in Moscow inhabitants. *Russian J Cardiology* 2006; 3:77–79 Russian (Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы. Российский кардиологический журнал 2006; 3:77–79).
- Nikitin Y.P., Kazeka G.P., Simonova G.I. Prevalence of metabolic syndrome X components in unorganized population (epidemiological study). *Cardiology* 2001; 9:37–40 Russian (Никитин Ю.П., Казека Г.П., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование). Кардиология 2001; 9:37–40).
- Oganov R.G., Perova N.V., Mamedov M.N. et al. Combination of metabolic syndrome components in hypertensive subjects and its association with dyslipidemia. *Ther. Arch*. 1998; 12 (19):23 Russian (Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией Тер. Арх. 1998; 12 (19):23).
- Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Rotar O.P. et al. The impact of the choice of criteria in the prevalence of metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2009; 15 (4):409–412 Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П. и др. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности. Артериальная гипертензия 2009; 15 (4):409–412).
- Nilssen O, Averina M, Brenn T et al. Alcohol consumption and its relation to risk factors for cardiovascular disease in the north-west of Russia: the Arkhangelsk study. *Int J Epidemiol*. 2005; 34 (4):781–8.

Metabolic syndrome prevalence in Russian cities

Rotar O.P.¹, Libis R.A.², Isaeva E.N.², Erina A.M.^{1,4}, Shavshin D.A.³, Moguchaya E.V.¹, Kolesova E.P.¹, Boyarinova M.A.¹, Moroshkina N.V.¹, Yakovleva O.I.¹, Solntsev V.N.¹, Konradi A.O.¹, Shlyakhto E.V.¹

Aim. Metabolic syndrome (MS) is a combination of the key cardiovascular risk factors, namely obesity, carbohydrate metabolism disturbances, arterial hypertension (AH), and dyslipidemia. MS prevalence varies, depending on the MS definition used. The aim of this study was to assess the prevalence of MS and its components in large Russian cities (St. Petersburg, Kursk, Orenburg, and Kaliningrad), using international MS criteria.

Material and methods. In total, 1046 individuals were screened in 4 cities: 309 in St. Petersburg, 170 in Kursk, 279 in Orenburg, and 288 in Kaliningrad. All participants underwent a questionnaire survey on demographics, risk factors, lifestyle, family history, comorbidities and treatment. Blood pressure measurement (3 measurements on the right arm) and anthropometry were also performed. Lipid profile and fasting glucose levels were measured with the use of Hitachi-902 analyser (Roche Diagnostics). MS was diagnosed based on the criteria by ATP III (2001–2005), IDF (2005), and JIS (2009).

Results. High prevalence of MS was observed regardless of the criteria used; the highest prevalence was registered for the JIS-2009 criteria. For all MS criteria, no significant difference in MS prevalence was registered across the cities, or between men and women in each city. The majority of the patients (over 80%, regardless of

the criteria used) had at least one MS component, with the highest prevalence observed in Kursk (94% for IDF-2005 and JIS-2009 criteria).

Conclusion. In each region, the prevalence of MS was high, which might be related to high levels of cardiovascular morbidity and mortality in Russia. The IDF-2005 criteria agreed with the JIS-2009 ones to a greater extent than with the ATP III definition. However, prospective studies are needed to establish the national normal values of waist circumference, for reliable diagnostics of abdominal obesity in the Russian population.

Russ J Cardiol 2012, 2 (94): 55–62

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, cardiovascular disease, waist circumference.

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology¹, St. Petersburg; Orenburg State Medical Academy², Orenburg; Kaliningrad Region Clinical Hospital³, Kaliningrad; City Clinical Hospital of Emergency Care⁴, Kursk, Russia.

ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИОДАРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы)

Свириденко Н. Ю.¹, Платонова Н. М.¹, Молашенко Н. В.¹, Голицин С. П.², Бакалов С. А.², Сердюк С. Е.³

В представленной обзорной статье обобщены данные мировых исследований и результаты работы, проведенной сотрудниками Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова и Эндокринологического научного центра по изучению влияния амиодарона на функциональное состояние щитовидной железы, даны рекомендации по диагностике, лечению развившихся функциональных нарушений щитовидной железы и наблюдению за пациентами, получающими терапию амиодароном.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 63–71

Ключевые слова: амиодарон, щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипотиреоз

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития, Москва Россия¹, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва, Россия², Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины³

Свириденко Н. Ю.* – д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора института клинической эндокринологии по лечебной работе; Платонова Н. М. – д.м.н., главный научный сотрудник; Молашенко Н. В. –

к.м.н., старший научный сотрудник; Голицин С. П. – д.м.н., проф. руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентген-хирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР; Бакалов С. А. – к.м.н., заведующий отделением клинической электрофизиологии и рентген-хирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР; Сердюк С. Е. – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ ГНИЦ ПМ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natsvir@nm.ru

АТ 1 типа – амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз 1 типа, АТ 2 типа – амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз 2 типа, ГК – глюкокортикоиды, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, свТЗ – свободная фракция ТЗ, свТ4 – свободная фракция Т4, ТЗ – трийодтиронин, Т4 – тироксин, ТГ – тиреоглобулин, ТПО – тиропероксидаза, ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза, ЩЖ – щитовидная железа, ¹³¹I – радиоактивный йод, ^{99m}Tc – технеций-99m-пертехнетат, I – йод.

Рукопись получена 20.03.2012

Принята к публикации 26.03.2012

Амиодарон (кордарон) – антиаритмический препарат III класса был синтезирован в начале 60-х годов в лаборатории Labaz (Бельгия) и с тех пор широко используется в кардиологической практике. Частота его применения среди других антиаритмических препаратов составляет 24%. Препарат обладает фармакологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических препаратов. Он способен неконкурентно ингибировать α- и β-адренорецепторы, инактивировать калиевые каналы, быстрые натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов, обладает свойствами антагонистов кальция и периферических вазодилататоров. Совокупность этих свойств делает его применение эффективным при лечении больных с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца, резистентными к назначению других препаратов [1].

Мета-анализ рандомизированных исследований, проведенных к середине 90-х годов, показал, что амиодарон достоверно снижает общую смертность на 13%, а аритмическую смертность – на 29% [2]. Эффективность препарата в подавлении желудочковой экстрасистолии приближается к 90%. Длительное применение препарата после электрической кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией позволяет сохранить синусовый ритм почти в 80% случаев. Эффективность использования препарата у больных со злокачественными нарушениями ритма сердца равняется 41%.

Помимо своего антиаритмического действия, у ряда больных препарат оказывает влияние на фун-

кцию щитовидной железы [3, 4]. Несмотря на то, что у большинства больных, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоидное состояние, у некоторых пациентов может развиваться гипотиреоз или тиреотоксикоз. В течение ряда лет изменения функциональной активности щитовидной железы являлись одной из причин отмены препарата или отказа от его применения. Продолжающиеся исследования в этом направлении позволили изменить взгляд на проблему и разработать новые подходы к диагностике и лечению этих нарушений.

Фармакокинетика амиодарона

Амиодарон является йодсодержащим жирорастворимым лекарственным веществом бензофуранового ряда, 37% его веса составляет йод. В таблетке (200 мг) амиодарона содержится 75 мг йода и примерно 7,5 мг неорганического йода освобождается ежедневно в процессе метаболизма препарата. Таким образом, из каждых 200–600 мг препарата высвобождается 7–21 мг неорганического йода, что во много раз превышает суточную потребность в элементе, составляющую, по рекомендациям ВОЗ, 0,15–0,2 мг. Амиодарон метаболизируется в печени, где он превращается, главным образом, в дизэтиламиодарон. Амиодарон и его метаболит дизэтиламиодарон обладают липофильностью, благодаря которой они в больших количествах накапливаются в печени, легких, коже, жировой ткани, щитовидной железе и других органах. Концентрация амиодарона в миокарде

в 10–50 раз выше, чем в плазме крови. Анализ распределения препарата в тканях показал, что концентрация амиодарона и его метаболита дизэтиламиодарона в щитовидной железе составила 14 мг/кг и 64 мг/кг по сравнению с 316 мг/кг и 76 мг/кг в жировой ткани и 391 мг/кг и 2354 мг/кг в печени. Выведение препарата осуществляется через желудочно-кишечный тракт, а его основной метаболит дизэтиламиодарон и йод-содержащие метаболиты экскретируются с мочой в виде йодистых солей. Важно помнить, что период полувыведения амиодарона составляет от 30 дней до 5 месяцев, это объясняет тот факт, что амиодарон-индуцированные нарушения функции щитовидной железы могут развиваться и после отмены препарата. R. Rao et al. [5] изучали кинетику йода на фоне 6-месячного приема препарата. За это время экскреция йода с мочой возросла с 0,25 до 7 мкмоль/ммоль креатинина. Клиренс элемента в ЩЖ снизился с 5,93 до 0,25 мл/мин, в то время как уровень неорганического йода в плазме вырос в 40 раз. Захват йода щитовидной железой снизился в 3 раза по сравнению с исходным значением (рис. 1 а,б).

Влияние амиодарона на сердечно-сосудистую систему

Амиодарон, принадлежащий к III классу по классификации Вогана-Вильямса, практически обладает свойствами всех классов антиаритмиков. Он способен неконкурентно ингибировать α - и β -адренорецепторы, инактивировать калиевые каналы, быстрые натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов, обладает свойствами антагонистов кальция и периферических вазодилататоров.

Электрофизиологические эффекты препарата проявляются удлинением трансмембранного потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады калиевых каналов и, соответственно, увеличением эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, проводящей системы Гиса-Пуркинье и аномальных проводящих путей. Другое свойство препарата – влияние на автоматизм сердца за счет торможения медленной (диастолической) деполяризации синусового узла и других водителей ритма. При длительном приеме амиодарона изменяется максимальная скорость быстрой деполяризации (фаза 0 трансмембранного потенциала действия) за счет селективной блокады натриевых каналов.

Антиадренергическое действие амиодарона отличается от такового бета-блокаторов. Он не связывается с адренорецепторами. Их блокада развивается либо за счет ингибирования соединения с регуляторной единицей аденилатциклазы, либо за счет постепенного уменьшения количества рецепторов на поверхности кардиомиоцитов. При-

чем антиадренергическое действие амиодарона ограничено только сердцем и не распространяется на другие органы.

В литературе обсуждается возможность дополнительного антиаритмического механизма действия амиодарона, обусловленного содержанием йода и структурным сходством с тиреоидными гормонами [6]. Электрофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы, развивающиеся при длительном приеме амиодарона аналогичны таковым при гипотиреозе (брадикардия, замедление реполяризации и т.д.). Эти влияния могут быть обусловлены конкурентным связыванием амиодарона с рецепторами тиреоидных гормонов, что приводит к ослаблению действия Т3 на кардиомиоциты.

Влияние амиодарона на щитовидную железу

Влияние амиодарона на метаболизм тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Большинство пациентов, принимающих амиодарон, имеют легкие изменения уровня гормонов щитовидной железы, которые частично объясняют его эффекты на синтез тиреоидных гормонов и их метаболизм [7]. Подавляя активность 5' дейодиназы I типа в периферических тканях, особенно в печени, амиодарон уменьшает конверсию Т4 в Т3, вызывает уменьшение сыровоточного уровня Т3 и повышение реверсивного Т3, что часто сочетается с повышением уровня общего Т4 и свободного Т4 в связи с уменьшением клиренса последних. Подавление активности 5' дейодиназы может сохраняться на протяжении нескольких месяцев после отмены препарата. Кроме того, препарат снижает проникновение тиреоидных гормонов в клетки периферических тканей. В конечном итоге оба механизма способствуют развитию эутиреоидной гипертироксинемии, сопровождающейся повышением уровня общего и свободного Т4, реверсивного Т3, нормальным или субнормальным Т3, которую имеют практически 1/3 пациентов, получающих амиодарон [8]. Эти нарушения не требуют коррекции, а диагноз амиодарон – индуцированного тиреотоксикоза не должен основываться на одном только обнаружении повышенного уровня тироксина.

Применение амиодарона может привести к изменению концентрации ТТГ в сыворотке крови. Повышение концентрации ТТГ у клинически эутиреоидных пациентов зависит как от дозы, так и длительности приема препарата. Так, при ежедневном приеме 200–400 мг амиодарона, уровень ТТГ обычно находится в пределах нормы. При более высокой дозе препарата, увеличение концентрации ТТГ в сыворотке может произойти в первые месяцы приема с последующим возвращением к норме.

Кроме того, амиодарон, как и другие йодсодержащие соединения, подавляет активность 5' дейодиназы II типа, что приводит к уменьшению образования

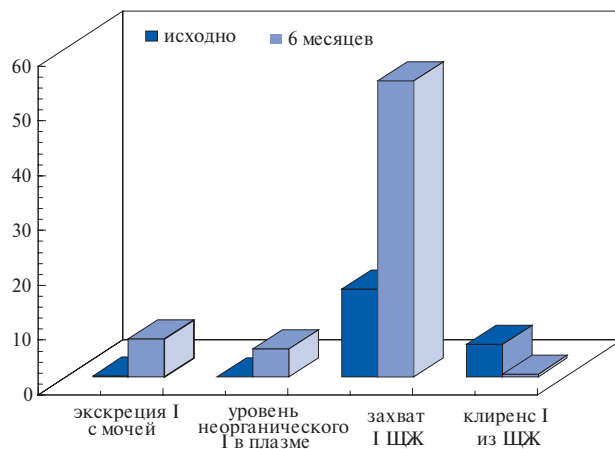


Рис. 1 а. Фармакокинетика амиодарона [R. Rao et al. 1986 г.] (I – йод, ЩЖ – щитовидная железа).

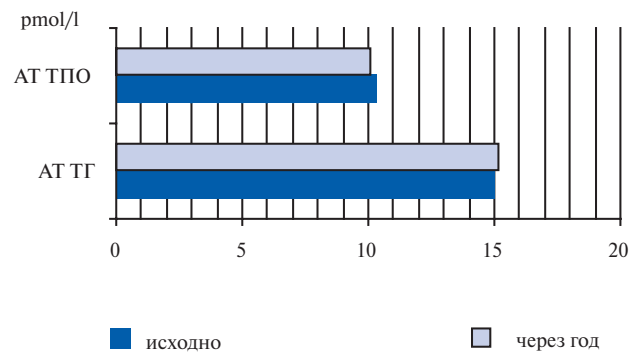


Рис. 1 б. Фармакокинетика амиодарона [R. Rao et al. 1986 г.] (I – йод, ЩЖ – щитовидная железа).

ТЗ в гипофизе, и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке.

Таким образом, функциональные тесты, оценивающие состояние щитовидной железы у пациентов, принимающих амиодарон, имеют другой диапазон нормальных значений, чем у эутиреоидных лиц, не принимающих препарат.

Взаимодействие амиодарона и его метаболитов с адренорецепторами и с рецепторами тиреоидных гормонов. На клеточном уровне амиодарон действует как антагонист тиреоидных гормонов за счет структурного сходства [9] (рис. 2).

Наиболее активный метаболит амиодарона дизэтиламиодарон действует как конкурентный ингибитор присоединения ТЗ к α -1-ТЗ-рецептору и как неконкурентный ингибитор β -1-ТЗ-рецептора. Действие дизэтиламиодарона зависит от его концентрации в различных тканях. При низкой концентрации дизэтиламиодарон может выступать как агонист действия ТЗ и только при больших концентрациях – как антагонист ТЗ. Известно, что α -1-ТЗ-рецепторы находятся, в основном, в сердечной и скелетной мускулатуре, тогда как в печени, почках и мозге преобладают β -1-ТЗ-рецепторы. Следовательно, при достаточной концентрации амиодарон действует как конкурентный ингибитор ТЗ, обуславливая развитие “местного” гипотиреоза в сердечной мышце. Снижение проникновения ТЗ в кардиомиоциты оказывает антиаритмический эффект за счет изменения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков.

Длительное введение амиодарона (в эксперименте) приводит к значительному снижению плотности β -адренергических рецепторов и урежению ЧСС, при этом плотность α -адренергических рецепторов и содержание в сыворотке ТЗ не меняются.

Амиодарон оказывает прямое действие на ионные каналы вне зависимости от его эффектов на тиреоид-

ные гормоны. В эксперименте амиодарон способен ингибировать Na-K-АТФ-азу. Препарат блокирует несколько ионных токов на мембране кардиомиоцита: выход ионов К во время фаз реполяризации, а также вход ионов Na и Ca.

Цитотоксическое действие амиодарона на щитовидную железу

Кроме вышеописанных эффектов, амиодарон и его метаболит дизэтиламиодарон оказывают цитотоксическое действие на щитовидную железу. Экспериментальными исследованиями установлено, что

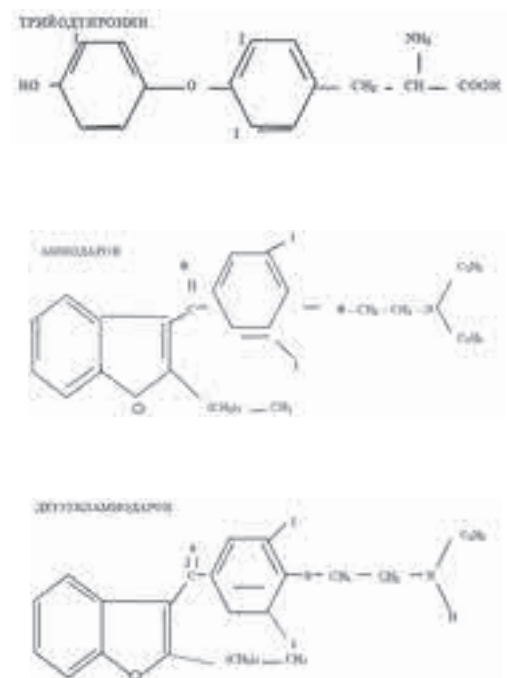


Рис 2. Химическая структура трийодтиронина, амиодарона и его метаболита дезэтиламиодарона [Singh N. B., 1989].

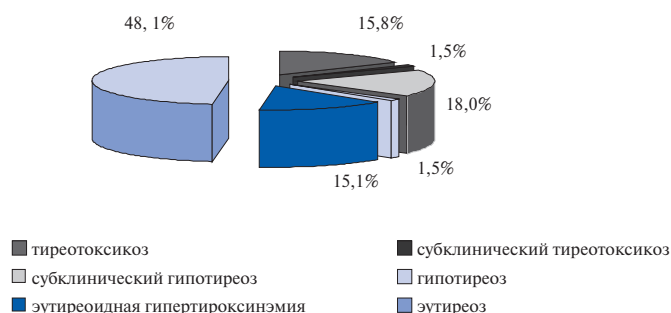


Рис. 3. Динамика уровня антител к ТПО и ТГ на фоне приема амиодарона.

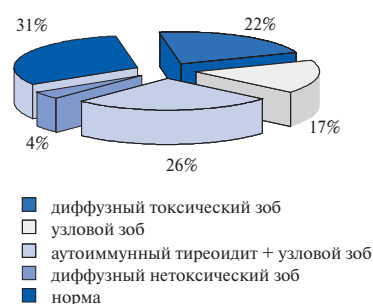


Рис. 4. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов, принимающих амиодарон в течение 12–164 месяцев.

амиодарон и его метаболит вызывают лизис клеток линии человеческих тиреоцитов, а также нетиреоидной ткани.

Амиодарон оказывает самостоятельный токсический эффект, усиливаемый содержанием йода в молекуле, при этом его активный метаболит дизэтиламиодарон обладает большей цитотоксичностью и его интратиреоидная концентрация выше, чем самого препарата. Токсическое действие амиодарона на тиреоциты нормальных и аутоиммунных моделей животных отличается от изменений, вызванных избыточной концентрацией йода. О прямом цитотоксическом влиянии амиодарона или его метаболитов на тиреоциты свидетельствует нарушение нормальной архитектоники тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети [10]. Избыточные дозы йода сами по себе не приводят к подобным изменениям. Отмечается только повышение числа лизосом и небольшое расширение эндоплазматической сети.

Йод, содержащийся в препарате, приводит к повышению йодирования ТГ. Расширение эндоплазматической сети в комбинации с другими внутриклеточными изменениями приводит к нарушению процессов синтеза и транспорта ТГ. Кроме того, обладая амфифильными свойствами, амиодарон связывается с интрализосомальными фосфолипидами, делая их резистентными к действию фосфолипаз внутри лизосом и, тем самым, способствуя внутриклеточным изменениям.

Влияние амиодарона на аутоиммунные процессы в щитовидной железе. Влияние амиодарона на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе — один из спорных вопросов, обсуждаемых в литературе. Предполагается, что избыток йода, высвобождаемый из амиодарона, может приводить к индукции или манифестации аутоиммунных изменений в щитовидной железе.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы возникают, когда иммунная система организма продуцирует антитела против собственных белков щито-

видной железы. Эти антитела повреждают ткань щитовидной железы, что отрицательно влияет на ее структуру и функцию. Классическими маркерами аутоиммунного процесса являются антитела к ТГ и ТПО. Тиреоидная ТПО — это связанный с апикальной мембраной белок щитовидной железы. ТПО участвует в процессах окисления и органификации йода. ТГ представляет собой очень крупный белок, на поверхности которого происходит синтез Т3 и Т4. Тестирование антител к ТРО и ТГ играет важную роль для определения аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

У ряда пациентов антитела к ТПО регистрируются как на ранних этапах лечения, так и в течение 6 месяцев после отмены препарата. По мнению ряда исследователей, этот феномен объясняется ранним токсическим эффектом амиодарона на щитовидную железу, приводящим к высвобождению аутоантигенов и последующему запуску иммунных реакций.

Проведенные исследования показали малую вероятность появления de novo антител к ткани щитовидной железы у пациентов, принимающих амиодарон (рис. 3). У лиц с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом на фоне лечения препаратом может развиться гипотиреоз, требующий заместительной терапии [11].

Функциональное состояние щитовидной железы в процессе лечения амиодароном. У большинства больных, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоидное состояние. Тем не менее, у некоторых пациентов может развиваться гипотиреоз или тиреотоксикоз. Частота нарушений функции щитовидной железы, по данным зарубежных авторов, колеблется от 1% до 23%, в большинстве случаев — от 14% до 18% [12]. Тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона часто наблюдается в районах с недостаточным поступлением йода, в то время как гипотиреоз наиболее распространен в регионах, обеспеченных йодом [13].

По нашим данным, у лиц старшей возрастной группы (средний возраст 60 лет), проживающих в районе легкого и умеренного йодного дефицита, наиболее часто на фоне приема амиодарона выявлялся

субклинический гипотиреоз (18%) и манифестный тиреотоксикоз (15,8%), реже — явный гипотиреоз (1.5%) и субклинический тиреотоксикоз (1.5%) [14]. При этом у пациентов с исходной сопутствующей патологией щитовидной железы общая частота тиреотоксикоза и гипотиреоза, развившихся на фоне приема амиодарона, была значительно выше и составляла 49%, нежели у пациентов без патологии щитовидной железы — 25% (рис. 4).

По нашим данным, у лиц, получающих амиодарон, сопутствующая патология щитовидной железы выявлялась в 51.2% случаев, причем большую часть составляли пациенты с узловым и многоузловым зобом [15] (рис. 5).

Эутиреоидная гипертироксинемия наблюдалась у 15% пациентов. В настоящее время эутиреоидная гипертироксинемия рассматривается как лабораторный феномен, развивающийся на фоне приема амиодарона. Это состояние не приводит к утрате амиодароном антиаритмической эффективности и рецидивам предшествующих нарушений сердечного ритма, не требует медикаментозной коррекции. Пациенты должны оставаться под динамическим наблюдением за функциональным состоянием щитовидной железы [16].

Тиреотоксикоз может развиваться как в первые месяцы, так и через несколько лет лечения. Благодаря накоплению препарата и его метаболита в тканях, а также их медленному выведению из организма (период полу-жизни амиодарона составляет 50–100 дней), тиреотоксикоз может развиваться даже через несколько месяцев после отмены препарата. На сегодняшний день нет четких критериев, позволяющих предсказать развитие тиреотоксикоза у пациентов. Наличие сопутствующей патологии щитовидной железы — узлового зоба с накоплением радиоактивного изотопа в зоне узла — может являться фактором риска развития тиреотоксикоза.

Считается, что в основе патогенеза тиреотоксикоза на фоне приема амиодарона лежат два основных механизма, согласно которым выделяют два типа амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза [17]:

1. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз 1 типа развивается в основном у лиц с исходной патологией в щитовидной железе, включая узловой зоб, функциональную автономию или субклинический вариант диффузного токсического зоба. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в существующих зонах автономии в железе.

2. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз 2 типа описан у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний щитовидной железы и связан он с развитием деструктивных процессов в железе, причиной которых является действие самого амиодарона, а не только йода (т.е. форма лекарст-

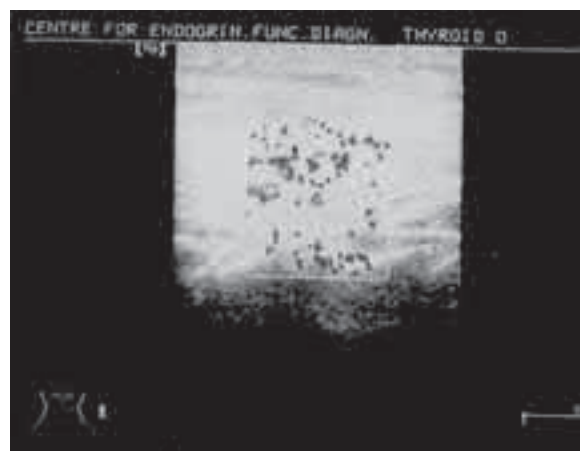


Рис. 5. Структура патологии щитовидной железы у лиц с тиреотоксикозом, развившимся на фоне приема амиодарона.



Рис. 6 а. Эхограмма пациентки П., 50 лет с АТ 1 типа. Выявлено: снижение эхогенности и повышение кровотока в щитовидной железе (выделено рамкой).

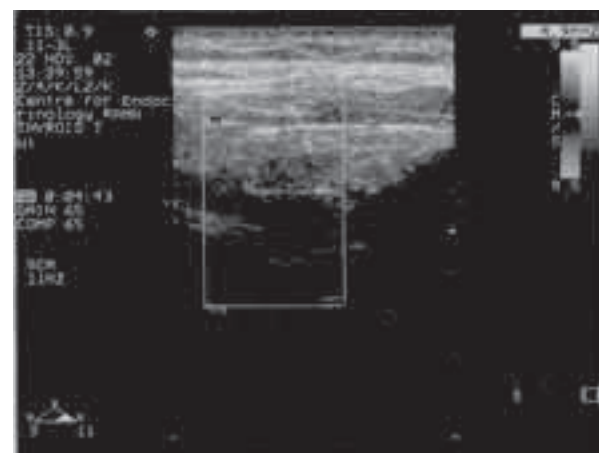


Рис. 6 б. Эхограмма пациента И., 55 лет с АТ 2 типа. Выявлено: нормальная структура щитовидной железы и отсутствие кровотока (выделено рамкой).

венного тиреоидита), и выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток.

Тиреотоксикоз смешанного типа, сочетающий черты АТ I и АТ 2 типов, как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани щитовидной железы или

Таблица

Особенности амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов

	АТ 1 ТИПА	АТ 2 ТИПА
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Пальпация ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогичен феномену йод-Базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани щитовидной железы.
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней свТ4 и свТ3, антитела к рецептору ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение свТ4
Терапия	Тиреостатики	ГК как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йод-индуцированный тиреотоксикоз	Вероятен йод-индуцированный гипотиреоз

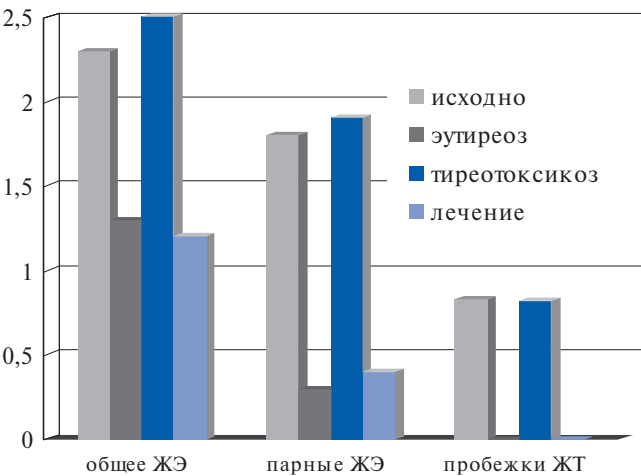


Рис. 7. Наиболее ранним проявлением амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза является потеря антиаритмической эффективности амиодарона, которая восстанавливается на фоне лечения тиреотоксикоза.

исходя из клиники заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема тиреостатиков или преднизолона) [18].

Особенности клинической картины амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза. Особенностью клинической картины амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза является то, что классические симптомы тиреотоксикоза — зоб, потливость, тремор рук, потеря веса — могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства. Больные предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, перебои, одышку при физической нагрузке, утомляемость.

Рецидивирование нарушений ритма сердца у пациентов, принимающих амиодарон, является показанием для обследования функционального

состояния щитовидной железы с целью исключения тиреотоксикоза, единственным проявлением которого они могут являться [19].

Дифференциальная диагностика амиодарон — ассоциированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов. Для клинициста важно дифференцировать две формы АТ для выбора правильной тактики ведения пациентов. АТ I типа развивается на фоне существующих или предшествующих заболеваний щитовидной железы. Помимо повышения уровня свТ4 и свТ3, снижения уровня ТТГ и определения повышенного уровня антител к рецептору ТТГ (в случаях манифестации диффузного токсического зоба), АТ 1 типа характеризуется нормальным или повышенным захватом ⁹⁹mTc. При УЗИ с доплерографией выявляются признаки сопутствующей патологии: узлового зоба или изменения эхоструктуры щитовидной железы с нормальным или повышенным кровотоком [20] (рис. 6 а).

АТ 2 типа развивается при отсутствии заболеваний щитовидной железы. Главная клиническая особенность этой формы — тяжесть тиреотоксикоза, в том числе развитие болевых форм, клинически похожих на подострый тиреоидит. При исследовании с ⁹⁹mTc отмечается снижение накопления препарата в железе. При УЗИ с доплерографией часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в щитовидной железе (рис. 6 б). Уровень антител к рецептору ТТГ не превышает нормальных значений.

Сводные данные об отличии двух форм представлены в таблице.

Компенсация тиреотоксикоза, развившегося на фоне приема амиодарона, сопряжена с многими трудностями и требует индивидуального подхода в каждом случае [21]. Для лечения тиреотоксикоза применяют тионамиды, глюкокортикоиды, плазмаферез, радиий-йодотерапию, оперативное лечение,

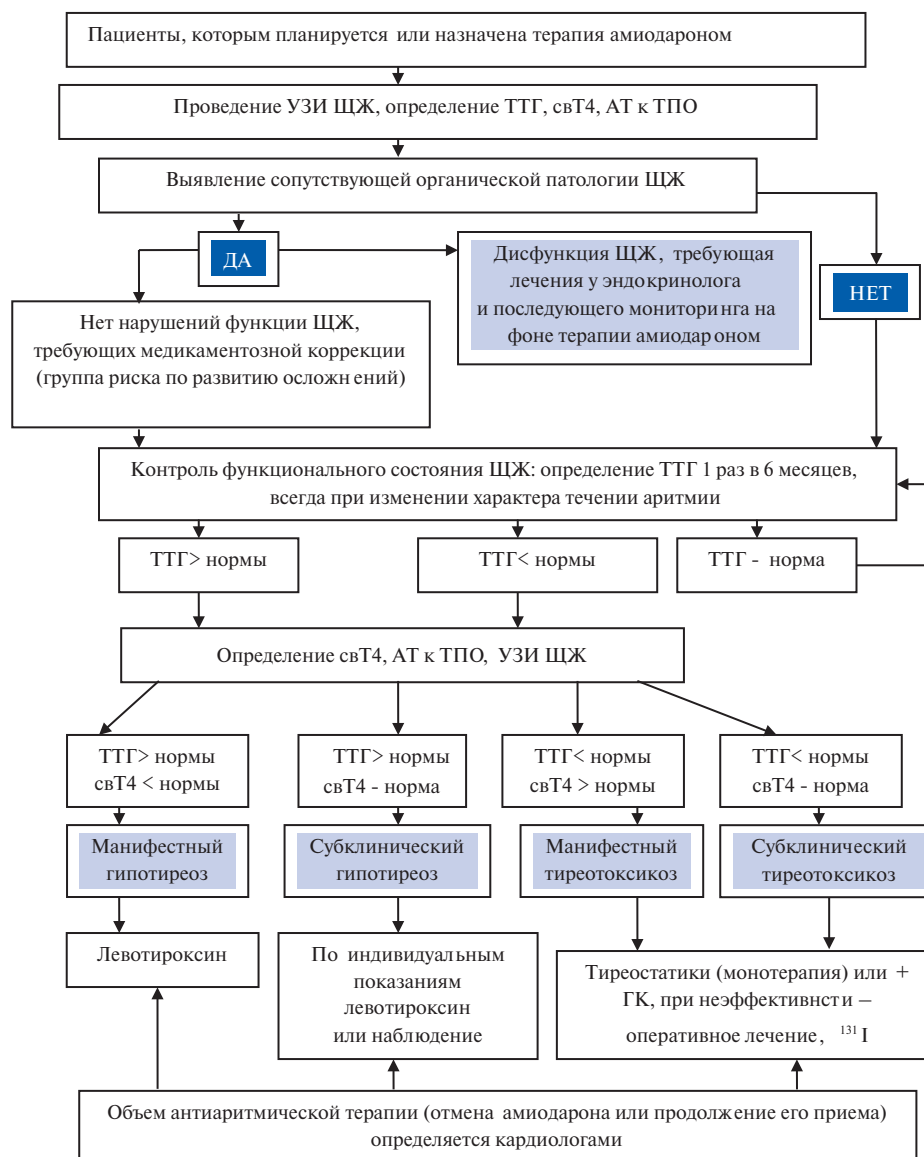


Рис. 8. Мониторинг тиреоидной функции.

за рубежом – блокатор поступления йода в щитовидную железу – перхлорат калия [22]. Для подавления синтеза тиреоидных гормонов рекомендуется применение больших доз антитиреоидных препаратов (тиамазол, метимзол 40–80 мг или пропилтиоурацил 400–800 мг). Сроки медикаментозной компенсации удлиняются. Эутиреоз, как правило, восстанавливается через 6–12 недель. Доза тиреостатика должна снижаться после лабораторной компенсации тиреотоксикоза (нормализация уровня свТ4 и свТ3).

Пациентам с АТ 2 или смешанного типа назначается преднизолон в дозе 40–50 мг/сутки. Курс лечения может продолжаться до 3-х месяцев, так как описаны случаи возобновления симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата.

При тяжелом течении АТ (обычно при сочетании 2-х форм) используют комбинацию тионамида и глюкокортикоида. В случае, когда невозможно

дифференцировать две формы тиреотоксикоза рекомендуется назначить 40 мг тирозола (400 мг пропицила) и 40 мг преднизолон и через две недели исследовать уровень свТ3. Если уровень свТ3 снизился на 50% (деструктивный тиреотоксикоз), следует отменить тирозол и продолжить прием преднизолон, если Т3 снизился менее, чем на 50% (повышенный синтез тиреоидных гормонов) или не изменился – отменить преднизолон, продолжить прием тирозола (пропицила).

В случае развития гипотиреоза у пациентов, перенесших АТ 2 типа, к лечению добавляется левотироксин.

У некоторых пациентов комбинированная лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует хирургического вмешательства. Оперативное лечение обычно проводится в случае невозможности достижения компенсации заболевания после длительного

(около 6 месяцев) курса медикаментозной терапии или при сочетании амиодарон — ассоциированного тиреотоксикоза с узловым токсическим зобом. Опыт лечения таких больных показал, что предельно субтотальная резекция щитовидной железы или тиреоидэктомия позволяют быстро добиться ремиссии тиреотоксикоза и продолжить антиаритмическую терапию. При крайне тяжелом состоянии или с целью подготовки к оперативному лечению используют плазмаферез.

В районах с пограничным йодным дефицитом пациентам с диффузным или узловым зобом, имеющим нормальное или повышенное поглощение радиоизотопа, при отсутствии эффекта от консервативной терапии показано лечение радиоактивным йодом.

В лечебной практике в случае невозможности прекращения приема антиаритмика компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном (рис. 7).

Развитие гипотиреоза не сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. Проведение заместительной гормональной терапии левотироксином не приводит к возобновлению нарушений ритма сердца [23].

Рекомендуется начинать заместительную терапию левотироксином с минимальных доз 12,5–25 мкг в сутки с постепенным повышением с интервалом 4–6 недель до эффективных, под контролем ТТГ, ЭКГ или мониторингирования ЭКГ по Holter, не допускающая при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии.

Мониторинг тиреоидной функции (рис. 8). Всем пациентам, которым планируется назначение амиодарона, необходимо провести исследование функционального состояния щитовидной железы и ее структуры. Это позволяет не только выявить наличие тиреоидной патологии, но прогнозировать возможное развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза после начала терапии.

План обследования щитовидной железы до назначения препарата должен включать:

- определение ТТГ;
- определение свТ4 при измененном уровне ТТГ;
- УЗИ щитовидной железы;
- определение уровня антител к ТПО;
- сцинтиграфию щитовидной железы — при подозрении на аутономию (снижение уровня ТТГ, наличие узлового/многоузлового зоба);
- пункционную биопсию щитовидной железы (при наличии узлов, подозрении на новообразование).

Присутствие антител к ТПО увеличивает риск развития амиодарон-ассоциированного гипотиреоза у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, особенно во время первого года лечения. Повторное определение уровня ТТГ нужно повторить через 3 месяца от начала терапии, а затем каждые 6 месяцев. При нормальных показателях мониторинг осуществляется по уровню ТТГ 1–2 раза в год, особенно у пациентов с измененной щитовидной железой. В случае наличия патологии щитовидной железы до лечения или развитие ее на фоне приема препарата проводится лечение по вышеуказанным рекомендациям. Напомним, что появление рефрактерности к антиаритмической терапии может быть ранним признаком манифестации амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза.

В тех случаях, когда амиодарон назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца или когда отмена препарата невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими средствами антиаритмической терапии), компенсацию тиреотоксикоза и заместительную терапию при гипотиреозе проводят на фоне продолжения приема амиодарона.

Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно кардиологом и эндокринологом. Клинический опыт показывает, что в большинстве случаев выбор делается в пользу продолжения лечения.

Литература

- 1 Golitsyn SP. Amiodaron: decades of administration Ter Arkh. 2011;83 (8):25–33. Russian (Голицын С.П. Амиодарон десятилетия спустя. Тер. арх. 2011;83 (8):25–33).
- 2 Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Lancet 1997; 350: 1417–1424.
- 3 Dedov II, Mel'nichenko GA, Sviridenko Nlu, et al. Diagnostics, treatment, and prevention of iatrogenic iodine-induced thyroid gland diseases. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2006; 1: 15–22. Russian. (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы. Вестник РАМН 2006; 1: 15–22).
- 4 Mel'nichenko GA, Sviridenko Nlu, Molashenko NV, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction (pathogenesis, diagnosis, treatment). Ter Arkh. 2003; 75 (8): 92–96. Russian (Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., и др., Индуцированная амиодароном дисфункция щитовидной железы. Тер. архив. 2003; 8: 92–96).
- 5 Rao R.H., McCready V.R. Iodine kinetic studies during Amiodarone treatment. J. Clin Endocrinol Metab. 1986; 62 (3): 563–567.
- 6 Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, et al. Iodine excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. J. Endocrinol. 2000; 141 (2): 598–605.
- 7 Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E. The effects of amiodarone on the Thyroid Endocrine Reviews 2001; 22 (2): 240–254.
- 8 Platonova N., Molashenko N., Sviridenko N. Management of patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and euthyroid hyperthyroxinemia. The Thyroid and cardiovascular risk Stuttgart; New York, 2004; 96–97.
- 9 Singh, B. N. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone In: Singh B. N., Vencatesh N., Kannan R. Progress in cardiovascular diseases 1989; 31 (4): 249–280.
- 10 D. I. Matola T., D'Ascoli F., Fenzi G. et al. Amiodarone induces cytochrome C release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (11): 4323–4330.
- 11 Sviridenko N., Molashenko N., Platonova N. Lipid disorders in amiodarone-treated patients with subclinical hypothyroidism In: The Thyroid and cardiovascular risk. Stuttgart; New York, 2004; 99–100.

- 12 Ursella S., Testa A., Mazzone M. et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 10: 269–278.
- 13 Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11 (5): 511–519.
- 14 Serdiuk SE, Bakalov SA, Golitsyn SP, et al. Incidence and predictors of thyroid dysfunction caused by long-term intake of amiodaron. *Ter Arkh.* 2005; 77 (10): 33–39. Russian. (Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П. и др. Частота возникновения и предикторы развития амиодарон-ассоциированных дисфункций щитовидной железы. *Тер. арх.* 2005; (10): 33–38).
- 15 Sviridenko N.Iu. Functional autonomy at an endemic goiter. *Probl. Endocrinol.* 2005; 1: 40–42. Russian (Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе. *Пробл. эндокринологии.* 2005; 1: 40–42).
- 16 Molashenko NV, Sviridenko N.Iu, Platonova NM, et al. The specific features of thyrotoxicosis and euthyroid hyperthyroxinemia developed due to the use of cordarone. *Clin Med (Mosk).* 2004; 82 (12): 35–9. Russian (Молашенко Н.В., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. и др. Особенности тиреотоксикоза и тиреоидной гипертироксемии при применении кордарона. *Клин. Медицина* 2004; 82 (12): 35–9).
- 17 Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344 (7): 501–509.
- 18 Igonin V.A., Proskurin V.M., Serebrennikov V.N., et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: difficulties of diagnostics and treatment. *Clin. Thyroid.* 2004; 2 (4): 53–55. Russian (Игонин В.А., Проскурин В.М., Серебренников В.Н. и др. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз: сложности диагностики и лечения. *Клин. тиреоидол.* 2004; 2 (4): 53–55).
- 19 Serdiuk SE, Bakalov SA, Golitsyn SP, et al. Thyroid dysfunction in long-term amiodarone administration. Correlation of the antiarrhythmic activity of amiodarone with its effect on thyroid function. *Kardiolog.* 2005; 45 (1): 22–27. Russian. (Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П. и др. Дисфункция щитовидной железы на фоне длительного приема амиодарона. Связь антиаритмической эффективности амиодарона с действием препарата на функцию щитовидной железы. *Кардиология* 2005; 45 (1): 22–27).
- 20 Eaton S.E., Euinton H.A., Newman C.M. et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002; 56 (1): 33–38.
- 21 Sviridenko N.Iu, Molashenko NV, Platonova NM, et al. Functional condition of a thyroid gland at the patients accepting amiodaron. Methods of correction of thyroid dysfunction. *Clin Thyroid.* 2004; 2 (4): 19–26. Russian (Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., Платонова Н.М. и др. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов, принимающих амиодарон. Методы коррекции тиреоидной дисфункции. *Клин. тиреоидол.* 2004; 2 (4): 19–26).
- 22 Erdogan M. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis In: *The thyroid and cardiovascular risk/Merck European thyroid symposium, Berlin.* 2004; 85–90.
- 23 Serdiuk SE, Bakalov SA, Golitsyn SP, et al. Lipid blood spectrum in patients with amiodarone associated hypothyroidism. Effect of replacement therapy with L-thyroxine. *Kardiolog.* 2005; 45 (2): 11–14. Russian. (Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П. и др. Состояние липидного спектра крови у больных гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона. Влияние заместительной терапии L-тироксинем. *Кардиология* 2005; 2: 11–14).

Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (Follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction).

Sviridenko N.Yu.¹, Platonova N. M.¹, Molashenko N. V.¹, Golitsyn S. P.², Bakalov S. A.², Serdyuk S. E.³

This review discusses the effects of amiodarone on thyroid function and summarises the results of international studies and the evidence obtained by the researchers from the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology and Endocrinology Research Centre. The guidelines on thyroid dysfunction diagnostics and therapy, as well as the follow-up of amiodarone-treated patients, are presented.

Key words: Amiodarone, thyroid gland, thyrotoxicosis, hypothyreosis.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia¹, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow, Russia², State Research Centre for Preventive Medicine³, Moscow, Russia.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 63–71

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МАГНИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Мамедов М. Н.

Краткий обзор посвящен описанию механизма действия и изучению клинической эффективности Магнерота, одного из широко применяемых препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, который представляет собой оротат магния. Органическая соль магния оротата способствует повышению усвояемости магния, влияет на дилатацию сосудов, миорелаксацию, имеет антиаритмическое и антиишемическое действие. Диапазон применения Магнерота в кардиологической практике достаточно широкий – от стенокардии до сердечной недостаточности.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 72–74

Ключевые слова: магнерот, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

Магний (Mg^{2+}) является важным регулятором нормального течения многих биохимических реакций и физиологических процессов. Mg^{2+} участвует в синтезе нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот и липидов, в частности фосфолипидов.

В роли кофактора пируватдегидрогеназного комплекса Mg^{2+} обеспечивает поступление продуктов гликолиза в цикл трикарбоновых кислот, тем самым, препятствуя накоплению лактата. Также ионы Mg^{2+} играют важную роль в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта, поддерживают трансмембранный потенциал. В связи с этим, магний играет особую роль в функционировании тканей, обладающих проводящей способностью и спонтанной электрической активностью (нервная ткань, проводящая система сердца) [1].

Конкуренция ионов Mg^{2+} с ионами Ca^{2+} обуславливает его антиангинозные, антиаритмические и снижающие давление крови свойства. Магний воздействует на сократительную функцию миокардиоцитов через Ca^{2+} и Mg^{2+} - зависимую АТФазу, обеспечивая нормальное функционирование цикла сокращения – расслабление кардиомиоцита, а на уровне сердца – цикла систола – диастола.

Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности Mg^{2+} , которая опосредуется также через синтез циклической АМФ, являющейся мощным вазодилатирующим фактором.

Дефицит магния сказывается на многих функциях организма и, в первую очередь, на жизненно важных: работе миокарда, нервной системы и эффективности углеводного обмена [2–7].

Другой компонент Магнерота® – оротат, не только принимает участие в магниевом обмене [8], но и обладает самостоятельным метаболическим действием: увеличивает синтез АТФ, является стимулятором всех видов обмена (углеводного, путем повы-

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

Мамедов М. Н. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний.

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

АТФ – аденозинтрифосфат, АД – артериальное давление, БИМПнч – бегущее импульсное магнитное поле низкой частоты; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, нДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ПМК – пролапс митрального клапана; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 06.02.2012

Принята к публикации 19.03.12

шения усвоения глюкозы, белкового, жирового (снижает общий холестерин и повышает ЛПВП), нуклеиновых кислот. Наряду с этим, оротат повышает сократительную функцию миокарда.

Оротат магния является кардиопротектором: ускоряет регенерацию миокарда, увеличивает устойчивость к ишемии и выживаемость при инфаркте, ускоряет положительную динамику ЭКГ, улучшает сократительную функцию миокарда, ее применение уменьшает летальность, предупреждает развитие застойной сердечной недостаточности.

Практические аспекты применения Магнерота® в кардиологии

В кардиологии основными показаниями к применению Магнерота® являются следующие соматические состояния:

- комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния;
- спастические состояния (в т. ч. ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемии – комплексное лечение и профилактика;

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов показано, что у больных стабильной стенокардией метаболические препараты могут быть использованы в качестве дополнительной терапии или вместо общепринятых препаратов основных групп при плохой переносимости последних (уровень доказательности С) [9].

Имеется целый ряд исследований (в том числе контролируемых рандомизированных, под контролем плацебо), посвященных фармакотерапевтическому значению магния оротата в лечении различных заболеваний. Эти исследования документируют эффективность магния оротата при ишемической болезни сердца, нарушениях сердечного ритма,

эссенциальной гипертензии и сердечной недостаточности у разных групп пациентов.

Использование магния оротата (особенно при резистентности к инсулину) способствует улучшению утилизации глюкозы на фоне меньшей потребности в инсулине и сниженной потребности в кислороде при восприятии нагрузки, поэтому Магнерот® является одним из препаратов для длительного применения и используется для профилактики диабетических осложнений, в особенности со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [10].

Назначение магний — содержащих препаратов особенно оправдано при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипوماгнemie и последующие нарушения ритма, связанные с дефицитом иона Mg^{2+} [11].

В качестве антиаритмика магния оротат чаще всего используется при пируэт — желудочковой аритмии *torsades de pointes* (препарат выбора) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций, укорачивая длительность интервала QT [12–13].

Препараты магния назначают для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией [14].

При изучении влияния на смертность и проявление клинических симптомов адекватного лечения магния оротатом больных с острой сердечной недостаточностью показано увеличение частоты выживаемости и улучшение качества жизни пациентов [15].

Включение препарата Магнерот® в схему лечения больных сердечно-сосудистой патологией нормализует показатели липидного спектра, улучшает реологические свойства крови, восстанавливая подвижность форменных элементов крови, и уменьшает агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, ионы Mg^{2+} обладают прямым гипокоагуляционным эффектом. Все эти эффекты суммарно улучшают состояние больных, что нашло свое отражение в снижении частоты приступов стенокардии на 37,6% в исследуемой группе по сравнению с контрольной [16].

Имеется ряд исследований по изучению применения Магнерота® при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ): у детей [17] и у беременных с гестационной гипертензией [18–19] или в комплексной терапии с бегущим импульсным магнитным полем низкой частоты (БИМПнч) [20].

После 4 — месячного приема оротата магния у больных с нДСТ и нарушением ритма сердца наблюдалось значимое уменьшение степени десенситизации β -адренорецепторов эритроцитов [21].

Пациентам с пролапсом митрального клапана (ПМК) рекомендовано назначение курсов метаболической терапии, включающих оротат магния. Через 6 мес регулярного приема препарата Магне-

рот® (по 1,0 x 3 раза/сут) не только нормализовалась частота сердечных сокращений (ЧСС) и уровень АД, но и снизилось количество эпизодов нарушений ритма, и достоверно уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана. Отмечены значительное уменьшение степени выраженности изменений кожи, деструкции и дезорганизации коллагеновых и эластических волокон [22].

У беременных с ПМК и с высокими показателями адренореактивности, дискоординации родовой деятельности, сопровождающихся артериальной гипертензией, Магнерот® нормализует сократимость миокарда, проявляет спазмолитическое действие, оказывает выраженное влияние на усиление маточно-плацентарного кровотока [23].

Курсовое назначение препарата Магнерот® детям с ПМК патогенетически обосновано выявляемым дефицитом тканевого пула данного микроэлемента и приводит к улучшению субъективного самочувствия, устраняет вегетативную дисфункцию, приводя в ряде случаев к уменьшению пролабирования и степени митральной регургитации. Магнерот® также может быть использован в качестве монотерапии у детей с идиопатической асимптомной желудочковой аритмией [24].

Применение препарата Магнерот® при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим ПМК изучалось в плацебо-контролируемом исследовании, которое показало достоверное уменьшение частоты и степени тяжести сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, уменьшение тяжести клинической картины [25].

После 15-летнего наблюдения больных с ПМК сделано заключение, что постоянное применение оротата магния значимо улучшает качество жизни пациентов [26].

Заключение

Препараты магния широко применяются в клинической практике кардиологами и терапевтами для лечения и профилактики многих заболеваний. Среди имеющихся на рынке подобных препаратов Магнерот® выделяется в первую очередь за счет уникального состава и наличия многих клинических исследований, подтверждающих терапевтическую эффективность препарата.

Диапазон применения Магнерота® в кардиологической практике довольно широк: от стенокардии до сердечной недостаточности. Магнерот® может быть препаратом выбора для применения в составе комплексной терапии с целью улучшения качества жизни пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue. *Magnes Res.* 2003;16 (1):70–74.
2. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res.* 2005 Dec; 18: 4:275–84.
3. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev.* 2006 Mar; 11: 1: 65–74.
4. Lezhitsa I.N. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure pathophysiology, consequences and replenishment. *Clin Calcium.* 2005 Nov; 15: 11: 123–33.
5. Ekmekci OB, Donma O, Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. *Biol Trace Elem Res.* 2003 Dec; 95 (3):203–10.
6. Hadj A, Pepe S, Marasco S, Rosenfeldt F. The principles of metabolic therapy for heart disease. *Heart Lung Circ* 2003;12 Suppl 2: S55–62.
7. Witte KK, Clark AL. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev.* 2006 Mar; 11 (1):65–74].
8. Classen HG. Magnesium orotate – experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med* 2004;42 (3):491–501.
9. Diagnostics and treatment of stable angina (pectoris). Russian guidelines 2th ed. Cardiovascular therapy and prevention 2008; 7 (6), suppl. 4:3–40. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), приложение 4; 3–40).
10. Ma B, Lawson AB, Liese AD et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006 Sep 1;164 (5):449–58.
11. Iezhitsa IN. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure pathophysiology, consequences and replenishment. *Clin Calcium* 2005 Nov;15 (11):123–33.
12. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3 (4):231–9.
13. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int.* 2006 Apr;48 (2):112–7.
14. Roberts DM, Buckley NA. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD005490.
15. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). Stepura OB, Martynow AI. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 9;131 (2):293–5.
16. Sviatov I.S., Shilov A.M., Chubarov M.V. The question of metabolic therapy in correction of lipids and reology of blood. *RMJ* 2002; 10: 446–8. Russian (Святлов И.С., Шилов А.М., Чубаров М.В. К вопросу об эффективности метаболической терапии в коррекции нарушений липидного спектра и реологических свойств крови. *PMJ* 2002; 10:466–8).
17. Domnitskaya T.M., Diachenko A.V., Kuprijanova O.O., Domnitsky M.V. Clinical use of magnesium orotate in children with connective tissue dysplasia. *Kardiologija* 2005; 45 (3):76–81 Russian (Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология* 2005;45 (3):76–81).
18. Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Tkacheva O.M. et al. Some aspects of use magnesium orotate in pregnancy. *Problems of Reproduction* 2005; 4: 57–63. Russian (Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Ткачева О.М. и др. Некоторые аспекты применения препаратов магния при беременности. *Проблемы репродукции* 2005; 4: 57–63).
19. Klemenov A.V., Alexeeva O.P., Tkacheva O.N. Current features of pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Problems of Reproduction* 2005; 3: 85–88. Russian (Клеменов А.В., Алексеева О.П., Ткачева О.Н. и др. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Проблемы репродукции* 2005; 3: 85–8).
20. Kozinova O, Ischenko A, Fedorova E, et al. Complex therapy of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vrach* 2008; 10: 91–94. Russian (Козинова О., Ищенко А., Федорова Е. и др. Комплексное лечение беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Врач* 2008; 10: 91–94).
21. Moskvina IuV, Nechaeva GI. Adrenoreactivity in patients with arrhythmic syndrome associated with connective tissue dysplasia at the background of intake of the magnezium orotate. *Kardiologija* 2011;51 (3):54–7. Russian (Москвина Ю.В., Нечаева Г.И. Адreno реактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, на фоне приема магния оротата. *Кардиология* 2011;51 (3):54–7).
22. National Russian guidelines of hereditary violation of connective tissue. Cardiovascular therapy and prevention 2009; 8 (6), suppl. 5:1–24. Russian (Национальные рекомендации по наследственным нарушениям соединительной ткани Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 5).
23. Adamian L.V., Smolnova T.Yu., Mihsin S.V., et al. Use of magnesium orotate (magnerot) in pregnant women with prolapsed mitral valve. *Problems of Reproduction* 2006; 3: 80–84. Russian (Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Михсин С.В. и др. Опыт применения оротата магния (магнерот) у беременных с пролапсом митрального клапана в гестационный период. *Проблемы репродукции* 2006; 3: 80–84).
24. Akatova E.V. Use of Magnerot in children with prolapsed mitral valve. *Medizinskii vestnik* 2009; 3–4: 472–473. Russian (Акатова Е.В. Применение Магнерота® у детей с пролапсом митрального клапана *Медицинский вестник* 2009; 3–4: 472–473).
25. Akatova E.V., Nikolin O.P., Martynov A.I. Effectiveness of use Magnerot in syndrome of vascular violation and hemorrhagia syndrome in patients with idiopathic prolapsed mitral valve. *CardioSomatika* 2011; 1: 13–17. Russian (Акатова, Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И., Эффективность применения препарата «Магнерот» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана *КардиоСоматика* 2011; 1:13–17).
26. Martynov AI, Akatova EV. Fifteen years experience of the use of magnesium preparations in patients with mitral valve prolapse. *Kardiologija.* 2011;51 (6):60–5. Russian (Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана. *Кардиология* 2011;51 (6):60–5).

Magnesium medication use in cardiology practice

Mamedov M. N.

This review focuses on the mechanisms of action and clinical effectiveness of Magnerot, or magnesium orotate, which is widely used in cardiac patients. Organic salt of magnesium orotate increases magnesium assimilability, improves vasodilatation and myorelaxation, and demonstrates antiarrhythmic and anti-ischemic effects. In cardiology practice, the scope of Magnerot use is relatively wide, from angina to heart failure treatment.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 72–74

Key words: Magnerot, coronary heart disease, heart failure.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia.

СИНДРОМ БРУГАДА: КОГДА СЕРДЦЕ ПЕРЕСТАЕТ БИТЬСЯ

Анджелик Сладяна

Типичный пациент с синдромом Бругада – это молодой, не имеющий сопутствующих заболеваний мужчина, с нормальными результатами общеклинического обследования и физикального исследования сердечно-сосудистой системы. Описывается клинический случай успешной сердечно-легочной реанимации после остановки сердца у больного с диагностированным лишь после реанимации синдромом Бругада 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2012, 2(94): 75–78

Ключевые слова: синдром Бругада, остановка сердца, сердечно-легочная реанимация.

Служба скорой медицинской помощи, Белград, Сербия

Introduction

During recent years, Brugada syndrome (BS) has become relatively new distinguished electrocardiographical (ECG) entity characterized by ST elevation in right precordial leads V1-V3 [1]. According to Jurcevic and colleagues, right bundle block, initially being described as integral characteristic of this syndrome, does not always have to be present [2]. The typical Brugada patient is young, otherwise healthy male with normal general medical and cardiovascular physical findings.

We call the heart of a patient with BS the “Brugada heart”. Although not always, patients can have prodromes in a form of Brugada signs, such as: syncope, breathing difficulties, convulsions, ventricular arrhythmias, abnormal heart rhythm, or previous cardiac arrest (CA) [3]. Unrecognized “Brugada heart” with its increased potential for producing arrhythmias, most commonly leads to sudden death. Application of implantable cardioverter defibrillator (ICD) is treatment of choice for recognized “Brugada heart” and it is aimed at primary and secondary prevention of malignant ventricular rhythm disturbances (pulseless ventricular tachycardia – PVT or ventricular fibrillation – VF) [4].

We present a case of successful resuscitation following “Brugada heart” arrest, where diagnosis of type 2 Brugada syndrome was made after cardiopulmonary resuscitation (CPR).

Case report

Under first degree emergency call, Belgrade Emergency Medical Service crew was sent to see 33 years old patient who suddenly lost consciousness at home, and had breathing difficulties accompanied with wheezing and rasping. Upon arrival, 8 minutes after call was collected, the crew found patient on the floor in a state of CA (unconscious, without breathing or pulse), while his mother was delivering basic life support (BLS) measures: sternal compression and artificial ventilation. Defibrillator monitor showed VF. In accordance to Advanced Life Support (ALS) protocol for shockable rhythm, DC shock was delivered twice, reestablishing normal heart rhythm, circulation (palpable carotid artery pulse) and breathing. As patient was in post-resuscitation comma (GCS=8), he was intubated with endotracheal tube through which he breathed spontaneously, while oxygen was delivered

through nasal cannula at rate of 6 LPM. Intravenous lines were established on both hands and patient was started on cold normalized saline and Ringer’s solution at 30 ml/kg dose. The patient was then transferred to Emergency Center where he regained consciousness two hours later, and was extubated after 3 hours. Brain CT scan was performed and was described as normal.

Patient’s family history does not contain any data on sudden death or coronary disease. Until now, patient was healthy, did not take any therapy and denied alcohol and drug abuse.

Patient was finally transferred to the Institute for Cardiovascular Diseases. Upon admission, patient was afebrile, with normal breath sound and without any accompanying findings on auscultation. Heart rhythm was normal; sounds were clear and with no murmurs. Arterial tension (AT) was 120/70 mmHg.

The chest X-ray was normal. ECG findings: sinus rhythm, ventricular rate 60/min, PR interval 156/min, flattened T wave at D3, rR’ at V1-V2 with ST elevation (saddle back pattern) measuring 1 mm, as well as positive T wave at V1-V2 (Figure 1).

Patient underwent thorough cardiological workup: echocardiogram (Echo) showed somewhat increased left ventricle diastolic dimension (5.8 cm), normal systolic dimension (3.8 cm) without segmental kinetic disturbances, and ejection fraction (EF) of 61%. Right ventricle and pericardium showed no abnormalities. Selective coronarography (SC) showed normal findings. Laboratory and serum electrolytes results were normal.

In the light of repeated episode of syncope that occurred during hospital stay, the absence of heart condition, and ECG-confirmed diagnosis of type 2 Brugada syndrome (Table 1), it was decided that the patient suffered from “Brugada heart”. Therefore, Medtronic Entrust ICD-VR=Single-chamber implantable cardioverter-defibrillator with ventricular endocardial electrode Medtronic Sprint Quattro 6944 has been implanted under local infiltrative anesthesia. Follow-up ECG showed that the pacing capture was normal (Figure 2) and that the pacemaker was optimally programmed.

The patient was discharged with advice for continuation of the following therapy: analgesics if needed, bisoprolol 2.5 mg (tbl. Concor®), and 100 mg Acetylsalicylic acid (tbl. Cardipirin®).

Table 1

ST segment abnormalities in leads V1–V3 [4]

	Type 1	Type 2	Type 3
J-wave amplitude	Negative	Positive or biphasic	Positive
T-wave	≥2 mm	≥2 mm	≥2 mm
ST-T configuration	Coved type	Saddle back	Saddle back
ST segment (terminal portion)	Gradually descending	Elevated ≥1 mm	Elevated <1 mm

1 mm=0.1 mV, the terminal portion of the ST-segment refers to the latter half of the ST-segment.

Table 2

Diagnostic Criteria for BS [8]

Major criteria
1. Presence of the ECG marker of Brugada syndrome in patients with structurally normal heart
2. Appearance of the ECG marker of Brugada syndrome after administration of sodium channel blockers
Minor criteria
1. Family history of sudden cardiac death
2. Syncope of unknown origin
3. Documented episodes of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation
4. Positive programmed electrocardiostimulation test on ventricular tachycardia/ventricular fibrillation
5. Genetic mutations of ion channels (to be defined)

ECG = electrocardiographic.

Discussion

Brugada syndrome should be suspected in successfully resuscitated younger male without any previous structural heart condition, resembling our patient [1]. In our patient, the absence of any previous structural heart condition was proved by supplementary diagnostic methods (Echo and SC). Coronarographic and ultrasonic findings were normal confirming that “Brugada heart” is an example of ion channel disorder (channelopathy) caused by an alteration in the trans-membrane ion currents that together constitute the cardiac action potential [5].

In 34% of cases, the cause of syncope and sudden death of patients with “Brugada heart” are malignant rhythm disturbances, in which early defibrillation is the only treatment option according to ALS algorithm [6]. The success of CPR in our patient was contributed by his mother who applied BLS measures before the arrival of EMS crew.

Pathognomonic diagnostic confirmation of BS is based on typical ECG changes during rest (persisting or intermittent). According to special Arrhythmia Working Group of the European Society of Cardiology [4], three types of patterns have been described in BS. After successful CPR of our patient, ECG picture of type 2 Brugada syndrome is registered during rest (Figure 1). One study conducted in the United States [7] has shown that the prevalence of type 2 Brugada syndrome among adults is 0.14%.

Apart from ECG findings, the presence of at least

one major and one minor Gussak criteria has high sensitivity for diagnosis of BS [8] (Table 2). Our patient had one major criterion: the presence of the ECG marker of BS in patients with structurally normal heart; and two minor criteria: syncope of unknown origin and documented episodes of PVT/VF. Due to lack of availability of these methods in Serbia, the analysis of genetic mutations for ion channels I and the induction of ECG changes using intravenous class IA antiarrhythmics (procainamide, aimaline and flecainide) were not performed. The experience of other authors [9] show that the above-mentioned antiarrhythmics used in accordance to the recommended protocol can unhide or intensify ECG changes, therefore having not only diagnostic, but therapeutic significance.

Because of high malignant potential of “Brugada heart”, the accurate diagnosis is very important. The most significant differential diagnostic entity [10] is arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) that can be discovered either by histopathological finding of transmural fibro-adipose change on autopsy, or surgically (ventriculotomy with limited resection of arrhythmogenic area). The question that remains unanswered is whether BS represents spectral part of ARVD.

The findings that are available to the present day suggest that due to high risk of sudden death, the treatment of choice in both symptomatic and asymptomatic Brugada patients is application of ICD as superior method to pharmacological prevention using antiarrhythmics [9]. This is especially true for patients with frequent syncope, VF or those who were already resuscitated due to CA. The dilemma rises in case of typical ECG picture of BS without family history, as in our patient. The recommendations suggest the protection of this kind of “Brugada heart” with ICD implantation due to risk of sudden death. The mortality rate among Brugada patients [1] is 0% after ICD implantation, 26% in those treated with antiarrhythmics, and 31% in untreated patients.

Conclusion

When “Brugada heart” stops beating, the success of CPR is contributed by early BLS and early defibrillation. Unrecognized “Brugada heart” may be significant cause of

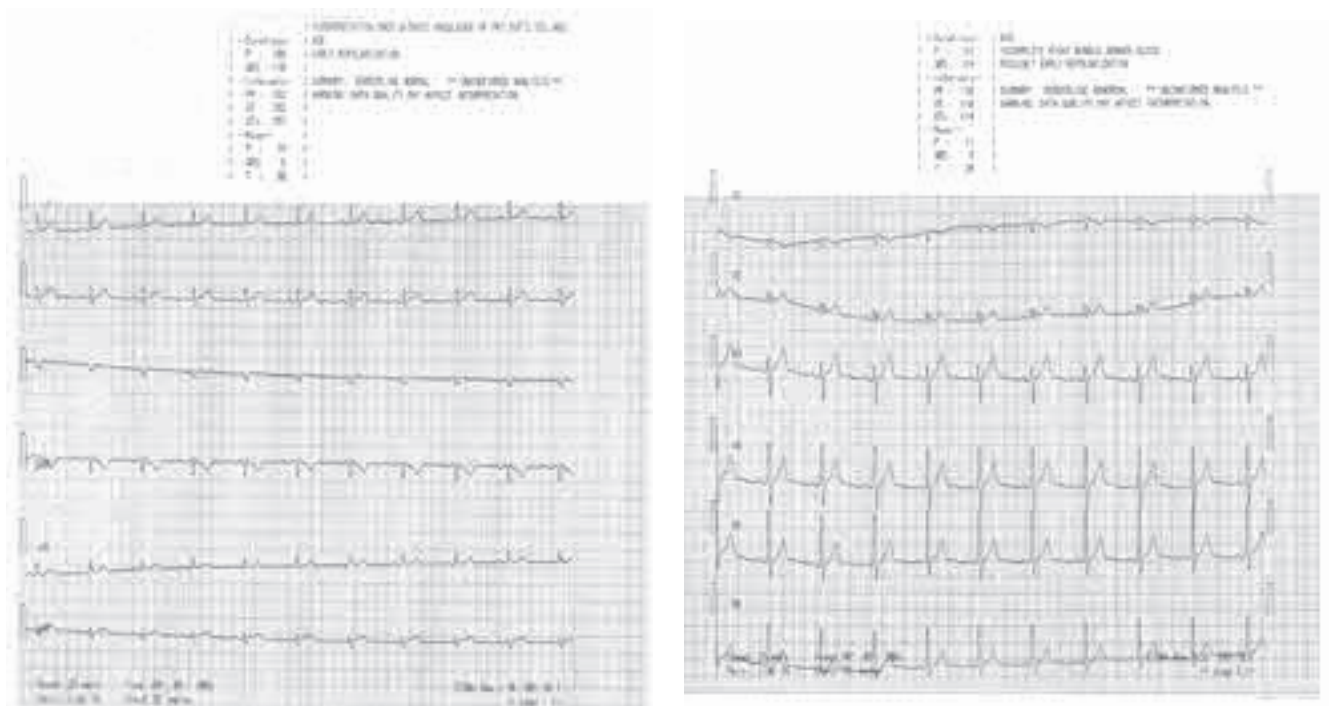


Figure 1. ECG picture of type 2 Brugada syndrome
Legend: ECG findings: sinus rhythm, ventricular rate 60/min, PR interval 156/min, flattened T wave at D3, rR' at V1-V2 with ST elevation (saddle back pattern) measuring 1 mm, as well as positive T wave at V1-V2.

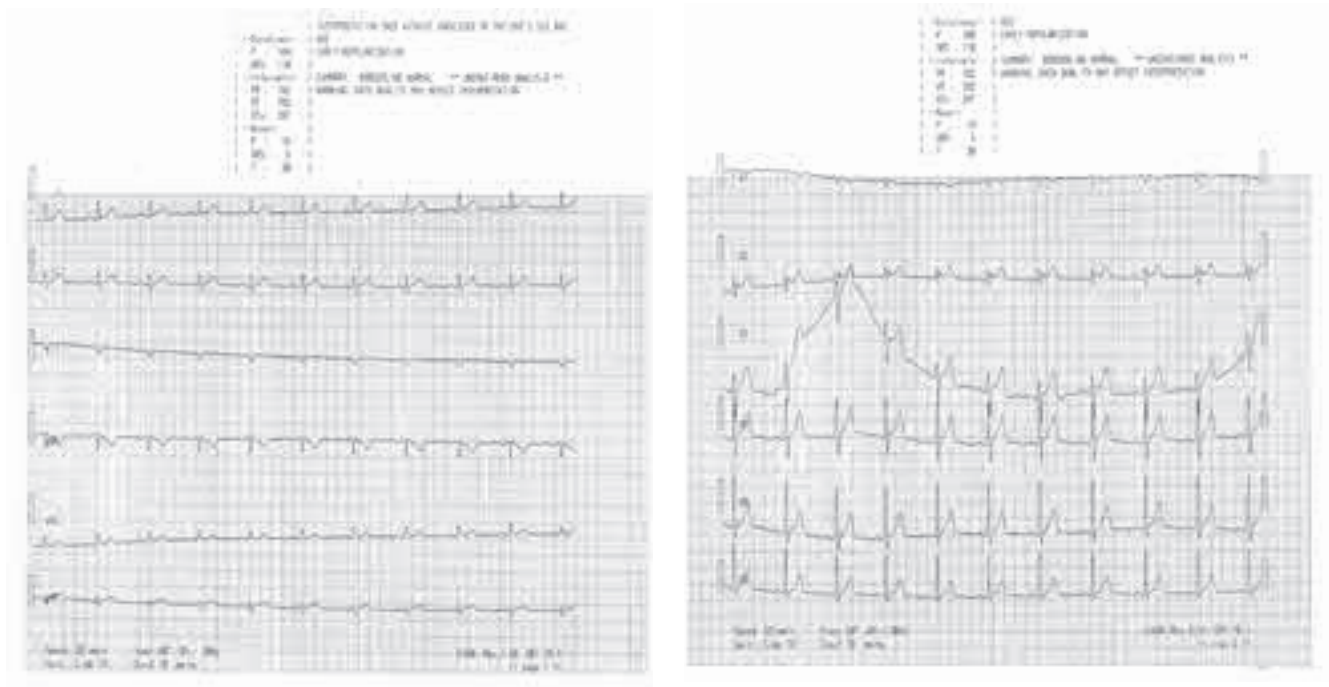


Figure 2. ECG finding after implantable cardioverter-defibrillator
Legend: ECG showed that the pacing capture was normal and that the pacemaker was optimally programmed.

death among males under 40. Diagnostic confirmation of “Brugada heart” is based on Brugada ECG pattern, absence of structural heart damage and the findings of ion channel disorder. Because of its recent identification, the

prevalence of Brugada syndrome in Serbia is not well established. Due to high risk of sudden death, the treatment of choice in both symptomatic and asymptomatic Brugada patients is definitely ICD implantation.

Reference

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–6.
2. Jurčević R, Angelkov L, Đurić D, Bošković S, Mirić M. Brugada syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 130 (1–2): 42–5.
3. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18 (12): 1244–51.
4. Remme CA, Wever EF, Wilde AA, Derksen R, Hauer RN. Diagnosis and long-term follow-up of Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 400–9.
5. Hoogendijk GM, Opthof T, Postema GP, Wilde AMA, de Bakker MTJ, and Coronel R. The Brugada ECG Pattern A Marker of Channelopathy, Structural Heart Disease, or Neither? Toward a Unifying Mechanism of the Brugada Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010; 3: 283–90.
6. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, Meverden RA, Hodge DO, Ballman KV, et al. Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 2003; 348: 2626–33.
7. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, Lam C, Movahed MR. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am Heart Hosp J*. Winter 2008; 6 (1): 48–50.
8. Gussak I, Bjerregaard P, and Hammill CS. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1635–8.
9. Brugada J, Brugada P, and Brugada R. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1104–12.
10. Schmidt T, Gerckens U, Ortmeyer D, Bootsvelde A, Lampe E, Grube E. [Brugada syndrome or ARVD (arrhythmogenic right ventricular dysplasia) or both? Significance and value of right precordial ECG changes] *Z Kardiol*. 2002; 91 (5): 416–22.

WHEN “BRUGADA HEART” STOPS BEATING

Andjelic Sladjana

The typical Brugada patient is young, otherwise healthy male with normal general medical and cardiovascular physical findings. A present a case of successful resuscitation following “Brugada heart” arrest, where diagnosis of type 2 Brugada syndrome was made after cardiopulmonary resuscitation (CPR).

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 75–78

Key words: “Brugada heart”; cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation

Emergency Medical Service Belgrade, Serbia.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИССИНХРОНИИ И ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИКиютина М. В.^{1,3}, Гордеев И. Г.¹, Самойленко И. В.², Самойленко В. И.²

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности по-прежнему остается одной из наиболее важных задач современной кардиологии. Несмотря на успехи современной фармакотерапии, до сих пор достаточно большое количество пациентов остаются резистентными к лекарственному лечению. В последнее десятилетие стал широко применяться новый метод лечения ХСН с использованием кардиостимулирующих технологий. Имплантация трехкамерных электрокардиостимуляторов дала возможность осуществлять сердечную ресинхронизирующую терапию. Данный метод лечения направлен на устранение такой патогенетической составляющей хронической сердечной недостаточности, как диссинхрония возбуждения различных участков миокарда. В представленном обзоре рассматриваются основные звенья патогенеза диссинхронии. Описаны механизмы ее коррекции при проведении бивентрикулярной стимуляции с позиций патофизиологии.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 79–84

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, диссинхрония.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии № 1¹, Москва; ГКБ № 4 ДЗ, отделение кардиохирургии², Москва; ГКБ № 15 им. О.М. Филатова³, Москва, Россия.

Киютина М.В.* – аспирант кафедры госпитальной терапии; врач-кардиолог, Гордеев И.Г. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Самойленко И.В. – к.м.н., зав. отделением кардиохирургии, Самойленко В.И. – врач функциональной диагностики.

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

Рукопись получена 20.12.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Значимость проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) в современном здравоохранении остается высокой, несмотря на многочисленные достижения медицины за последние годы. Прежде всего, это обусловлено тем, что из года в год продолжает расти заболеваемость ХСН [1]. Данная патология насчитывает во всем мире около 23 миллионов больных [1, 2, 3]. По результатам различных эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в США и Европе варьирует от 1 до 3% [1, 2, 4].

С возрастом отмечается значительное увеличение распространенности ХСН, которая достигает 10% среди пожилых людей старше 85 лет [5]. Из года в год продолжает неуклонно расти частота госпитализаций по поводу ХСН [1]. ХСН обуславливает высокую смертность. Так, по данным некоторых эпидемиологических исследований, ежегодно в мире погибают 300000 человек [1, 2].

Давно установлено, что сердечная недостаточность является общим заключительным этапом заболеваний сердца различной этиологии [6].

Изначально сердечная недостаточность протекает бессимптомно, за счет включения компенсаторных механизмов, осуществляющих, так называемое, адаптивное ремоделирование. Впоследствии происходят процессы более глубокого ремоделирования миокарда и заболевание переходит в стадию декомпенсации [7].

В последнее время достаточно активно разрабатываются и применяются многие схемы медикаментозной коррекции сердечной недостаточности. С начала 90-х годов в медицинской литературе появились публикации о новом направлении лечения ХСН,

основанном на стимуляционных технологиях, которая получила название сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [1].

Первая работа, посвященная бивентрикулярной стимуляции, опубликована в 1994 г. В 1998 году S. Cazeau et al. и J. C. Daubert et al. предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через левый коронарный синус [8,9].

Данная методика стала широко воспроизводиться во многих кардиологических центрах мира. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) представляет собой предсердно-синхронизированную бивентрикулярную электрокардиостимуляцию (ЭКС), целью которой является лечение электрического субстрата симптоматической сердечной недостаточности, у пациентов со сниженной фракцией выброса и уширением комплекса QRS на ЭКГ [10].

Таким образом, трехкамерный ЭКС в 2001 году уже поступил на испытания управления по контролю качества продуктов и лекарств в США (FDA). В Российской Федерации данный метод лечения был разрешен в 2003 году [11].

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА, пересмотр 2011 года), проведение СРТ показано больным с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA, фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии синусового ритма и при

величине комплекса QRS равной или более 120 мс. Пациенты с IV ФК по NYHA должны быть амбулаторными (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). СРТ также показано больным с синусовым ритмом, ХСН II ФК по NYHA, фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при величине комплекса QRS равной или более 150 мс (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Третья группа больных, которым показана имплантация бивентрикулярного кардиостимулятора (СРТ-ЭКС) или бивентрикулярного кардиостимулятора с функцией кардиоверсии- дефибрилляции (СРТ-ИКД), это те, у которых, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, клинические проявления ХСН III–IV функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35% при наличии фибрилляции предсердий и при величине комплекса QRS, равной или более 120 мс, но только после проведения абляции АВ соединения (класс рекомендаций II A, уровень доказанности B) или при отсутствии тахикардии и обеспечении контроля ритма стимулятором не менее 95% сердечных циклов (класс рекомендаций II A, уровень доказанности C). Также больным, у которых есть сопутствующие показания для проведения постоянной кардиостимуляции, клинические проявления ХСН III–IV ФК по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса левого желудочка менее или равна 35% при величине комплекса QRS, равной или более 120 мс, рекомендуется применение сердечной ресинхронизирующей терапии (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). Для больных с клиническими проявлениями ХСН II ФК по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, с фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35%, при наличии сопутствующих показаний для проведения постоянной кардиостимуляции при величине комплекса QRS менее 120 мс может быть рассмотрена возможность применения сердечной ресинхронизирующей терапии (класс рекомендаций II B, уровень доказанности C) [12].

Итак, после внедрения метода бивентрикулярной стимуляции в практику, появилась необходимость определения значимых критериев, с помощью которых можно было бы отбирать пациентов для проведения СРТ и оценивать результаты лечения. На протяжении всего времени существования метода СРТ постоянно ведутся поиски наиболее приемлемых критериев отбора пациентов, однако до сих пор четкие критерии не найдены [13].

Так, несмотря на хорошие результаты СРТ, по данным ряда рандомизированных контролируемых исследований, около 30–50% пациентов не реагируют на данную терапию [14].

Для выявления оптимальных критериев терапии необходимо иметь четкое понимание процессов диссинхронии при ХСН, что позволит выделить основные критерии для динамического наблюдения за состоянием миокарда и оценки процессов его перестройки. В связи с этим продолжают поиски новых критериев, позволяющих выделять группы пациентов, которые потенциально могут иметь хороший ответ на бивентрикулярную стимуляцию. С этой целью более пристально исследуются различные патофизиологические параметры (электрической и механической диссинхронии миокарда) и параметры, характеризующие изменения глобальной гемодинамики по большому и малому кругу кровообращения [15].

Некоторые аспекты патофизиологии ХСН с позиций диссинхронии

При проведении сердечной ресинхронизирующей терапии основной точкой приложения данного метода лечения является устранение диссинхронии миокарда, приводящей к развитию застойной сердечной недостаточности. В литературе, посвященной СРТ, принято деление диссинхронии по патогенетическому принципу — на электрическую и механическую составляющие [16].

Электрическая диссинхрония связана, прежде всего, с задержкой активации миокарда. На ЭКГ это проявляется расширением комплекса QRS. Механическая же составляющая диссинхронии связана с сопряжением клеточных процессов возбуждения-сокращения, что приводит к временной рассогласованности в сокращении различных участков миокарда. В результате можно выделить предсердно-желудочковую, межжелудочковую и внутрижелудочковую диссинхронию [12].

Несмотря на то, что понятие и изучение патологических процессов, лежащих в основе различных видов диссинхронии, началось задолго до появления сердечной ресинхронизирующей терапии, оно имеет большое значение для современной кардиологии. Так, например, прошло уже более 100 лет с тех пор как Эппингер и Ротбергер впервые описали блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) сердца собаки, связывая имевшиеся электрофизиологические изменения с разрушением только небольшой области в межжелудочковой перегородке.

Потребовались десятилетия для правильного понимания анатомии ЛНПГ и детального исследования ее дисфункции.

В последующих работах ученых были представлены результаты гистопатологических исследований пациентов (не имевших в анамнезе заболеваний сердца), в которых было показано, что ЛНПГ выходит из самого пучка между некоронарной и правой коронарной аортальными створками и продолжается

широкой лентообразной структурой вниз и немного вперед, через межжелудочковую перегородку [10].

На субэндокардиальной поверхности левой стороны межжелудочковой перегородки ЛНПГ разделяется на отдельные ножки — переднюю, заднюю — и обеспечивает быстрое возбуждение левого желудочка (ЛЖ), вследствие того, что она ветвится, образуя насыщенную периферическую сеть Пуркинье [10].

Впоследствии ряд ученых проводил катетерное картирование эндокарда у пациентов с БЛНПГ, в результате чего был сделан вывод, что эндокардиальное возбуждение ЛЖ происходит в результате транссептального возбуждения справа налево, и что последовательность возбуждения эндокарда ЛЖ у этих пациентов неоднородна [17, 18].

В настоящее время не ясно, причиной или следствием сердечной недостаточности является БЛНПГ. В пользу первого предположения говорят результаты экспериментов на собаках, у которых была проведена проксимальная абляция ЛНПГ [18].

В этих экспериментах БЛНПГ сама по себе приводила к снижению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), его дилатации и гипертрофии. В сердце собак создание проксимальных БЛНПГ приводит к удвоению продолжительности комплекса QRS, причем электрическое картирование показывает, что очаг электрического возбуждения находится в ПЖ. Затем фронт электрической волны медленно распространяется к боковой стенке ЛЖ [19,20].

С другой стороны, наличие нарушений проводимости по типу БЛНПГ выявлялось при длительно существующей сердечной дисфункции [16].

Сравнительный анализ наблюдений, полученных в эксперименте, и наблюдений за пациентами с клиникой хронической сердечной недостаточности, (ХСН) позволяет предположить, что, по крайней мере, значительное число пациентов, которым рекомендована сердечная ресинхронизирующая терапия, обладают проксимальным поражением проводимости по ЛНПГ [21,22].

В нормальном сердце электрическое возбуждение эндокарда ЛЖ является практически синхронным (в пределах 10 мс). Это соответствует длительности комплекса QRS ~ около 60 мс. При БЛНПГ форма желудочкового комплекса изменяется, ширина QRS увеличивается до ~ 120 мс, а электрическое возбуждение боковой стенки ЛЖ задерживается. Бивентрикулярная стимуляция, осуществляемая через атриовентрикулярную задержку (АВ-задержку) — более короткую, чем внутренняя АВ проводимость, с одновременной стимуляцией верхушки правого желудочка и боковой стенки левого желудочка, вызывает сужение желудочкового комплекса от ~ 120 до 105 мс и улучшает синхронность возбуждения эндокарда ЛЖ, по сравнению с исходным примером при БЛНПГ, хотя и с несколько более

поздним возбуждением в задней стенке, нежели в передней [22].

Асинхронные электрические стимулы при БЛНПГ также приводят к рассогласованным сокращениям кардиомиоцитов, о чем свидетельствует деформация и форма движения стенки эндокарда. Межжелудочковая перегородка возбуждается первой, сокращения также начинаются раньше, заканчиваясь далее и впоследствии, во время систолы левого желудочка, никакого сокращения не происходит, а зачастую имеет место равномерное систолическое напряжение, после чего происходит преждевременное расслабление. В противоположность межжелудочковой перегородке, отделы ЛЖ, возбужденные позднее (т.е. волокна передней и боковой стенки), подвергаются раннему систолическому сокращению. Последнее приводит к удвоению силы систолических сокращений и задержке релаксации. Таким образом, во время асинхронного возбуждения миокарда локальные сокращения различаются не только по месту их происхождения, но и, что более важно, по своей форме. Следовательно, диссинхрония механического компонента больше (около 300 мс) электрической асинхронности. Качественно похожие различия между электрической и механической асинхронностью наблюдаются и в сердце, возбужденном обычным способом, хотя абсолютная разница во времени, очевидно, меньше [23].

Местные различия в движении и деформации стенок отражают региональные различия в работе миокарда. Это было продемонстрировано опытным путем построения диаграмм напряжения и деформаций в волокнах миокарда и расчета локальной внешней и полной механической работы [24, 25].

В отделах, в которые электрическое возбуждение приходит ранее (как и в перегородке сердца при БЛНПГ), сокращение происходит при низком давлении, в то время как эти области временно растягиваются при более высоких давлениях в желудочках. В участках, удаленных от точки стимуляции (или в боковой стенке ЛЖ в случае БЛНПГ), внешняя работа может быть до двух раз больше, чем во время синхронного возбуждения обоих желудочков. Полная работа миокарда (сумма внешней работы и потенциальной энергии) снижается на 50% в участках, возбужденных вначале, и увеличивается на 50% на участках, возбужденных позднее, по сравнению с предсердной стимуляцией [24, 25].

Учитывая приведенный пример, не удивительно, что БЛНПГ существенно ухудшает насосную функцию сердца. Сразу же после экспериментально созданной БЛНПГ в сердце собаки, показатели систолической и диастолической функций, таких как максимальная скорость нарастания давления в ЛЖ ($dP/dt_{\max}$) и максимальная скорость падения давления в ЛЖ ($dP/dt_{\min}$) снижаются по сравнению с состоянием до абляции ЛНПГ [22]. Эти изменения сопостави-

мы с теми, что происходят во время стимуляции [26].

Для ЛЖ значение такого ультразвукового показателя, как максимальная скорость нарастания давления в ЛЖ ($dP/dt_{\max}$) зависит от предварительной нагрузки, но поскольку БЛНПГ слабо влияет на конечное диастолическое давление в ЛЖ, снижение $dP/dt_{\max}$ в ЛЖ можно рассматривать в качестве индикатора снижения сократимости ЛЖ.

Интересно, что БЛНПГ не снижает функциональные параметры правого желудочка, наоборот, максимальная скорость нарастания давления в полости правого желудочка ($dP/dt_{\max}$) даже имеет тенденцию к увеличению. После начала бивентрикулярной стимуляции, $dP/dt_{\max}$ ЛЖ сразу же вырастает по сравнению с исходным уровнем до БЛНПГ, а в течение 8 недель на фоне бивентрикулярной стимуляции продолжается еще больший рост данного показателя.

Таким образом, данные исследований на животных показывают, что бивентрикулярная стимуляция существенно улучшает насосную функцию сердца в случае БЛНПГ, но не возвращает его полностью к нормальному состоянию. Возможно, по этой причине физиологическая последовательность возбуждения и торможения не может быть полностью восстановлена при СРТ [27].

Прежде всего, изменения в регионарной механике (растяжение, систолическое укорочение миокарда и механическая работа), видимо, оказывают существенное влияние на регионарный рост кардиомиоцитов. Впервые это было продемонстрировано на собаках с хронической стимуляцией ЛЖ. В работе Van Oosterhout et al. (1998), где эхокардиографически наблюдаемый рост миоцитов соответствовал изменениям их локального роста, было продемонстрировано, что гетерогенная клеточная гипертрофия является следствием асинхронного возбуждения [28].

Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ также относится к случаям БЛНПГ [25].

По результатам 2-х месячного наблюдения за миокардом сердца собаки с экспериментально созданной БЛНПГ, гипертрофия наблюдалась преимущественно в боковой стенке ЛЖ, которая возбуждается позже, т.е. в области, где механическая работа повышена. В этой области масса миокарда локально увеличивалась на ~ 30%, в то время как масса миокарда межжелудочковой перегородки практически не изменялась. Через два месяца после начала бивентрикулярной стимуляции отмечалась как нормализация регионарной нагрузки на миокард, так и исчезновение различий в выраженности гипертрофии миокарда. В это же время при БЛНПГ, в дополнение к уже существующим изменениям, возрастала общая масса ЛЖ (на ~ 17%) и увеличивался размер полости ЛЖ (на ~ 30%). В течение 2 месяцев при бивентрикулярной стимуляции, размер полости ЛЖ возвращался к размерам, предшест-

вовавшим БЛНПГ, в то время как масса ЛЖ уменьшалась, но оставалась несколько повышенной [28].

Помимо структурных изменений в случае хронической сердечной диссинхронии были обнаружены и электрофизиологические изменения. Spragg et al. (2005) показали, что после 4 недель при развитии БЛНПГ, снижались продолжительность потенциала действия и рефрактерный период кардиомиоцитов боковой стенки, которая возбуждается последней [29].

Несколько иные, но не менее интересные данные, были получены группой Jeyaraj D. et al. (2007) [30]. Ученые показали, что 4-х недельная стимуляция ЛЖ у собак увеличивает длительность потенциала действия в тех стенках ЛЖ, которые возбуждаются первыми и последними, но уменьшает его длительность в областях со средним временем возбуждения. В дополнение к вышеуказанным изменениям, скорость распространения импульса также снижается в тех областях, которые возбуждаются позже. Более того, в боковой стенке ЛЖ нарушаются соотношения в скорости проведения импульса между эндокардом и эпикардом [29].

Таким образом, рассматривая различные патофизиологические процессы при диссинхронии возникает интересный эффект, что патологические изменения в электромеханическом возбуждении приводят к появлению механоэлектрической обратной связи [29].

Изменения показателей гемодинамики на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии

Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на изменение показателей гемодинамики было изучено во многих крупных рандомизированных исследованиях.

Так, например, исследование CARE-HF (2005) четко продемонстрировало различные изменения гемодинамики у пациентов на фоне проведения сердечной ресинхронизирующей терапии [31]. Данное исследование включало пациентов с ХСН III/IVФК по NYHA, которым требовалась симптоматическая терапия петлевыми диуретиками в течение последних шести недель. Причем до этого данные пациенты получали «оптимально скорректированную лекарственную терапию». По данным ЭхоКГ, необходимо наличие систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$) и дилатации левого желудочка. С расширенным комплексом QRS на ЭКГ (≥ 120 мс). Всем пациентам критерии диссинхронии подтверждались данными эхокардиографии, (если QRS 120–149 мс): величина задержки предизгнания из аорты > 140 мс; межжелудочковой механической задержки > 40 мс с наличием задержки активации заднее – боковой стенки левого желудочка. Исключались пациенты с фибрилляцией предсердий,

с необходимостью постоянной кардиостимуляции. Основные гемодинамические изменения отмечались спустя 18 месяцев после имплантации СРТ. По сравнению с пациентами контрольной группы, пациенты из группы имели: меньшую межжелудочковую механическую задержку ($p < 0,0001$), увеличение фракции выброса левого желудочка (на 7%) ($p < 0,0001$), снижение степени митральной регургитации ($p = 0,003$), уменьшение размеров полостей сердца, включая уменьшение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка ($p < 0,0001$). На фоне данных изменений происходило повышение систолического артериального давления, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$), регрессировали явления ХСН, что подтверждалось снижением уровня NT-pro-BNP по сравнению с исходным ($p = 0,0016$).

Данная перестройка гемодинамики у пациентов сопровождалась такими клиническими изменениями, как улучшение качества жизни, снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН, увеличением продолжительности жизни, снижением смертности от ХСН и общей смертности по сравнению с пациентами контрольной группы [31].

Анатомические особенности строения правого и левого желудочков обуславливают их различные механические и насосные свойства. Так, в норме при рассмотрении механики движения ПЖ отмечено более выраженное сокращение его продольных волокон (более высокие скорости по данным тканевой доплерографии), по сравнению с левым, но циркуляторные сокращения более ограничены. По всей видимости это обусловлено особым геометрическим строением правого желудочка и расположением его волокон [30].

Однако в большинстве исследований, посвященных проблеме СРТ, изучали влияние на изменение показателей гемодинамики большого круга кровообращения, но достаточно мало работ, изучающих параметры малого круга.

В частности, широко известно, что вторичная легочная гипертензия является маркером плохого прогноза при развитии сердечной недостаточности. Вследствие чего в процессе лечения ХСН важной целью, помимо улучшения насосной функции сердца и клинического улучшения качества жизни пациентов, остается снижение степени легочной гипертензии (для улучшения дальнейшего прогноза протекания заболевания). Ввиду того, что в настоящее время ресинхронизирующая терапия является одним из основных методов лечения резистентных форм ХСН, актуальным остается вопрос о ее влиянии на динамику уровня давления в легочной артерии. В немногочисленных исследованиях было показано, что СРТ снижает давление заклинивания в легочных капиллярах, что приводит к уменьшению вторичной легочной гипертензии [32].

Также было показано, что улучшение клинического состояния пациентов на фоне ресинхронизирующей терапии и, в частности, таких показателей как смертность от всех причин и частота повторных госпитализаций с ХСН, имеют взаимосвязь со степенью легочной гипертензии. Например, группа пациентов с достоверным снижением систолического давления в легочной артерии в послеоперационном периоде имела снижение смертности и частоты госпитализаций. В результате чего ряд авторов предложил считать снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) положительным независимым прогностическим маркером [33].

В ряде работ было отмечено наличие положительной корреляции между снижением степени легочной гипертензии и индекса ночного апноэ центрального генеза у пациентов после имплантации СРТ- системы [34].

При изучении влияния СРТ на систолическую функцию правого желудочка установлено, что данный вид лечения не имеет немедленного эффекта на данный параметр и улучшается при длительном наблюдении (лишь в незначительной степени). Пациенты с исходно сниженной фракцией выброса правого желудочка реже отвечают на ресинхронизирующую терапию, вследствие чего оценка степени систолической дисфункции правого желудочка может играть значимую роль при отборе пациентов для имплантации данных устройств. Вероятно, может существовать зависимость исходной величины фракции выброса правого желудочка и степенью ответа пациента на СРТ (группы суперреспондеров, респондеров и нонреспондеров) [35].

Несмотря на представленные данные, работ, посвященных изучению влияния СРТ на изменение показателей гемодинамики малого круга кровообращения, недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, сердечная ресинхронизирующая терапия является современной эффективной методикой в лечении пациентов с ХСН, которая воздействует непосредственно на патогенетическую составляющую сердечной недостаточности – диссинхронию. Многие показатели сердечной диссинхронии, несмотря на их высокую научную значимость, могут представлять большой интерес и в практическом плане. Использование данных параметров может дать представление о нарушениях в сердце каждого конкретного пациента. Определение выраженности диссинхронии может помочь предугадать прогноз пациента с ХСН. Различные показатели диссинхронии описывают достаточно много функциональных свойств работы сердца и могут быть весьма информативными при оценке эффективности лечения сердечной недостаточности.

Тем не менее, в настоящее время до конца не разработаны универсальные критерии оценки различных видов

диссинхронии. Продолжается поиск наиболее оптимальных параметров при отборе пациентов для СРТ и дальнейшей клинической оценки течения ХСН. Необ-

ходимо продолжить изучение параметров диссинхронии и изменений показателей гемодинамики с целью оптимизации ведения и лечения пациентов с ХСН.

Литература

- Paul W.X. Foley, Francisco Leyva and Michael P. Frenneaux. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace* (2009) 11 (suppl 5): v58-v65.
- States Robert J.B Goldberg. Epidemiology of Decompensated Heart Failure in a Single Community in the Northeastern. *United American J. Cardiology* 2009; 104: 377-82.
- Thomas S., Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2007; 23:1-10.
- St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT et al.; for the Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
- Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596-603.
- Cheng S, Vasan RS. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation*. 2011; 124:516-9.
- Kuznetsov G.E. Clinico-morphological parallels of left ventricular remodeling in chronic heart failure. *Cardiology*. 2003;43 (12):19-22. Russian (Кузнецов Г.Е. Клинико-морфологические параллели ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2003;43 (12):19-22).
- Cazeau S, Ritter P, Bachdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1974
- Daubert JC, Ritter P, Le Breton H. et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:239-45.
- Marc Strik, MD; Sylvain Ploux, MD; Kevin Vernoooy, MD, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. Refocus on the Electrical Substrate *Circ J* 2011; 75: 1297-1304.
- Revishvili, A. Sh., Neminushij, N.M. Cardiac resynchronization therapy for treatment of chronic heart failure. *Vestnik arrhythmologii* 2007; 48: 47-57. Russian (Ревивили, А.Ш., Неминуший, Н.М. Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. *Вестник аритмологии*. Номера и рубрики ВА-Н48 от 18/09/2007, стр. 47-57).
- Indications for CRT. In: Clinical guidelines Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, pacing and arrhythmology in clinical electrophysiology studies, for catheter ablation and implantation of antiarrhythmic devices. - Moscow, 2011, pp.121-125. Russian (Показания к СРТ. В кн: Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. - Москва, 2011.с. 121-125).
- Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, et al. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail*. 2011; 4:433-40.
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1834-40.
- Marc Strik, Sylvain Ploux, Kevin Vernoooy, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. Refocus on the Electrical Substrate. *Circ J* 2011; 75: 1297-1304.
- Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*. (2009) 11 (suppl 5): v10-14.
- Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks revisited. *Circulation*. 2007;115:1154-63.
- Verbeek XA, Vernoooy K, Peschar M. et al. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 558-567.
- Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 135-141.
- Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133-1139
- Bilchick KC, Kamath S, Di Marco JP, et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in medicare patients. *Circulation* 2010; 122: 2022-2230.
- Vernoooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, et al. Cardiac resynchronization therapy restores dyssynchronopathy in canine LBBB hearts. *Eur. Heart J* 2007; 28:2148-2155.
- Ashikaga H, Coppola B, Hopfenfeld B, et al. Transmural dispersion of myofiber mechanics. Implications for electrical heterogeneity in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol* 2007; 49:909-916.
- Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J. Am. Coll. Cardiol* 1999;33:1735-1742.
- Vernoooy K, Verbeek XAAM, Peschar M, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur. Heart J* 2005; 26: 91-98
- Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *PACE* 2002;25:484-498
- Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW et al. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am. J. Physiol* 2002;282: H372-H379.
- Van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces inhomogeneous hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588-595
- Spragg DD, Akar FG, Helm RH, et al. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovasc. Res* 2005;67:77-86
- Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, et al. Mechano-electrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation* 2007;115:3145-3155.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 1539-49.
- Healey JS, Davies RA, Tang AS. Improvement of apparently fixed pulmonary hypertension with cardiac resynchronization therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 650-2.
- Shalaby A, Voigt A, El-Saed A, et al. Usefulness of pulmonary artery pressure by echocardiography to predict outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy heart failure. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 238-41.
- Yiu KH, Lee KL, Lau CP, et al. Alleviation of pulmonary hypertension by cardiac resynchronization therapy is associated with improvement in central sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31: 1522-7.
- Burri H, Domenichini G, Sunthorn H. Right ventricular systolic function and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2010; 12:389-94.

Cardiac resynchronisation therapy: selected pathophysiological aspects of dyssynchrony and hemodynamic disturbances

Kiyutina M.V.^{1,3}, Gordeev I.G.¹, Samoylenko I.V.², Samoylenko V.I.²

Management of chronic heart failure (CHF) remains one of the most important problems in modern cardiology. Despite the recent pharmacotherapy successes, substantial numbers of CHF patients remain resistant to pharmaceutical treatment. Over the last decade, a new CHF management method, based on cardiostimulation technologies, has become widely used. The implantation of three-chamber cardiac pacemakers provides an opportunity to perform cardiac resynchronisation therapy. This method targets dyssynchrony of myocardial excitation, as a pathogenetic component of CHF. This review describes the main components of dyssynchrony pathogenesis and pathophysiological mechanisms of its correction via biventricular stimulation.

Russ J Cardiol 2012, 2 (94): 79-84

Key words: Chronic heart failure, cardiac resynchronisation therapy, dyssynchrony.

N.I. Pirogov Russian Medical University, Therapy Faculty, Hospital Therapy Department No. 1¹, Moscow; City Clinical Hospital No. 4, Cardiosurgery Department², Moscow; O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15³, Moscow, Russia.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СТАТИНОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Яковенко Е. И.¹, Мамедов М. Н.²

В обзоре изложены основные современные представления об атеросклерозе. Рассмотрены основные патофизиологические механизмы развития этого патологического процесса: перекисное окисление и воспаление. Освещены механизмы влияния статинов на клиническое проявление атеросклероза за счет их основного гиполипидемического действия, плейотропных свойств и метаболических эффектов. Рассмотрено влияние статинов на углеводный обмен: инсулинорезистентность и уровень глюкозы, липидный статус (уровни триглицеридов и ХС-ЛВП), а также на мочевую кислоту, маркеры воспаления и перекисного окисления. Также подробно представлено влияние статинов на важные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний – артериальную гипертензию и ожирение.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 85–90

Ключевые слова: атеросклероз, статины, метаболические эффекты.

Поликлиника № 96 СЗАО¹, Москва; ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ², Москва, Россия.

Современные представления об атеросклерозе

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, по данным ВОЗ, являются основными причинами смерти у лиц трудоспособного возраста во всем мире. В России этот показатель в два раза выше в сравнении с таковыми в экономически развитых странах [1,2].

Атеросклероз — процесс, поражающий артерии и проявляющийся уплотнением сосудистой стенки и образованием в ней атеросклеротической бляшки. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифокальном состоянии, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. На сегодняшний день существуют две ведущие теории атерогенеза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная теория, которые, в принципе, не противоречат одна другой и во многом дополняют друг друга. Суммируя положения обеих теорий, можно говорить, что процесс атерогенеза формируется при повреждении эндотелия сосудов под действием оксидативного стресса, вызванного различными факторами, а также инфильтрацией интимы и субэндотелия артерий липидами и липопротеидами [3].

Роль перекисного окисления в формировании атеросклероза

Причины, вызывающие усиление процессов окисления различны, но наиболее важными из них являются дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО),

Яковенко Е. И.* — врач-кардиолог, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, СРБ — С-реактивный белок, КоА — ацетил-коэнзим А, ГМГ-КоА-редуктаза, гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктаза, ХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, СЖК — свободные жирные кислоты, NO — оксид азота, СД — сахарный диабет, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рукопись получена 19.02.2012

Принята к публикации 12.03.2012

гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), повышенный уровень мочевой кислоты, субклиническое воспаление. Кластер этих нарушений в настоящее время представляется как метаболический синдром (МС) [4].

Перекисное окисление наиболее атерогенных липопротеидов — ХС ЛНП приводит к активизации моноцитов, а те, в свою очередь, трансформировавшись в макрофаги, а затем в пенистые клетки, высвобождают биологически активные вещества — провоспалительные цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, что влечет за собой воспаление в эндотелии сосуда, гиперкоагуляцию и гипофибринолиз [5, 6].

Повреждение эндотелия артерии продуктами перекисного окисления липидов приводят к его дисфункции, которая проявляется нарушением процессов синтеза и высвобождения мощного эндотелий — релаксирующего фактора — оксида азота (NO). Установлено, что NO в физиологических условиях служит не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая, тем самым, сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза. В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза [1,7,8].

Воспаление

Воспаление — сложный патофизиологический процесс, в реализации которого принимают участие

большое количества агентов. Основными показателями активности воспаления являются С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины, факторы некроза опухолей и другие цитокины. Показано, что высокий уровень интерлейкина-12, интерлейкина-18 и интерферона-гамма у экспериментальных животных способствовал развитию атеросклероза, а блокада этих цитокинов приводила к регрессу его проявлений [9]. Повышенный уровень интерлейкина-6 наблюдался у пациентов с распространенным атеросклерозом. Через воспаление реализуют свое атерогенное действие все метаболические нарушения [10,11].

Статины: механизмы действия и плеотропные эффекты

Известно, что синтез общего холестерина (ХС) происходит наиболее интенсивно в гепатоцитах из ацетил-коэнзима А (КоА), реакция катализируется гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазой (ГМГ-КоА-редуктаза), которая является ключевой в превращении ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Лактоновое кольцо статинов по структуре схоже с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат — промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина, происходит компенсаторное повышение активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и соответственно — ускорение катаболизма холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Основное гиполипидемическое действие статинов заключается в снижении уровня ХС за счет снижения наиболее атерогенной его фракции — ХС-ЛНП. Но не только основным действием обусловлено положительное влияние статинов на атерогенез [10].

Статины обладают рядом, так называемых, плеотропных свойств. По мнению ученых, эти эффекты статинов реализуются, в основном, через блокаду синтеза мевалоновой кислоты. Так, статины улучшают функцию эндотелия, способствуя нормальному вазомоторному ответу коронарных и периферических артерий. Улучшение функции эндотелия при этом происходит либо опосредованно через нормализацию липидного спектра крови, либо напрямую, за счет увеличения продукции NO и усиления, благодаря последнему, сосудорасширяющих и ослабления сосудосуживающих стимулов. В экспериментах было показано положительное влияние препаратов этого класса на барьерную функцию эндотелия, что выражается в нарушении процессов миграции

макрофагов в сосудистую стенку. Также через блокаду синтеза мевалоновой кислоты статины оказывают опосредованное влияние на состояние свертывающей системы крови. Так, симвастатин снижает экспрессию моноцитами тканевого фактора и суммы фрагментов тромбина и может смещать баланс в сторону повышения фибринолитической активности. Статины также могут воздействовать на функции тромбоцитов, изменяя свойства их мембраны за счет содержания в ней ХС. Оказывая влияние на продукцию эндотелием NO, статины могут ингибировать агрегацию тромбоцитов независимо от уровня ХС. Механизмом действия статинов на перекисное окисление, как полагают, является их способность связываться с фосфолипидами, входящими в состав ХС-ЛНП, и, тем самым, снижать их способность к окислению, ингибируя, таким образом, весь каскад повреждения эндотелия [11].

Отдельного внимания заслуживает влияние статинов на маркеры воспаления. В мире проведено и проводится много работ, целью которых является изучение влияния статинов на основные маркеры воспаления и метаболизма. На сегодняшний день получено много обнадеживающих результатов по выявлению иммуноотропных и противовоспалительных эффектов статинов. В крупных эпидемиологических исследованиях хорошо документирована связь между уровнем СРБ, являющимся индикатором воспаления, и частотой сердечно-сосудистых осложнений независимо от традиционных факторов риска [12]. Наличие противовоспалительных свойств (снижение уровня маркеров воспаления) у статинов продемонстрировано в ряде крупных рандомизированных исследований — таких, как 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS. В частности, в исследовании JUPITER у пациентов с высоким уровнем СРБ и низким уровнем ХС-ЛНП терапия розувастатином 20 мг в сутки снизила показатель СРБ на 37% и риск сердечно-сосудистых осложнений — на 44%. В результате выраженного эффекта лечения статинами в сравнении с плацебо, исследование по этическим соображениям было завершено досрочно [13]. У пациентов с МС и высоким риском ССЗ также оценивалось действие статинов на маркеры воспаления и показатели окислительного стресса в многочисленных исследованиях. В работах многих авторов показан дозо-зависимый эффект статинов по снижению уровня СРБ, моноциклических цитокинов и интерлейкинов у пациентов указанной категории [14,15]. На фоне терапии статинами больных ИБС было установлено снижение уровней N-терминального мозгового натрийуретического пептида, эндотелина, СРБ, интерферона-γ и метаболитов NO [16].

На эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах человека было показано, что статины пре-

пятствуют индукции экспрессии основного комплекса гистосовместимости интерферона — γ , т.е. они подавляют активирование Т-клеток. Некоторыми исследователями установлены определенные специфические механизмы действия статинов, которые направлены на подавление воспалительной реакции в результате воздействия на транскрипционную программу индукции интерферона- γ [17]. Провоспалительные факторы — интерлейкин-6, СРБ, видимо, играют важную роль в патогенезе атеросклероза, установлена прямая корреляционная связь между ними и содержанием эндотелина, что указывает на влияние СРБ на эндотелиальную дисфункцию. По данным ряда исследований, при терапии статинами отмечается снижение уровня эндотелина и нормализация метаболитов NO [18–21].

Метаболические эффекты статинов

Под дополнительными метаболическими эффектами статинов подразумевается их влияние на следующие факторы риска: ИР, АГ, нарушение углеводного и пуринового обменов, гипертриглицеридемию, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и показатели АО.

Инсулинорезистентность и гипергликемия

ИР определяется, как нарушенный метаболический ответ на эндогенный инсулин. По мнению экспертов, ИР является начальным звеном в континууме сахарного диабета. При неправильном питании, ожирении, курении и других предрасполагающих факторах ИР сначала компенсируется гиперинсулинемией, а затем проявляется повышением уровня глюкозы. Эффекты, которые оказывает инсулин на липидный обмен и на функцию эндотелия, указаны в таблице 1.

На сегодняшний день является доказанным тот факт, что эндогенная гиперинсулинемия вносит свой вклад в развитие атеросклероза. Она стимулирует реакции, запускающие митоз, и повышает синтез ДНК в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Высокий уровень инсулина повышает активность рецепторов ЛНП и усиливает утилизацию экзогенного холестерина, тем самым, повышая синтез эндогенного холестерина. Инсулин стимулирует синтез эндотелина и ингибитора активатора плазминогена I, что сказывается на усилении тромбообразования [22].

Гипергликемия является нарушением соотношения между всасыванием глюкозы, ее синтезом и утилизацией. Многие исследователи поддерживают гипотезу о причинной связи между гипергликемией и оксидативным стрессом. В настоящее время предполагается, что гипергликемия и свободные жирные кислоты при ИР являются субстратом для активации

протеинкиназы С и рецепторов конечных продуктов гликозилирования, что ведет к вазоконстрикции, воспалению и тромбозу [23–25].

Противоречивые данные имеются по поводу влияния статинов на показатели углеводного обмена. Этой проблеме посвящено множество работ с различными выборками групп исследования (от пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, ИР до сформированного сахарного диабета). Во всех исследованиях полученные результаты говорили о несомненной пользе применения статинов за счет их основного гиполипидемического действия, они значительно снижали общий сердечно-сосудистый риск и смертность, но при этом очевидна их способность увеличивать уровень глюкозы и ИР. С приемом статинов ассоциировано увеличение возникновения новых случаев СД 2 типа. В трех крупных рандомизированных исследованиях (TNT, IDEAL, SPARCL) было показано, что у пациентов, принимавших разные дозы аторвастатина — от 10 до 80 мг/сутки — прослеживалась четкая прямая зависимость между дозой препарата и выявлением новых случаев СД 2 типа. Важными явились и те факты, что во всех трех исследованиях уровень глюкозы, масса тела, степень АГ и гипертриглицеридемия являлись значимыми предикторами новых случаев СД 2 типа. Koh K. K. et al. в своей работе получил достоверные данные, доказывающие, что через три месяца терапии при дозозависимом увеличении степени снижения уровней ХС-ЛНП и АпоВ, очевидно, повышались в той же зависимости уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина и снижалась чувствительность к инсулину [26, 27].

Эффекты статинов на уровни триглицеридов и ХС ЛВП

Согласно теории G. Reaven, гипертриглицеридемия имеет тесную связь с ИР и гиперинсулинемией. Доказано, что при длительно существующей гиперинсулинемии синтез свободных жирных кислот усиливается, что в дальнейшем приводит к увеличению концентрации триглицеридов (ТГ) и ЛОНП, из которых при участии различных ферментов происходит образование ЛНП. В то же время известно, что ЛНП доставляют холестерин в клетки, макрофаги и сосудистую стенку, а ЛВП осуществляют обратный процесс, обладая антиатерогенным действием, поэтому между уровнем ХС-ЛОНП и ХС-ЛВП имеется обратная корреляция. Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ и ЛВП, отчасти негативный компонент этого эффекта можно объяснить способностью статинов увеличивать ИР. С другой стороны, снижая уровень ЛНП и ХС, статины опосредованно повышают ЛВП и снижают уровень ТГ. Так, в целом, они способны, по разным данным, снизить уровень ТГ на 10–30% и повысить уровень ЛВП на 8–12% [3].

Таблица 1
Сосудистые эффекты инсулина

Норма	Гиперинсулинемия
Вазодилатация ↑ синтез и высвобождение NO	Снижение вазодилатации ↓ синтез и высвобождение NO
Не влияет на пролиферацию интимы	Повышает пролиферацию интимы
Снижает жесткость сосудов	Повышает жесткость сосудов

Ожирение

Ожирение является основным компонентом МС и ассоциируется с дислипидемией и повышением уровня цитокинов.

Известно, что абдоминальная жировая ткань является и гормонпродуцирующим органом — лептин, выделяемый ею, оказывает угнетающее действие на синтез инсулина. В последнее время лептин стал рассматриваться как провоспалительный цитокин из-за его структурного сходства с остальными цитокинами и рецептор-опосредованной передачи сигнала. Также было показано, что лептин стимулирует выделение воспалительных интерлейкинов и других цитокинов. Так интерлейкин-6 является медиатором в ряде эффектов ангиотензина-II — одного из основных элементов воспалительного каскада. Висцеральный жир продуцирует ингибитор активатора плазминогена, что приводит к снижению фибринолиза и, тем самым, влияет на систему свертывания крови — значимое звено атеросклероза [28, 29].

При ожирении и, соответственно, увеличении массы висцерального жира, в кровоток через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот (СЖК), которое в 20–30 раз может превышать их концентрацию при отсутствии висцерального ожирения, что объясняется

высокой липолитической активностью и сниженным антилиполитическим действием инсулина — ИР. Этот факт можно объяснить специфическими особенностями функции жировой ткани сальника и брыжейки, связанными с меньшей плотностью инсулиновых рецепторов на поверхности клеток абдоминальной жировой ткани. В результате постоянной повышенной концентрации СЖК печень, во-первых, избыточно продуцирует ЛОНП, обогащенных ТГ, основным субстратом для синтеза которых служат СЖК. Результатом этого является гипертриглицеридемия. Во-вторых, в печени индуцируется повышение продукции глюкозы, стимулируется глюконеогенез, что приводит к гипергликемии. В то же время, в результате избыточного выброса в кровоток СЖК развивается ИР в скелетных мышцах, обусловленная подавлением утилизации (окисления) глюкозы, что тоже приводит к гипергликемии. Исходя из вышесказанного и основываясь на основных и дополнительных свойствах статинов, можно заключить, что статины оказывают неоднозначное влияние на патологические процессы, происходящие при ожирении. Так, с одной стороны, увеличивая гликемию и ИР, статины способны усиливать аппетит и способствовать дальнейшему повышению веса. С другой стороны, они эффективно воздействуют на патофизиологические процессы, вызываемые ожирением: снижают уровни атерогенных липидов, повышают ЛВП, оказывают противовоспалительное и фибринолитическое действие. Результаты многочисленных исследований подтверждают несомненный перевес пользы применения статинов при ожирении над их недостатками.

Таблица 2

Дополнительные метаболические эффекты статинов и их клиническое значение

Состояние	Эффект статинов	Клиническое значение
Нарушение углеводного обмена.	↑ инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ↑ гипергликемия.	С учетом основного гиполлипидемического действия и других метаболических эффектов, оказывают положительное влияние на течение атерогенеза при нарушении углеводного обмена.
Гипертриглицеридемия, низкий уровень ЛПВП	↓ ТГ на 10-30 %, ↑ ЛВП на 8-12 %.	Нормализация липидных показателей.
Ожирение	↑ Аппетит, ↑ массы тела, ↑ инсулинорезистентность, ↓ провоспалительное действие лептина и интерлейкина-6, активируют фибринолиз, ↓ ТГ и ЛОНП, ↑ ЛВП.	В совокупности действия тормозят прогрессирование атеросклероза.
Пуриновый обмен	↓ уровень перекисного окисления липидов, ↓ уровни адгезии и агрегации тромбоцитов	Подавление патофизиологических механизмов атеросклероза.
Артериальная гипертензия	Стабилизируют эндотелиальную функцию, ↓ симпатическую активность, ↑ вазодилатацию, ↓ пролиферацию сосудов, ↑ выработку NO	↓ САД на 6-10 мм рт.ст. ↓ ДАД на 4-5 мм рт.ст.

Нарушение пуринового обмена

Нарушение пуринового обмена является одним из метаболических факторов риска развития атеросклероза. Повышенный уровень мочевой кислоты усиливает процессы перекисного окисления и образование свободных кислородных радикалов, что и способствует прогрессированию атерогенеза. Также мочевая кислота воздействует на тромбоциты, усиливая их адгезию и агрегацию [5, 30].

Гиперурикемия тесно связана с основными проявлениями МС. Так гиперурикемия может регистрироваться у 22–38% лиц с АГ, выявлена выраженная корреляция между повышенным уровнем мочевой кислоты и АО, ИР, уровнем ХС и ТГ. Нарушения пуринового обмена могут быть связаны с проявлениями МС через пентозофосфатный путь окисления глюкозы, но эти взаимосвязи еще мало изучены.

Данных о влиянии статинов непосредственно на уровень мочевой кислоты в литературе нам обнаружить не удалось. Но статины способны эффективно подавлять процессы, вызываемые гиперурикемией, такие как перекисное окисление и адгезия и агрегация тромбоцитов [30].

Артериальная гипертония и статины

По данным многочисленных исследований, у лиц с АГ, в том числе и с МС, гиперхолестеринемия наблюдалась в 76,4% случаев, также было показано, что больные гипертонией утилизируют на 40% меньше глюкозы, чем люди с нормальным артериальным давлением (АД). На основании результатов проведенных работ сформировалось четкое убеждение об ассоциации эссенциальной АГ с гиперинсулинемией. Более того, согласно мнению некоторых исследователей, АГ непосредственно связана с ИР. Из вышесказанного следует, что для применения статинов у лиц с гипертонией имеется значительный плацдарм. В литературе имеются единичные данные

о гипотензивном эффекте статинов. Abetel G. et al. показали, что флювастатин в дозе 20–40 мг/сут при монотерапии у больных с мягкой АГ снижает уровень систолического артериального давления (САД) на 10%, а диастолического артериального давления (ДАД) – на 5%. По данным Kurlinska et al., аторвастатин в дозе 80 мг/сут снижал САД на 5,7 мм рт.ст., а ДАД – на 3,9 мм рт.ст. Механизмы подобного действия статинов до конца не изучены. Однако можно предполагать, что способность статинов стабилизировать дисфункцию эндотелия сосудов может привести к улучшению эндотелий-зависимой дилатации и снижению активности нейромедиаторов, обладающих вазоконстрикторным действием. Последнее время появились сообщения, что независимый гипотензивный эффект статинов связан с их способностью подавлять симпатическую активность [31]. Также значимым является тот факт, что лечение статинами пациентов с АГ и низким сердечно-сосудистым риском, по результатам рандомизированных исследований, приводило к достоверному снижению кардиоваскулярных событий [32].

Данный эффект объясняется не только липидснижающим действием, но и способностью статинов в большой степени оказывать дополнительные метаболические эффекты [33].

Дополнительные метаболические эффекты статинов суммарно представлены в таблице 2.

Заключение

Таким образом, мета-анализ клинических исследований показал, что статины наряду с холестеринмодулирующим действием имеют дополнительные плеiotропные метаболические эффекты. Влияние статинов на метаболические показатели обеспечивает значительный вклад в профилактику и лечение атеросклероза на всех этапах его патофизиологического континуума.

Литература

1. Diagnostics and correction of infringements lipid an exchange for the purpose of preventive maintenance and atherosclerosis treatment. National clinical guidelines 2nd ed. Silicea-Polygraf, Moscow 2009, p.528. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Сборник национальных клинических рекомендаций. 2 изд, под ред. Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. Из-во «Силиция-Полиграф», М. 2009; 528 с.)
2. Oganov R.G. Demographic situation and cardiovascular diseases in Russia: ways of the decision of problems. Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6 (8):7–14. Russian (Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8): 7–14.)
3. All about cholesterol. The national report; under edition RAMN L.A. Bokerija i akademika RAMN R.G. Oganova.- Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2010. Russian (Все о холестерине. Национальный доклад; под ред. акад. РАМН Л.А. Бокерия и Р.Г. Оганова. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010).
4. Mamedov MN. Diagnostics, preventive maintenance and treatment of a diabetes and its complications (on materials XX World congress the International Federation of the Diabetes) Moscow: OOO RG «PRE100» 2010. Russian (Мамедов М.Н. Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений (по материалам XX Всемирного конгресса Международной Федерации Диабета). Москва: ООО РГ «PRE100»; 2010).
5. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Hart Disease. Current Hypertension Reports 2001; 3:184–189.
6. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. J. Lipid Res. 2009; Suppl: 376–381.
7. Ignarro IJ, Lun W. Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview J Card Surg. 2002;17 (4): 301–306.
8. Ragino J.I. et al. Key laboratory-diagnostic biomarkers of a coronary atherosclerosis. Cardiology 2011; 3 (51):42–46. Russian (Рагино Ю.И. и др. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология 2011; 3 (51): 42–46).
9. Kleemann R, Zadelar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc Res. 2008; 79 (3): 360–376.
10. Tatenkulova S.N., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. et al. Influence statins on immune mechanisms of inflammatory reaction at CHF and an ischemic etiology. Serdechnaja nedostatochnost 2009; 10, № 2 (52):107–114. Russian (Татенкулова С.Н., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2009; 10, № 2 (52):107–114).
11. Susekov A.V. Inhibitors GMK-KoA-reduktazy at secondary preventive maintenance of an atherosclerosis: 30 years later. Dislipidemia and atherosclerosis 2005; 7 (11):17–26.

- Russian (Сусеков А.В. Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя. Дислипидемии и атеросклероз. 2005; 7 (11):17–26).
12. Konstantinov V. A., Kuharchuk G. A. et al. Blood Lipids, an inflammation and an atherosclerosis – a new view on preventive maintenance in the light of results of recent clinical researches. *Heart*. 2009; 8 № 5 (49): 240–242. Russian (Константинов В.А., Кухарчук Г.А. и др. Липиды крови, воспаление и атеросклероз – новый взгляд на профилактику в свете результатов недавних клинических исследований. *Сердце*. 2009; 8 № 5 (49):240–242).
 13. Astra Zeneca: Crestor outcomes study JUPITER closes early due to unequivocal evidence of benefit [press release] March 31, 2008.
 14. Hanefeld M., Marx N., Pfutzner A. et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 23; 49 (3):290–7.
 15. Devaraj S, Chan EJ. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (11):4489–96.
 16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359 (21):2195–2207.
 17. Lee SJ, Qin H, Benveniste EN. The IFN- gamma-induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins. *Eur J Immunol*. 2008; 38 (8):2325–2336.
 18. Heeba G, Hassan MK, Khalifa M, et al. Adverse balance of nitric oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2007; 50 (4): 391–398.
 19. Singh U, Deveraj S, Jialal I. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (3): 321–5.
 20. Schwartz R, Osborne-Lawrence S, Hahner L et al. C-reactive protein downregulates endothelial NO synthase and attenuates reendothelialization in vivo in mice. *Circ Res*. 2007; 100 (10): 1452–1459.
 21. Strey CH, Young JM, Lainchbury JH, et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart*. 2006; 92 (11): 1603–1609.
 22. Arutyunov G.P, Bylova N.A., Dzidzarija M.I. A insulinrezistens syndrome and HF – an unresolved problem. *Serdchnaja nedostatochnost*. 2009; 10, 3 (53):177–182. Russian (Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Дзидзария М.И. Синдром инсулинрезистентности и ХСН – нерешенная проблема. *Сердечная недостаточность*. 2009; 10, 3 (53):177–182).
 23. Rugina M, Caras I, Jurcut R, et al. Sitemic inflammatory markers in patients with aortic sclerosis. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2007; 66 (1–2):10–16.
 24. Ferrari LA, Mancini M, Celentano A, et al. Early changes of the arterial carotid wall in hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, versus hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003; 171 (2): 303–309.
 25. Mamedov M.N, Oganov R.G. Postprandial hyperglycemia – a target for preventive maintenance of cardiovascular complications and a diabetes. Moscow: RPK «Vikas – print» 2010. Russian (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Постприандиальная гипергликемия – мишень для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета. Москва: РПК «Викас – принт»; 2010).
 26. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (14): 1535–45.
 27. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (12):1209–16.
 28. Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old question and new insights. *FEBS Lett*. 2005; 579:295–30.
 29. Scherer PE. Adiponectin: its multiple roles. *Diabetes UK, Diabetic Medicine*. 2006; 23 (4):43.
 30. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *AM J Kidney Dis*. 1999; 33:225–234.
 31. Lewandowski J, Sinski M, Bidiuk J, et al. Simvastatin reduces sympathetic activity in men with hypertension and hypercholesterolemia. *Hypertens Res*. 2010; 33 (10):1038–43.
 32. CrouseJR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297:120: 1344–1353.
 33. Messerli FH, Pinto L, Tang SS, et al. Impact of systemic hypertension on the cardiovascular benefits of statin therapy – meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (3): 319–25.

Metabolic effects of statins and clinical manifestations of atherosclerosis

Yakovenko E. I.¹, Mamedov M. N.²

Thus review presents the modern concept of atherosclerosis and its main pathophysiological mechanisms, such as lipid peroxidation and inflammation. The authors describe the underlying mechanisms of the statins' influence on clinical manifestations of atherosclerosis, which are related to lipid-lowering, pleiotropic, and metabolic effects of statins. Complex metabolic influences of statins are also discussed, including their effects on insulin resistance, glycemia, lipid profile (triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol), uric acid, and markers of inflammation and lipid peroxidation. Finally, the impact of statin

therapy on major cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension and obesity, is debated.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 85–90

Key words: Atherosclerosis, statins, metabolic effects.

Polyclinic No. 96¹, North-West Administrative District, Moscow; State Research Centre for Preventive Medicine², Moscow, Russia.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИБС И ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Павлов О. Н.

В обзоре научных публикаций рассмотрены патогенетические этапы хронического воспалительного процесса, являющегося фактором развития осложнений атеросклероза и прогрессирования ИБС. Приведены выявленные факторы атерогенного влияния инфекции *Helicobacter pylori* на течение ИБС.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 91–93

Ключевые слова: ИБС, атеросклероз, воспаление, инфекция.

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги», Ярославль, Россия.

Павлов О. Н. – к.м.н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): o.n.pavlov@mail.ru

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, TNF- α – фактор некроза опухоли- α , IL – интерлейкины, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин, sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия, Th-лимфоциты – лимфоциты хелперы, *H. pylori* – *Helicobacter pylori*, IgG – иммуноглобулины класса G, ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии.

Рукопись получена 16.03.2012

Принята к публикации: 26.03.2012

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на принимаемые усилия в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний, значительные финансовые затраты на лечение кардиологических больных, остаётся до сих пор основной причиной смертности в мире и является актуальной, далёкой от своего решения проблемой медицины [1]. Начиная с 1992 г., в Российской Федерации происходит стабильное сокращение численности населения на фоне низкой продолжительности жизни населения, основной причиной которой является высокая смертность лиц трудоспособного возраста. При этом в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении длительного времени имеет постоянную тенденцию роста [2]. Заболеваемость ишемической болезнью сердца и смертность от ИБС за период с 1995 по 2010 гг. в Российской Федерации постоянно увеличивалась и приняла угрожающий характер – ежегодно из числа умерших от всех причин почти каждый третий умер от ИБС [3].

Высокая летальность кардиологических больных наблюдается при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, объединяемых термином «острый коронарный синдром» [4]. Морфологической основой внутрисосудистых феноменов, возникающих при остром коронарном синдроме (ОКС), является разрыв атеросклеротической бляшки или нарушение целостности эндотелия с последующим образованием тромбоцитарного тромба [5]. Разрушение атеросклеротической бляшки приводит к дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла и диффузному воспалительному процессу в системном кровотоке с повышением уровней реактантов острой фазы, активацией нейтрофилов и моноцитов, выработкой цитокинов с провоспалительными и прокоагулянтными свойствами [6]. Эндотелиально – лейкоцитарное взаимодействие является важнейшим условием воспалительного процесса, который играет

определяющую роль как в формировании атеросклеротической бляшки, так и в повреждении стабильной бляшки с последующей тромботической окклюзией и развитием острого коронарного синдрома [7]. Активированные фагоцитами цитокины и провоспалительные медиаторы – С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8, 18, моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1), растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) – являются маркерами активности воспалительного процесса и независимыми предикторами нестабильного течения ИБС и развития острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и коронарной смерти [8–11]. Воспалительная реакция сосудистой стенки является патогенетическим фактором развития осложнений атеросклероза и проявлением хронического воспалительного заболевания человека [12].

В патогенезе атеросклеротического процесса наряду с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма липидов, окислительным стрессом, аутоиммунным воспалением, важную роль отводят хронической инфекции. Инфекция способствует индукции генерализованного воспаления с активацией фагоцитов и клеток эндотелия. Следствием данного процесса является синтез провоспалительных медиаторов, уровень которых достоверно повышается при обострении ИБС и свидетельствует о системном воспалении [13]. У больных ИБС независимо от изменений липидного обмена имеются нарушения иммунной системы [14], которые при прогрессировании и нестабильном течении стенокардии характеризуются увеличением продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, обусловленным активацией Th1-лимфоцитов на фоне снижения функциональной активности Th2-лимфоцитов [15].

Хронические инфекции, в том числе *Helicobacter pylori*, признаны возможной дополнительной причиной, способствующей возникновению и развитию ИБС путём инициирования воспалительного процесса и атероматозных изменений [16,17,18]. Инфекция *H. pylori*, вызывая прогрессирование болезней органов пищеварения, индуцирует нарушение функциональной активности иммунной системы, сопровождаемое повышением содержания сывороточных и тканевых цитокинов с нарушением цитокинового баланса. При этом увеличение сывороточных антител к *H. pylori* отражает степень колонизации *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка [19]. Высокая степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка связана с неблагоприятным течением ИБС, обусловленной угнетением антиоксидантной защиты в условиях активации процесса перекисного окисления липидов и роста уровня циркулирующих иммунных комплексов. [20].

Инфицирование *H. pylori* характеризуется повышением титров IgG, являющегося системным гуморальным иммунопатологическим ответом на антигенную стимуляцию и отражает интенсивность воспалительного процесса [21]. *H. pylori* вызывает изменения в иммунном статусе по провоспалительному Th1-типу, при этом в мононуклеарных клетках периферической крови у 40% пациентов обнаружены специфические фрагменты генома *H. pylori* [22]. При инфицировании *H. pylori* более высокие титры антител против *H. pylori* отмечены у больных ИБС [23], причём хроническая инфекция *H. pylori*, приобретённая в юности, увеличивает вероятность коронарной болезни сердца в течение жизни [24], а риск развития осложнений ИБС на фоне инфекции *H. pylori* возрастает в несколько раз независимо от других факторов-триггеров [25].

Атерогенное воздействие *H. pylori* обуславливается длительно существующей выработкой циркулирую-

щих медиаторов воспаления, изменением состава липидов и активированием лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием или атеросклеротическими бляшками [26,27].

Предложено считать IgG-серопозитивность к *H. pylori* проявлением ассоциации инфекции *H. pylori* и острого инфаркта миокарда, независимой от классических коронарных факторов риска [28] и свидетельством этиопатогенетической роли инфекции *H. pylori* в развитии атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний [29,30]. Серопозитивность к *H. pylori* ассоциируется с повышением уровней С-реактивного белка, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), эндотелиальной дисфункцией [31,32] и более высокой распространённостью ИБС и развитием острого инфаркта миокарда [33]. Цитотоксичные CagA штаммы *H. pylori*, характерные для язвенной болезни, рассматриваются в качестве патогенетического фактора развития атеросклероза [34] и чаще выявляются у больных ИБС [35,36]. Следует отметить, что успешное проведение эрадикационной терапии у больных ИБС понижает повышенные уровни фибриногена [37], уменьшает количество повторных острых коронарных событий [38], улучшает результаты ангиопластики [39] и достоверно снижает показатели артериального давления у пациентов с гипертензией [40]. Подтверждение потенциальной этиологической роли *H. pylori* в патогенезе ИБС способно радикально изменить возможности здравоохранения по профилактике факторов риска ИБС [41].

Таким образом, инфекция *Helicobacter pylori*, активирующая как местный, так и системный воспалительный процесс, который, в свою очередь, способен инициировать и поддерживать повреждение сосудистого эндотелия, может являться дополнительным фактором риска в развитии атеросклероза и ИБС.

Литература

- Goldberg R. J., Glatfelter K., Burbank-Schmidt E. et al. Trends in community mortality due to coronary heart disease. Am. Heart J. 2006; (151) 2: 501–07.
- Oshchepkova E. V. Death rate of the population from cardiovascular disease in the Russian Federation in 2001–2006 and ways on its decrease. Cardiology 2009; 2: 67–72. Russian (Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по её снижению. Кардиология 2009; 2: 67–72.)
- Public health services in Russia. 2011 Stat. collection Rosstat. M., 2011; 326. Russian (Здравоохранение в России. 2011 Стат. сб. Росстат. М., 2011; 326.)
- Graziansky N. A. Non-stable stenocardia – a sharp coronary syndrome without liftings of segment ST. Antithrombotic treatment. Cardiology 2000; 12: 12–25. Russian (Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST. Анти тромботическое лечение. Кардиология 2000; 12: 12–25.)
- Fuster V., Badimon L., Badimon J. J., Chesebro J. H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First of two parts). N. Engl. J. Med. 1992; 326: 242–50.
- Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation 2007; 115: 1285–95.
- Libby P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135–43.
- Sumarokov A. B., Naumov V. G., Masenko V. P. C-reactivity protein and cardiovascular pathology. M: Triada 2006; 178. Russian (Сумароков А. Б., Наумов В. Г., Масенко В. П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. М.: Изд-во "Триада" 2006; 178.)
- Amar J., Fauvel J., Drouet L. et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecular I. J. Hypertens. 2006; (24) 6: 1083–88.
- Dinarello C. A. Interleukin 1 beta and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. Am. J. Clin. Nutr. 2006; (83) 2: 447S–55S.
- Schomig K., Buch G., Stehlich B. et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133+ progenitor cells in acute myocardial infarction. Eur. Heart J. 2006; 27: 1032–37.
- Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol. Rev. 2006; 86: 515–81.
- Rebrov A. P., Voskoboj I. V. A role of inflammatory and infectious factors in atherosclerosis development. Therapeutic archive 2004; 1: 78–82. Russian (Ребров А. П., Воскобой И. В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевтический архив 2004; 1: 78–82).
- Truhina N. A., Atamanova T. Y. Effect of dislipoproteinemia on a condition of immune system and a hemostasis at IHD patients. Medical immunology 2004; (6) 3–5: 320. Russian (Трухина Н. А., Атаманова Т. Ю. Влияние дислипотеинемии на состояние

- иммунной системы и гемостаз у больных ИБС. Медицинская иммунология 2004; (6) 3–5: 320.)
15. Lutaj M. I., Gavrilenko T. I., Kornilina E. M., et al. Cytokine-producing activity of mononuclear of peripheral blood at patients with a stable and unstable stenocardia. The congress of cardiologists of the CIS countries. Materials; St.-Petersburg, 2003: 174. Russian (Лутай М.И., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М. и др. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы; Санкт-Петербург, 2003: 174.)
 16. Park M.J., Choi S. H., Kim D. et al. Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. Gut Liver 2011; 5 (3): 321–27.
 17. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nemat M. et al. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischemic heart disease. East Mediterr Health J. 2010; 16: 1039–44.
 18. Niccoli G., Franceschi F., Cosentino N. et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. Coron. Artery Dis. 2010; 21: 217–21.
 19. Lazebnik L. B., Tsaregorodtseva T. M., Parfyonov A. I. Immune system and illnesses of digestive organs. Therapeutic archive 2004; 12: 5–8. Russian (Лазебник Л.Б., Царегорощева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения. Терапевтический архив 2004; 12: 5–8.)
 20. Pavlov O. N. Helicobacteriosis and coronary heart disease: sinthropic pathogenesis. Cardiovascular therapy and prevention 2009; 3: 54–61. Russian (Павлов О.Н. Патогенез синтропии хеликобактериоза и ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 3: 54–61.)
 21. Lazebnik L. B., Tsaregorodtseva T. M., Serova T. I. et al. Antibody to *Helicobacter pylori* at illnesses of a stomach. Therapeutic archive 2006; 2: 15–19. Russian (Лазебник Л.Б., Царегорощева Т.М., Серова Т.И. и др. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка. Терапевтический архив 2006; 2: 15–19.)
 22. Neljubin V. N., Mudrov V. P. Immunopathological aspects of chronic inflammatory diseases of GI. Medical immunology 2004; (6) 3–5: 320. Russian (Нелюбин В.Н., Мудров В.П. Иммунопатологические аспекты хронических воспалительных заболеваний ЖКТ. Медицинская иммунология 2004; (6) 3–5: 320.)
 23. Chmiela M., Wisniewska M., Miszczak A. et al. Enhanced humoral response to *H.pylori* or/and *Chlamydia* spp. as a distinctive trait of patients with coronary heart disease (CHD). Gut 2002; 51 (Suppl.2): A77.
 24. Strandberg T. E., Tilvis R. S., Vuoristo M. et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular diseases in a general elderly population. Br. Med. J. 1997; 314: 1317–18.
 25. Patel P., Menall M. A. et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. Br. Med. J. 1995; 311: 711–14.
 26. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. Circulation 1998; (97) 17: 1675–79.
 27. Laurila A., Bloigu A., Nayha S. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis 1999; (142) 1: 207–10.
 28. Kinjo K., Sato H., Shiotani I., Kurotobi T. et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. Circ. J. 2002; (66) 9: 805–10.
 29. Martines Torres A., Martines Gaensly M. *Helicobacter pylori*: a new cardiovascular risk factor? Rev. Esp. Cardiol. 2002; (55) 6: 652–56.
 30. Fraser A. G., Scragg R. K., Cox B., Jackson R. T. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. Intern. Med. J. 2003; (33) 7: 267–72.
 31. Oshima T., Ozono R., Yano Y., Teragawa H. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; (45) 8: 1219–22.
 32. Cai X. J., Cai H. B., Lu D. Study on the correlation of between infection, inflammation and coronary artery disease. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2003; (24) 6: 503–507.
 33. Zhu J., Quyyumi A. A., Muhlestein J. B., Nieto F. J. et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease and frequency of acute myocardial infarction or death. Am. J. Cardiol. 2002; (89) 2: 155–58.
 34. Mayr M., Kiechl S., Mendall M. A., Willeit J. et al. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck study. Stroke 2003; (34) 3: 610–15.
 35. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nemat M. et al. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischemic heart disease. East Mediterr Health J. 2010; (16) 10:1039–44.
 36. Pellicano R., Parravicini P. P., Bigi R., Gandolfo N. et al. Infection by *Helicobacter pylori* and acute myocardial infarction. Do cytotoxic strains make a difference? New Microbiol. 2002; (25) 3: 315–21.
 37. Yusuf S. W., Mishra R. M. Effect of *Helicobacter pylori* infection on fibrinogen level in elderly patients with ischemic heart disease. Acta Cardiol. 2002; (57) 5: 317–22.
 38. Pellicano R., Oliaro E., Fagoonee S. et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. Int. Angiol. 2009; (28) 6: 469–73.
 39. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. J. Physiol. Pharmacol. 2001; 52 (1 Suppl. 1): 3–31.
 40. Migneco A., Ojetti V., Specchia L., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. Helicobacter 2003; 8: 585–89.
 41. Pellicano R., Peyre S., Astegiano M., Oliaro E. et al. Updated review (2006) on *Helicobacter pylori* as a potential target for the therapy of ischemic heart disease. Panminerva Med. 2006; 48 (4): 241–46.

Pathogenetic factors of coronary heart disease and *Helicobacter pylori* infection

Pavlov O. N.

This literature review describes pathogenetic stages of chronic inflammation, as a factor associated with the development of atherosclerosis complications and coronary heart disease (CHD) progression. The author presents the evidence confirming atherogenic effects of *Helicobacter pylori* infection on the clinical course of CHD.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 91–93

Key words: Coronary heart disease, atherosclerosis, inflammation, infection.

Yaroslavl Station Clinical Hospital, Russian Railways, Yaroslavl, Russia.

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ЗНАЧЕНИЕ АСПИРИНА

Стрижаков Л. А.

В обзоре представлены современные данные отечественных и зарубежных авторов по применению Аспирина у пациентов с сахарным диабетом. Приводится анализ многоцентровых исследований, изучавших влияние Аспирина на сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете. Рассматриваются современные рекомендации по применению Аспирина у больных сахарным диабетом.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 94–99

Ключевые слова: сахарный диабет, Аспирин, сердечно-сосудистые осложнения.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Стрижаков Л. А. – к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных заболеваний.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): strizhakov76@mail.ru

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. АГ – артериальная гипертензия.

Рукопись получена 26.03.2012

Принята к публикации 28.03.2012

Сахарный диабет продолжает оставаться значимой междисциплинарной проблемой XXI века, которая относится уже не только к эндокринологии, но и к кардиологии, поскольку существует повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с сахарным диабетом в среднем в 3 раза чаще страдают кардиоваскулярными заболеваниями по сравнению с общей популяцией. Причиной смерти больных сахарным диабетом в 75% наблюдений является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1,2], и у 20–30% больных с острым коронарным синдромом диагностируют сахарный диабет [3,4].

Сердечно-сосудистый риск при сахарном диабете тесно связан с нарушениями функций тромбоцитов и расстройствами коагуляции [5,6]. У пациентов с сахарным диабетом повышена экспрессия гликопротеидов Ib и IIb/IIIa, что приводит к повышению взаимодействия между тромбоцитами и фибрином. К другим нарушениям, влияющим на функцию тромбоцитов, относят снижение продукции эндотелием NO и простациклина, а также увеличение образования фибриногена, тромбина и фактора Виллебранда [5]. Тенденция к активации и агрегации тромбоцитов увеличивает риск тромбозов артериальных сосудов, особенно при разрыве атеросклеротической бляшки. В связи с этим, возникает необходимость назначения больным сахарным диабетом препаратов из группы антиагрегантов. Классическим представителем данной группы является ацетилсалициловая кислота (Аспирин).

Антитромботический эффект ацетилсалициловой кислоты связан с подавлением агрегации тромбоцитов за счет блокады циклооксигеназы-1 и снижения продукции тромбоксана A_2 этими клетками. Циклооксигеназа-1 примерно в 50–100 раз чувствительнее к действию ацетилсалициловой кислоты, чем циклооксигеназа-2, поэтому противовоспалительные дозы Аспирина многократно превышают

антитромботические. Увеличение его дозы выше 100 мг не приводит к дальнейшему усилению влияния препарата на тромбоциты. В малых дозах Аспирин, блокируя только циклооксигеназу-1, преимущественно снижает продукцию тромбоксана A_2 , в то время как уровень простациклина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности циклооксигеназы-2. В более высоких дозах Аспирин подавляет оба изофермента, что приводит к снижению продукции простациклина и нивелированию его благоприятных эффектов на тромбоциты. [7,8]

К настоящему времени накоплен более чем 20-летний опыт использования Аспирина у больных сахарным диабетом. Был проведен ряд многоцентровых исследований, которые доказали эффективность применения Аспирина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. Так, в исследовании PHS (Physicians' Health Study, 1989) 10,1% пациентов с сахарным диабетом, получавших плацебо, перенесли инфаркт миокарда, тогда как среди получавших Аспирин инфаркт миокарда развился только в 4% наблюдений. При этом у больных сахарным диабетом польза от приема Аспирина в целях профилактики инфаркта миокарда была больше (ОР – 0,39), чем у пациентов без диабета (ОР – 0,6) [9]. Сходные результаты были получены и в исследовании VIP (Bezafibrate Infarction Prevention), где участвовали 2368 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом и ИБС (группа 1) и 8586 пациентов с ИБС без диабета (группа 2). В конце периода наблюдения, который в среднем составил 5 лет, получены доказательства ряда преимуществ от приема Аспирина у больных сахарным диабетом. В первой группе, например, прием Аспирина позволил предотвратить 5 смертей от сердечно-сосудистых причин на каждые 100 леченых пациентов, в то время как во второй группе этот

показатель составил лишь 2,1. В целом уровень смертности в первой группе составил 10,9% по сравнению с 15,9% во второй группе. Более того, показатели общей летальности в группе с диабетом были меньше (18,4%), чем в группе пациентов без сахарного диабета (26,2%). Ацетилсалициловая кислота предотвратила смертельный исход у 7,8 из 100 пациентов с сахарным диабетом и ИБС и у 4,1 из 100 пациентов без сахарного диабета с ИБС [10] (табл. 1).

Одним из самых крупных клинических исследований, включавших исключительно пациентов с сахарным диабетом (всего 3711 больных в возрасте от 18 до 70 лет), было многоцентровое, рандомизированное исследование ETRDS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1992). У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и ретинопатией изучались терапевтические эффекты Аспирина и лазерной фотокоагуляции на риск прогрессирования осложнения ретинопатии. Исследование показало, что терапия Аспирином дала результат в виде 15%-го уменьшения относительного риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда (ОР – 0,85, 95%; доверительный интервал (ДИ) 0,73–1,00). При этом полученные данные демонстрируют, что у мужчин терапия Аспирином для профилактики инфаркта миокарда дала более выраженный эффект, чем у женщин (ОР для мужчин – 0,74, 99% ДИ 0,54–1,00, ОР для женщин – 0,91, 99% ДИ 0,65–1,28). Однако необходимо подчеркнуть, что данная разница не является статистически значимой и полученный результат может быть случайным. Стоит отметить, что доза Аспирина, использованная в ETRDS (650 мг) была выше рекомендованной в настоящее время [11] для лечения и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний. Данные, полученные в этом исследовании, также свидетельствуют о том, что применение Аспирина не увеличивает риск внутриглазного кровотечения [12]. В связи с вышесказанным, можно также привести результаты исследования DAMAD (Dipyridamole Aspirin Microangiopathy of Diabetes, 1989), показавшие, что терапия ацетилсалициловой кислотой (как монотерапия, так и в сочетании с дипиридамолом) приводила к значительно меньшей частоте развития микроаневризм в сетчатке, чем плацебо [13].

Длительные наблюдения (14 лет) показали, что регулярное использование Аспирина может предотвратить у больного диабетом ампутацию нижних конечностей. Риск ампутаций среди пациентов, у которых сахарный диабет развился в возрасте до 30 лет, уменьшается примерно на 20% [8].

Сравнительно недавно были проведены еще два крупных исследования, в которых участвовали больные с сахарным диабетом 2 типа: POPADAD

Таблица 1

Влияние Аспирина на риск летального исхода при сахарном диабете (Harpaz et al, 1998)

Причина смерти	Риск смерти (%)	
	Аспирин	Без Аспирина
<i>Пациенты с сахарным диабетом</i>	(n=1220)	(n=1148)
Заболевания сердца	10,9	15,9
Цереброваскулярные заболевания	1,2	1,9
Все причины	18,4	26,2
<i>Пациенты без сахарного диабета</i>	(n=4801)	(n=3785)
Заболевания сердца	4,8	6,9
Цереброваскулярные заболевания	0,3	0,4
Все причины	9,3	13,4

(Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes, 2008) и JPAD (Japanese Prevention of Atherosclerosis with Aspirin in Diabetes, 2008).

В исследовании POPADAD изучали, насколько лечение Аспирином и/или антиоксидантом было более эффективным, чем плацебо, в снижении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом и бессимптомными заболеваниями периферических артерий. Исследование включало 1276 пациентов старше 40 лет с сахарным диабетом 1 и 2 типа и лодыечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\leq 0,99$. В POPADAD не было выявлено статистически значимых результатов, подтверждающих эффективность Аспирина в снижении смертности от ИБС и частоты развития нефатального инфаркта миокарда. Однако данный вывод является неоднозначным, поскольку, несмотря на то, что продолжительность периода наблюдения в данном исследовании составляла в среднем 6,7 лет, отмечался достаточно высокий уровень отмены препарата: в 14% наблюдений в первый год и в 50% за 5 лет [11].

В исследовании JPAD изучались эффективность низких доз Аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Это было рандомизированное открытое исследование, в котором участвовали 2539 японских пациентов в возрасте от 30 до 85 лет с сахарным диабетом 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Пациенты были разделены на две группы: группа, которой назначался Аспирин (81–100 мг ежедневно) и группа, которой этот препарат не назначался. Наблюдение велось в течение 4,4 года. По результатам JPAD в группе, принимавшей Аспирин, было выявлено уменьшение риска развития фатальных и нефатальных осложнений ИБС, фатального и нефатального инсульта, а также заболевания периферических артерий: из 154 произошедших неблагоприятных исходов 68 (5,4%) было отмечено

но в группе, принимавшей Аспирин, и 86 (6,7%) – в группе, не принимавшей Аспирин (ОР 0,81, 95% ДИ 0,49–1,33) [14].

Существует еще несколько исследований, которые анализировали применение Аспирина в популяциях, включавших различное количество пациентов с сахарным диабетом: British Medical Doctors (BMD), Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment (HOT), Primary Prevention Project (PPP) и Women's Health Study (WHS). Три из этих исследований (PPP, WHS and HOT) включали 1,000 или более пациентов с сахарным диабетом, исследования BMD и TPT – 101 и 68 пациентов соответственно. Учитывая, что исследования специально не рандомизировали на основе наличия сахарного диабета, ретроспективный анализ результатов не обладает всеми преимуществами рандомизации и должен быть интерпретирован с осторожностью. В исследованиях BMD, TPT, а также исследование PHS, о котором уже говорилось в начале данной статьи, включались только мужчины. BMD не выявило преимуществ Аспирина для целей сокращения числа осложнений ИБС или инсульта в подгруппе пациентов с сахарным диабетом.

В исследованиях PPP и HOT участвовали пациенты как мужского, так и женского пола. Результаты данных исследований показали статистически незначимое уменьшение наблюдений ИБС среди пациентов с сахарным диабетом, принимавших Аспирин. Исследование WHS, единственное исследование, включавшее исключительно женщин, в котором назначалась самая низкая доза Аспирина (100 мг в день), показало незначительную тенденцию в сторону увеличения осложнений ИБС (ОР 1,34, 95% ДИ 0,85–2,12) но при этом выявило сокращение инсультов (ОР 0,45, 95% ДИ 0,25–0,82) [15].

Таким образом, на настоящий момент данные по применению Аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний основаны на 9 исследованиях, в 3 из которых участвовали исключительно больные сахарным диабетом и в 6 – пациенты с сахарным диабетом составляли подгруппы в рамках более крупной выборки (табл. 2). Однако ни одно из исследований не позволяет сделать однозначный вывод по поводу эффективности терапии Аспирином ввиду ограниченной статистической мощности и неопределенности результатов каждого отдельно взятого исследования. В связи с этим возникла необходимость объединить все данные по применению Аспирина у больных сахарным диабетом с помощью мета-анализа.

Впервые мета-анализ был проведен Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) в 2002 г. и включал обзор 287 рандомизированных клинических

исследований терапии Аспирином и другими антиагрегантами среди 135 000 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Относительно применения Аспирина у пациентов с сахарным диабетом по результатам проведенного мета-анализа отмечалось сокращение серьезных сосудистых событий, кроме того, представленные данные свидетельствовали об одинаковой эффективности при длительной терапии как дозы Аспирина 75–150 мг в сутки, так и более высокой дозы [16].

В 2009 году АТС пересмотрело мета-анализ 2002 года с целью синхронизировать и систематизировать все имеющиеся данные по применению Аспирина и выполнило новый мета-анализ 6 исследований по первичной профилактике и 16 исследований по вторичной профилактике Аспирином, используя имеющиеся в распоряжении исследователей индивидуальные данные их участников (всего 95 000 пациентов, из которых примерно 4000 имели диагноз сахарного диабета). В результате было выявлено снижение относительного риска сосудистых осложнений на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,94; $p=0,0001$) – прежде всего, за счет снижения частоты инфаркта миокарда на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,89). Также отмечаются факты, подтверждающие различную эффективность Аспирина в зависимости от пола пациента: выявлено уменьшение риска развития ИБС у мужчин на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,89), у женщин с такой же вероятностью (23%) снижен риск развития инсульта (ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–0,99). Эффективность терапии Аспирином в целях сокращения частоты развития сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом была такой же, как и у пациентов из общей выборки (ОР 0,88, 95% ДИ 0,67–1,15); доверительный интервал в данном случае получился более широким, ввиду небольшого количества пациентов с сахарным диабетом и небольшого общего числа развития у них сердечно-сосудистых осложнений [17,18].

Несмотря на очевидные преимущества назначения Аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, его использование в клинической практике ограничено из-за побочных эффектов. Имеются данные, подтверждающие, что существует риск кровотечений, который может повышаться даже при приеме небольших доз Аспирина. Так, риск геморрагического инсульта составляет 1 на 10 000 наблюдений в год, а желудочно-кишечного кровотечения – 3 на 10 000 наблюдений в год [11]. Результаты мета-анализа, проведенного в 2009 году, показывают, что у больных сахарным диабетом вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения более высокая, чем в общей популяции.

Таблица 2

Исследования по применению Аспирина у больных сахарным диабетом

Исследование, год	Дизайн исследования	Популяция пациентов	Доза АСК	Продолжительность терапии АСК (годы)	Только пациенты с СД	Количество пациентов с СД (% от всей совокупности)	Продолжительность СД	Основной критерий эффективности
BMD 1988	Рандомизированное, открытое	Мужчины	500 мг каждый день	5,6	Нет	101 (2)	Нет данных	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
PHS 1989	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины	325 мг через день	5	Нет	533 (2,4)	Нет данных	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
ETDRS 1992	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины и женщины с СД 1 и 2 типа	650 мг каждый день	5	Да	3711 (100)	>10 лет у более 80% участников	Смертность от всех причин
TPT 1998	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины с высоким риском ССЗ	75 мг	6,7	Нет	68 (2,6)	Нет данных	ИБС
HOT 1998	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины и женщины с гипертензией	75 мг каждый день	3,8	Нет	1501 (8)	Нет данных	Комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт
PPP 2003	Рандомизированное, открытое	Мужчины и женщины, возраст > 50, с фактором риска ССЗ ≥ 1	100 мг каждый день	3,6	Да	1031 (100)	Нет данных	Комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт
WHS 2005	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Женщины	100 мг через день	10,1	Нет	1027 (2,6)	Нет данных	Комбинированная конечная точка, включающая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от ССЗ
POPADAD 2008	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины и женщины с СД 1 или 2 типа, ЛПИ $\leq 0,99$, но без проявлений ССЗ	100 мг каждый день	6,7	Да	1276 (100)	Более 6 лет в каждой группе	Смерть от ИБС или инсульта; нефатальный инфаркт миокарда или инсульт; ампутация выше лодыжки при критической ишемии конечностей и смерть от ИБС
JPAD 2008	Рандомизированное, открытое контролируемое	Мужчины и женщины с СД 2 типа без атеросклероза в анамнезе	81 или 100 мг каждый день	4,4	Да	2539 (100)	7,3	Осложнения атеросклероза, включая фатальный или нефатальный инфаркт миокарда; фатальный или нефатальный инсульт; заболевание периферических артерий

Примечание: * для пациентов и исследователей.

Сокращения: СД – сахарный диабет; АСК – ацетилсалициловая кислота (Аспирин); ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Кроме того, данные, полученные в клинической практике (вне контекста научных исследований), также подтверждают более высокий риск кровотечения при приеме Аспирина у пациентов с сахарным диабетом, нежели у пациентов, не страдающих этим заболеванием [15]. Таким образом, побочные эффекты со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта (эрозивно-язвенные поражения) являются наиболее распространенной проблемой при лечении Аспирином.

В связи с этим возникла необходимость в создании максимально безопасной формы Аспирина, которая могла минимизировать негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт. Компания

«Bayer», в 1993 г. разработала препарат Аспирин® Кардио (Aspirin® Protect) — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в дозировке 100 мг для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Дозировка 300 мг применялась в случаях, когда необходимо безопасное применение повышенной дозы ацетилсалициловой кислоты для лечения таких состояний, как острый инфаркт миокарда, реабилитация после аортокоронарного шунтирования и др.

Считается, что препараты ацетилсалициловой кислоты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, могут быть менее гастротоксичны из-за ослабления прямого раздражающего действия кислоты на слизистую оболочку желудка. Сходный механизм уменьшения негативного действия Аспирина на желудочно-кишечный тракт предложен для обоснования использования комбинации препарата с гидроокисью магния. Однако к настоящему времени убедительные доказательства более щадящего действия на слизистую желудка получены для покрытых кишечных форм Аспирина. В небольшом эндоскопическом исследовании у бессимптомных больных, длительно принимавших обычную форму Аспирина, эрозии на слизистой желудка были отмечены в 90% наблюдений, и в 60% — при приеме препарата в виде покрытой кишечной формы [19]. При эндоскопической оценке краткосрочных эффектов обычных и покрытых кишечных форм Аспирина преимущество последней продемонстрировано в 5 исследованиях [20].

Кроме того, при сопоставлении с обычным Аспирином, прежде всего покрытые кишечные формы могут иметь преимущество за счет лучшей переносимости, которая, в итоге, может повлиять на эффективность, приводя к меньшей частоте отмены препарата. Косвенным доказательством этого предположения служат результаты масштабного проспективного эпидемиологического исследования с участием 577 немецких врачей [21]. Особенностью исследования была регистрация не только «крупных» (кровотечения), но и «малых» (изжога, составляющие синдрома диспепсии) желудочно-кишечных эффектов Аспирина (Аспирин® Кардио, «Байер Шеринг Фарма», Германия), которые определяют переносимость препарата и степень следования предписанному лечению. В исследование были включены 1156 кардиологических больных, изначально получавших покрытую кишечную форму Аспирина® Кардио и 1570 больных, у которых Аспирин в обычной форме был заменен на покрытую кишечную форму Аспирина® Кардио. В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симптомов диспепсии после замены обычного Аспирина на покрытую кишечную форму. В начале исследования среди

больных, принимавших обычный Аспирин, на изжогу жаловались 37,6% больных. В дальнейшем, в результате приема покрытой кишечной формы Аспирина® Кардио, число таких больных уменьшилось до 19,1% через 3 месяца и до 10,5% — через 2 года лечения.

В 2009 году American Diabetes Association (ADA), American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation создали экспертную комиссию для систематизации и обобщения всех имеющихся данных по применению Аспирина и созданию практических рекомендаций. В 2010 году ADA опубликовала рекомендации по назначению Аспирина, основанные на заключениях данной комиссии [22]. В соответствии с ними, применение Аспирина показано:

- для первичной профилактики всем пациентам с сахарным диабетом 1 или 2 типа, у которых отмечается высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (десятилетний риск составляет > 10%), в дозе 75–162 мг/день;
- мужчинам старше 50 и женщинам старше 60 лет с одним фактором риска или более (сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, АГ, курение, дислипидемии, альбуминурия);
- пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний, но с несколькими дополнительными факторами риска (сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, АГ, курение, дислипидемии, альбуминурия);
- в качестве вторичной профилактики пациентам с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, назначение Аспирина, принимая во внимание общие рекомендации, должно определяться индивидуально, учитывая особенности конкретного пациента с сахарным диабетом (пол, возраст, наследственность, ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания).

Заключение

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом реализуется через микро- и макрососудистые осложнения (диабетическая ангиоретинопатия, нефропатия, заболевания периферических сосудов, инфаркт миокарда, инсульт). В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным в терапии значительной части больных сахарным диабетом. Проведенные исследования демонстрируют целесообразность приема малых доз Аспирина, особенно у пациентов с сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что существенно улучшает прогноз и качество жизни у данной категории больных.

Литература

1. Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30:171–179.
2. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndroms) Registry. Circulation 2000; 102:1014–1019.
3. Norhammar A., Tenerez A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002; 359:2140–2144.
4. Bartnic M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur. Heart J 2004; 25:1880–1890.
5. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 44:1476–1485.
6. Ametov A.S., Pyanykh O.P., Chernikova N.A. Impact of antidiabetic therapy on the risk of cardiovascular diseases and their complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Therapeutic Archives 2009; 8:71–75. (Аметов А.С., Пьяных О.П., Черникова Н.А. Влияние противодиабетической терапии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив 2010; 8:71–75).
7. Karpov U.A. Acetylsalicylic acid – key position in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and events. Russ Med J 2008; 16:1554–1558. (Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота – ключевая позиция в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Русск. Мед. Журнал (РМЖ) 2008; 16:1554–1558).
8. Ostroumova O.D. Acetylsalicylic acid – the number one drug for cardiovascular diseases treatment: key therapeutic indications, clinical benefits, effective dosages and methods of tolerance improving. Russ Med J 2004; 5:275–281. (Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. Русск. Мед. Журнал (РМЖ) 2004; 5:275–281).
9. Hayashino Y., Hennekens C.H., Kurth T. Aspirin use and risk of type 2 diabetes in apparently healthy men. Am J Med. 2009; 122:374–379.
10. BIP Group. Bezafibrate Infarction Prevention. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Circulation 2000; 102:21–7.
11. Pignone M., Alberts M.J., Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. Circulation 2010; 121:2694–2701.
12. Manrique C., Lastra G., Palmer J. et al. Aspirin and Diabetes Mellitus: revisiting an old player. Ther Adv Cardiovasc Dis 2008; 2:37–42.
13. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin and dipyridole in early diabetic retinopathy: Multicentre randomised controlled clinical trial. Diabetes 1989; 38:491–498.
14. Soejima H., Morimoto T., Saito Y. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Thromb Haemost 2010; 104:1085–1088.
15. Pignone M., Williams C.D. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2010; 6:619–628.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324 (7329):71–86.
17. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. Lancet 2009; 373:1849–60.
18. Butalia S., Leung A.A., Ghali W.A. et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cardiovascular Diabetology 2011; 10:25–36.
19. Jaszewsky R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. J Clin Gastroenterol 1990; 12:10–3.
20. Dietz R., Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92:501–21.
21. Walker J., Robinson J., Stewart J., et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007; 6 (4): 519–22.
22. Standards of medical care in diabetes –2010. Diabetes Care 2010; 33:11–61.

Prevention of cardiovascular complications in diabetes mellitus: the role of aspirin

Strizhakov L. A.

The review presents modern national and international evidence on aspirin therapy in patients with diabetes mellitus. The results of multi-centre studies which investigated aspirin effects on cardiovascular complication risk among diabetic patients are analysed. The modern guidelines on aspirin therapy in diabetes mellitus are discussed.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 94–99

Key words: diabetes mellitus, aspirin, cardiovascular complications.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ НАУЧНОЙ СЕССИИ ВНОК О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ АНАЛОГАХ

Научная сессия ВНОК: «Лекарственные средства биологического происхождения и их аналоги» (13 октября 2011 года, Российский национальный конгресс кардиологов).

Председатели:

Оганов Р.Г. – акад. РАМН, президент ВНОК;

Карпов Ю.А. – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке РКНПК МЗ РФ.

Эксперты:

Руда М.Я. – д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ;

Панченко Е.П. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ;

Явелов И.С. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины МЗ РФ;

Зырянов С.К. – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также кардиологи и клинические фармакологи Москвы и других городов России.

Докладчики:

Зырянов С.К. – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии РГМУ

О проблеме идентичности биологических препаратов и их аналогов.

Панченко Е.П. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ

Парентеральные антикоагулянты биологического происхождения в кардиологии с позиции медицины доказательств.

Отмечается, что к настоящему времени в мире накоплен значительный опыт в процедуре регистрации, контроле за нежелательными явлениями, а также определению взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов и их аналогов, к числу которых относятся такие препараты, как рекомбинантный инсулин, человеческий гормон роста, интерфероны (α и β), эпоэтины (α и β), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, препараты низкомолекулярного гепарина.

Участники научной сессии ВНОК подчеркивают, что препараты биологического происхождения принципиально отличаются от лекарственных средств, действующим веществом которых являются сравнительно небольшие молекулы, полученные в результате химического синтеза. Эти отличия столь существенны, что для определения клинической взаимозаменяемости оригинального продукта биологического происхождения и его аналога недостаточно доказательства схожести их состава и отдельных показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики.

В частности, низкомолекулярный гепарин – лекарственное средство биологического происхождения, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии. Его действующим началом является смесь сильно сульфатированных мукополисахаридов различной молекулярной массы, которые распределены без какой-либо закономерности (случайным образом). Химический состав низкомолекулярного гепарина более сложен, чем состав нефракционированного гепарина, поскольку даже при сопоставимой длине молекулы особенности процесса деполимеризации неповторимо изменяют структуру полисахаридных цепей. Из-за сложности

структуры действующего вещества, особенности которой в значительной степени не охарактеризованы, создание точной копии препаратов такого рода невозможно. Поэтому при разработке аналогов речь идет о похожих по ряду свойств, но не абсолютно идентичных лекарственных средствах. Механизмы, лежащие в основе биологической активности низкомолекулярных гепаринов, также во многом остаются невыясненными. Помимо основного действия, чрезвычайно важной проблемой является обеспечение приемлемого профиля иммуногенности биологического лекарственного средства. Иммуногенность биопрепаратов определяется множеством факторов, среди которых варианты аминокислотной последовательности в химической структуре белка, варианты гликозилирования, качественный и количественный состав примесей, особенности лекарственной формы, условия ее хранения и способ применения препарата.

При современном уровне знаний нет уверенности в том, что сходство по некоторым физико-химическим свойствам и отдельным параметрам, характеризующим биологическую активность оригинального препарата низкомолекулярного гепарина и его аналога (анти-Ха и анти-Па активность в крови, их соотношение, уровень ингибитора пути тканевого фактора и другие), обеспечивает равную клиническую эффективность и безопасность. Выяснить это можно только в ходе исследований по оценке клинической эквивалентности. Соответственно, пока не появятся результаты подобных исследований, с врачебной точки зрения говорить о взаимозаменяемости оригинального препарата низкомолекулярного гепарина и его аналога преждевременно.

В 2010 году Европейское медицинское агентство (ЕМА) и Международное общество по тромбозу

и гемостазу (ISTH) сформулировали требования, которые должны выполняться для подтверждения клинической (терапевтической) взаимозаменяемости оригинального препарата низкомолекулярного гепарина и его аналога. В них, помимо углубленного доклинического изучения сопоставимости оригинального и воспроизведенного лекарственного средства, содержится предписание выполнять проспективные клинические исследования для подтверждения их сходной эффективности и безопасности с учетом современных требований, предъявляемых к организации сравнительных клинических испытаний. При этом для получения убедительной информации необходим достаточный размер выборки, принцип рандомизации с соблюдением двойного слепого метода, объективный анализ клинически важных неблагоприятных исходов, а также заранее оговоренные и хорошо обоснованные (важные для практики) статистические критерии эквивалентности. Подобные сравнительные исследования должны быть выполнены по каждому из показаний, для которых ожидается одобрение регулирующих инстанций.

Американская администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) продолжает использовать упрощенный (стандартный) подход к регистрации низкомолекулярных гепаринов.

Участники научной сессии ВНОК разделяют точку зрения Европейского агентства по оценке медицинских продуктов и Международного общества по тромбозу и гемостазу и предлагают для констатации особенностей аналогов оригинальных препаратов низкомолекулярного гепарина использовать термин «биологический аналог» или «биоаналог».

Участники научной сессии ВНОК подчеркивают, что, помимо более углубленного предварительного изучения для подтверждения взаимозаменяемости

оригинальных препаратов низкомолекулярного гепарина и их биоаналогов, необходим тщательный сбор сведений о нежелательных явлениях, возникших после начала широкого практического использования указанных лекарственных средств, что позволит обнаружить истинную частоту редких нежелательных явлений и точнее охарактеризовать безопасность новых препаратов.

С целью оптимизации обращения биологических лекарственных средств и их аналогов участники научной сессии ВНОК считают целесообразным:

1. Рекомендовать к рассмотрению включение понятия «биологическое лекарственное средство» и «биологический аналог» или «биоаналог» в «Закон об обращении лекарственных средств».

2. Предложить изменения процедуры регистрации биоаналогов низкомолекулярных гепаринов на территории РФ с обязательным представлением данных специально спланированных проспективных клинических исследований по сопоставлению эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного лекарственных средства (исследований на клиническую эквивалентность). При внесении изменений руководствоваться современными документами, разработанными Европейским медицинским агентством (EMA) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH).

3. До внесения изменений в процедуру регистрации биологических аналогов низкомолекулярных гепаринов при принятии решения об использовании лекарственных средств такого рода у конкретного больного или на организационном уровне рекомендовать учитывать полноту доказательств не только их фармакологической, но и клинической эквивалентности оригинальному препарату по каждому из предложенных показаний.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российская академия медицинских наук

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

3–5 октября 2012 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в **Российском национальном конгрессе кардиологов**, который состоится 3–5 октября 2012 года в г. Москве, в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, по адресу: пр. Вернадского, д.84, проезд до ст. метро «Юго-Западная».

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета (vnok.congress@gmail.com или по факсу +7 (812) 702–37–16) заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ОО «ВНОК»

до 1 июня 2012 г. – 1500 руб.,
с 1 июня до 1 сентября 2012 г. – 2000 руб.,
с 1 сентября 2012 г. – 2500 руб.

Всем участникам конгресса будут предоставлены именные бейджи, которые являются пропуском на научные заседания и выставку.

От оплаты организационного взноса освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и секционных заседаний, участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
ИНН 7720029912, КПП 772001001
Расчетный счет 40703810038180000435 в ДО № 01695 Московского банка ОАО «Сбербанк России» г. Москва
БИК 044525225, к/с 30101810400000000225,
ИНН 7720029912, КПП 772001001

Назначение платежа: оргвзнос за участие Ф. И. О. в конгрессе кардиологов 2012; в т. НДС 18%.

Тезисы

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 01 июня 2012 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате.doc на электронный адрес: vnok.tezis@gmail.com. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИИМосква1, ТезисыИвановИИИМосква2**).

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами необходимо при-
слать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу или по почте, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОН-
НОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва
(точку не ставить)

Публикация тезисов осуществляется бесплатно.
Материалы конгресса (тезисы) будут напечатаны в специальном выпуске Российского кардиологического журнала.

Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет (vnok.konkurs@gmail.com) необходимо направить **до 01 июня 2012 г.**, с пометкой «На конкурс» следующие **документы:**

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в сборник тезисов докладов),
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),
- направление от учреждения (скан),
- рекомендация научного руководителя (скан).

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.scardio.ru **после 20 июля 2012 г.**

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Для получения бланка заявки на участие в выставке, в научной программе, на размещение рекламы в официальных материалах конгресса отправьте запрос на электронный адрес: vnok.exhibition@gmail.com

Гостиница

Проживание иногородних участников планируется в гостиничном комплексе Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (пр. Вернадского, д. 84).

По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться в ООО «Агентство делового образования» e-mail: info@adobr.ru, info@tags-hotel.ru, тел.+7 (495) 796—91—02, факс: +7 (495) 436—99—53

В заявке необходимо указать

- название конгресса
- Ф.И.О. проживающего
- тип номера
- даты проживания (указать время выезда)
- способ оплаты (наличный или безналичный)
- при безналичной оплате прислать название и реквизиты компании, которая будет оплачивать проживание
- контактную информацию проживающего (телефон, e-mail).

Корпус 2 (РАГС)

1. Одноместный однокомнатный стандартный номер – 2750 руб/сут.
2. Одноместный однокомнатный улучшенный номер – 2950 руб/сут.
3. Одноместный однокомнатный повышенной комфортности номер – 3550 руб/сут.

4. Двухместный однокомнатный стандартный номер (место) – 1750 руб./сут.
 5. Двухместный однокомнатный повышенной комфортности номер (место) – 2050 руб/сут.
 6. Полулюкс (двухкомнатный) – 5850 руб/сут.
 7. Люкс (двухкомнатный) – 6000 руб/сут.
- Завтрак включен в стоимость номера.

Оргкомитет конгресса

ОО «ВНОК»

Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская,
д. 57, корп. 1, к.120.
Тел./факс: +7 (499) 128–8306;
Моб. тел.: +7 (926) 461–5580
Юсупова Миляуша Мунировна
(Исполнительный директор ОО «ВНОК»)
E-mail: vnok.info@gmail.com, [http:// www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова»

Управление внешних связей и развития
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс: + 7 (812) 702–3716, тел.: +7 (812) 702–3717
E-mail: vnok.congress@gmail.com,
[http://: www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

Российский кардиологический журнал

E-mail: cardiojournal@yandex.ru, [http://: www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)
Подписной каталог “Роспечать”: 79210 – для индивидуальных подписчиков,
81196 – для предприятий и организаций.
Объединенный каталог “Пресса России”: 42432 – для индивидуальных подписчиков,
42523 – для предприятий и организаций.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российский национальный конгресс кардиологов

Москва, 3–5 октября 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон _____	служебный с кодом города _____
	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____	, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждаются ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет	
Тип номера: _____	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в адрес Оргкомитета (vnok.congress@gmail.com или по факсу +7 (812) 702–37–16), а также подтверждение оплаты организационного взноса.