РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (98) 2012
издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год
Установочный тираж – 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в следующие индексы цитирования (импакт-фактор):
- *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
- *Journal Citation Reports/Science Edition*,
- *Российский индекс научного цитирования*

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

Архив номеров: *www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru*

Правила публикации авторских материалов: *www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru*

Информация о подписке: *www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru/6603.htm*
Каталог «Роспечать»:
79210 – для индивидуальных подписчиков,
81196 – для предприятий и организаций
Объединенный каталог «Пресса России»:
42432 – для индивидуальных подписчиков,
42433 – для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: *www.periodicals.ru*

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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

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

Ответственный переводчик Вихирева О. В.

Дизайн, верстка Нежинский Ю. В.

© Российский кардиологический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР *Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Атьков О. Ю. (Москва)
Алекян Б. Г. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревишвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР *Некрасова Л. И.*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ *Таратухин Е. О.*

ШЕФ-РЕДАКТОР *Родионова Ю. В.*

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР *Рыжова Е. В.*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Нетбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маргус Вийгимаа (Эстония)

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

Издательство:
ООО «Силицея-Полиграф»
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal
Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity – 6 issues per year
Circulation – 7000 copies

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

Journal is included in citation indexes (impact-factor):
- *Science Citation Index Expanded (SciSearch®),*
- *Journal Citation Reports/Science Edition,*
- *Russian Citation Index (SCIENCE INDEX)*

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

Archive: *www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru*

Instructions for authors: *www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru*

Subscription: *www.roscardio.ru/en/subscription.ru*
Catalog ROSPECHAT:
79210 – Personal, 81196 – Corporate
Catalog PRESSA ROSSII:
42432 – Personal, 42433 – Corporate
Catalog MK-Periodica:
To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: *www.periodicals.ru*

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

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

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

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

Senior translator Vikhireva Olga

Design, desktop publishing Nezhinskiy Yuliy

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 6 (98) 2012

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF
Shljahto E. V. (St-Petersburg)

ASSOCIATE EDITORS
Alekjan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Rjazan)

SENIOR EDITOR
Nekrasova L. I.

EXECUTIVE SECRETARY
Taratukhin E. O.

MANAGING EDITORS
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD
Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshkevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Netbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskyi S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shugushev Kh. Kh. (Nalchik)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD
Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazahstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Гордеев И. Г., Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.
Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд — 5

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины — 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю., Мартынова Е. А., Демкина А. И., Орлов П. С., Максимов В. Н., Воевода М. И.
Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9p21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда — 14

Баирова Т. А., Долгих В. В., Колесникова Л. И., Мункоева Д. М.
Ген аполипопротеина А1 и его роль в развитии дислипидемии у пациентов разных этнических групп с эссенциальной артериальной гипертензией — 19

Прокофьева Е. Б., Автандилов А. Г.
Изменение эндотелиальной функции у женщин с артериальной гипертензией в до- и постменопаузальном периоде — 24

Петросов С. Л.
Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертонией и нарушением жирового обмена в возрастном аспекте — 29

Аракелян М. С., Потешкина Н. Г., Могутова П. А.
Корригируемые и некорригируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией — 34

Стаценко М. Е., Болотов Д. В.
Особенности функционального состояния сердца, почек и кардиоренальных взаимоотношений у больных после хирургической реваскуляризации миокарда — 39

Батюшин М. М., Левицкая Е. С., Терентьев В. П., Сависько А. А., Дюжиков А. А., Куликовских Я. В.
Почечные и коронарные предикторы прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда — 45

Загидуллин Б. И., Нагаев И. А., Загидуллин Н. Ш., Загидуллин Ш. З.
Нейросетевая модель диагностики инфаркта миокарда — 51

Родичева О. А., Левашов С. Ю., Волкова Э. Г.
Липидный спектр и фосфорно-кальциевый гомеостаз у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с аортальным стенозом — 55

EDITORIAL

Gordeev I. G., Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.
Sleep apnoea syndrome and cardiovascular disease: a modern view — 5

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news — 13

ORIGINAL ARTICLES

Shesternya P. A., Shulman V. A., Nikulina S. Yu., Martynova E. A., Demkina A. I., Orlov P. S., Maksimov V. N., Voevoda M. I.
Predictive role of chromosome 9p21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction — 14

Bairova T. A., Dolgikh V. V., Kolesnikova L. I., Munkoeva D. M.
Apolipoprotein A1 gene and its role in dyslipidemia development across ethnic groups of patients with essential arterial hypertension — 19

Prokofyeva E. B., Avtandilov A. G.
Endothelial function changes in pre- and post-menopausal women with arterial hypertension — 24

Petrosov S. L.
Age and arterial structure and function in men with arterial hypertension and lipid metabolism disturbances — 29

Arakelyan M. S., Poteshkina N. G., Mogutova P. A.
Modifiable and non-modifiable risk factors in predicting the recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension — 34

Statsenko M. E., Bolotov D. V.
Functional status of heart and kidneys and cardio-renal interactions in patients after coronary revascularisation intervention — 39

Batyushin M. M., Levitskaya E. S., Terentyev V. P., Savis'ko A. A., Dyuzhikov A. A., Kulikovskikh Ya. V.
Renal and coronary predictors of post-myocardial revascularisation prognosis in patients with coronary heart disease — 45

Zagidullin B. I., Nagaev I. A., Zagidullin N.Sh., Zagidullin Sh. Z.
Neural network model for diagnosing myocardial infarction — 51

Rodicheva O. A., Levashov S. Yu., Volkova E. G.
Lipid profile and calcium and phosphate metabolism in patients with coronary heart disease and aortic stenosis — 55

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И.
Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином — 60

Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. С., Посненкова О. М., Шварц В. А., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П.
Коррекция вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией на основе комбинированной терапии атенололом и амлодипином — 66

Алимова Э. Э., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.
Оценка метаболических эффектов комбинаций антигипертензивных препаратов — 72

Тарловская Е. И., Мальчикова С. В.
Сравнительный анализ «общей стоимости болезни» пациентов с артериальной гипертензией в рамках открытой многоцентровой обсервационной программы «ПРОРЫВ» — 78

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Потешкина Н. Г.
Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень. Часть III — 84

Березовская Г. А., Ганюков В. И., Карпенко М. А.
Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры — 91

ЮБИЛЕИ

Аронов Давид Меерович — 96

Оганов Рафаэль Гегамович — 96

Фатенков Вениамин Николаевич — 97

Говорин Анатолий Васильевич — 99

ИНФОРМАЦИЯ

X Российская научная конференция с международным участием “Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии” — 12

Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» — 83

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2012 году — 100

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Surovtseva M. V., Koziolova N. A., Chernyavina A. I.
Dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in ivabradine-treated patients with chronic heart failure — 60

Kiselev A. R., Gridnev V. I., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Shvartz V. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Bezruchko B. P.
Combination therapy with atenolol and amlodipine and correction of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with arterial hypertension — 66

Alimova E. E., Leonova M. V., Belousov Yu. B.
Metabolic effects of various antihypertensive drug combinations — 72

Tarlovskaya E. I., Mal’chikova S. V.
Comparative analysis of total disease costs in patients with arterial hypertension: the results of the open, multi-centre observational programme “PRORYV” — 78

LITERATURE REVIEW

Poteshkina N. G.
Salt consumption. Cardiovascular system as a target organ. Part III — 84

Berezovskaya G. A., Ganyukov V. I., Karpenko M. A.
Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers — 91

JUBILEES

David M. Aronov — 96

Rafael G. Oganov — 96

Veniamin N. Fatenkov — 97

Anatoly V. Govorin — 99

INFORMATION

X Russian Research Conference with international participation “Rehabilitation and Secondary Prevention in Cardiology” — 12

Jubilee All-Russian Conference “Noncommunicable Disease and Population Health in Russia” — 83

Russian Journal of Cardiology: contents for 2012 — 100

СИНДРОМ АПНОЭ ВО СНЕ И КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Гордеев И. Г., Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

Обзор посвящён современным данным исследований взаимосвязи синдрома апноэ во время сна и поражений сердечно-сосудистой системы. Рассматриваются различные аспекты данной проблемы, в том числе новые, недавно открытые, механизмы связи апноэ во сне с развитием атеросклероза, ИБС, нарушений ритма сердца. Особое внимание уделено влиянию данного патологического состояния на качество жизни.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 5-12

Ключевые слова: апноэ, гипопноэ, атеросклероз, нарушения ритма, сердечная недостаточность, качество жизни.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии № 1, Москва, Россия.

Гордеев И. Г. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, Шайдюк О. Ю. – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Таратухин Е. О.* – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1.

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

ВРС – вариабельность ритма сердца, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, PAP – положительное давление в дыхательных путях (positive airway pressure), САС – синдром апноэ во сне, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.10.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространённость ИБС в Российской Федерации достигает 13,5% в среднем в популяции. Среди мужчин она выше, чем среди женщин: 14,3% и 13,0%, соответственно, и увеличивается с возрастом, составляя до 50% среди населения старше 70 лет [1]. По данным ВОЗ, смертность от сердечно-сосудистой патологии в 2008 году составила 30% (17,3 млн чел.) от общей смертности, из которых 7,3 млн чел. (42%) умерли от ИБС, 6,2 млн чел. (36%) – от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания прочно стоят на первом месте среди всех причин смертности. По печальному прогнозу ВОЗ, к 2030 году в мире от сердечно-сосудистой патологии ежегодно будут умирать до 23,6 млн человек [2, 3].

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) синдром апноэ во сне (САС) относится к разделу эпизодических и пароксизмальных расстройств (G.47.3). Он входит в ряд других расстройств дыхания во время сна, включая детские болезни и неврологические заболевания. САС – периодически возникающее снижение воздушного дыхательного потока до полной его остановки, связанное со сном и приводящее к той или иной степени гипоксемии и гиперкапнии. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) выражает количество таких эпизодов в течение часа [4]. При описании данного состояния применяются следующие термины: апноэ – прекращение (снижение до 10% и ниже) дыхания, гипопноэ – снижение дыхательного потока до 11–30% исходного, ИАГ – количество эпизодов апноэ и гипопноэ в час, десатурация – снижение SpO_2 крови более чем на 4%, индекс десатураций – количество таких эпизодов в час.

Двумя принципиально различными вариантами САС являются обструктивный и центральный. В первом случае происходит спадение стенок верхних дыхательных путей в результате расслабления мышц, окружающих гортань и глотку в период глубокого сна. Это приводит к сужению и полному перекрытию отверстия дыхательных путей, в результате чего возникает период апноэ. В течение подобного эпизода не прекращаются инспираторные усилия дыхательных мышц, приводя к повышению давления в полости грудной клетки. Кроме того, развиваются гипоксемия и гиперкапния, которые, поскольку эпизод апноэ может длиться несколько минут, способны достигать критических значений. Восстановление дыхания происходит благодаря микропробуждению и повышению тонуса мышц, окружающих верхние дыхательные пути [5, 6].

Эпизод центрального апноэ связан с изменением работы дыхательного центра – снижением его чувствительности к углекислому газу. Эпизоды апноэ и восстановления дыхания приводят к стереотипу дыхания Чейна-Стокса. Во время эпизода гипервентиляции восстанавливается нормоксемия и развивается относительная гипокапния, вызывающая остановку дыхания. Далее вновь возникающая гиперкапния приводит к восстановлению дыхания [7, 8].

Распространённость САС в общей популяции высока и не уменьшается. Если по данным 2002 года до 17–24% мужчин и до 9–28% женщин в популяции страдали САС той или иной степени выраженности, в 2011 году приводятся данные о 35,6% пациентов с признаками данного синдрома среди всех, обратившихся за медицинской помощью в приёмное отделение [9]. По другим данным, хотя бы умеренно выраженное апноэ во сне встречается у каждого пятого жителя США, а среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями – у каждого второго [10, 11]. В частности, Kasai T. отмечает преобладание САС среди больных с застойной сердечной недостаточно-

стью [12]. САС признаётся одним из самых главных факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [13].

Loke et al., по результатам мета-анализа 11 исследований с общим числом участников 17220, сообщают о сильной корреляции между тяжестью САС и развитием ИБС (соотношение рисков 1,92–2,09 при $p<0,05$). Применённый регрессионный анализ также указал на независимую связь развития ОНМК с увеличением ИАГ [14].

В исследовании Berger et al. среди контингента профессиональных водителей (19371) по результатам скрининга САС, 5908 (30%) имели высокий риск развития этого синдрома и среди них, по результатам полисомнографии, ИАГ >5 в час был у 80%, а более 10 в час – у 21%, что свидетельствовало об очень высокой распространённости и низком уровне выявляемости у данной категории пациентов [15]. В другом исследовании, среди 745 железнодорожных рабочих, у 261 (35%) был обнаружен САС. Лица с наличием этого синдрома в среднем были старше, имели более высокий индекс массы тела и работали дольше, чем лица без оного [19]. Ohayon et al. сообщается, что среди 19136 исследованных американцев у 1% было как минимум два эпизода сомнамбулизма в месяц, а у 29,2% – такие эпизоды были хотя бы раз в жизни; авторами подчёркивается связь этого состояния с САС: соотношение рисков 3,9 [17]. Связь инсомнии и САС подчёркивают и Bjoernsdottir et al. Среди 1586 исследованных исландцев трудности с засыпанием и утренним пробуждением были достоверно и в два раза чаще у лиц с САС, чем без оного [18]. A Brion et al. указывают на взаимосвязь САС и нарушений пищевого поведения, наряду с развитием сомнамбулизма [19].

Одним из ключевых симптомов САС является дневная сонливость, которая может возникнуть в нехарактерных ситуациях: за рулём, при беседе, при просмотре телепрограмм. Среди других симптомов: забывчивость, неспособность к концентрации внимания, быстрая умственная утомляемость, снижение настроения и депрессия. Jacobsen et al. в исследовании 1126 взрослых пациентов показано, что среди лиц с высокой степенью дневной сонливости (оценка по шкале Эпворта более 13) достоверно чаще встречались и имели большую продолжительность эпизоды апноэ во сне и эпизоды десатурации кислорода крови более чем на 3% [20]. О нейрокогнитивной недостаточности в связи с САС сообщают и Lal et al. [22]. Tegelberg et al. отмечают, что до 80% лиц, получивших лечение САС методом положительного давления в воздухоносных путях (РАР), отметили значительный прирост трудоспособности, когнитивных и мнестических возможностей, улучшение настроения. Это же отметили независимо и их партнёры. У 55% пациентов пропала необходимость в дневном сне, а также уменьшилась частота или исчезла необходимость ночного мочеиспускания [21]. Наибольшая роль дневной сонливости в ухудшении качества жизни пациентов с САС отмечается Bulcun et al. (2012). В исследовании 129 пациентов показано, что наибольшей силы отрицательная корреляция была между оценкой качества жизни по шкале SF-36 и показателем дневной сонливости в сочетании с оценкой по шкале Эпворта. В отличие от самого САС, оценка качества жизни не зависела от индекса массы тела, возраста и пола пациентов [23]. Этими же авторами подчёркивается, что для больных с САС более характерны ипохондрия и психопатические девиации личности [24].

Zias et al. подчёркивается недооценка САС в развитии эректильной дисфункции [26]. Martin et al. в исследовании 1195 пациентов с эректильной дисфункцией обозначают сон-связанные расстройства дыхания одной из основных причин этого заболевания [27]. Ferre et al. сообщают о более чем тридцати случаях приапизма, непосредственно связанных с САС [25]. В отличие от изменений, выявленных среди мужчин, у женщин нарушение сексуальной функции не имело чёткой связи с выраженностью САС и, скорее, было связано с возможной психофармакотерапией, применяемой при расстройствах сна, памяти или настроения [28].

В крупном национальном исследовании в США, проведённом в 2005–2008 гг. у 9714 взрослых была обнаружена сильная взаимосвязь между большим депрессивным расстройством и нарушением дыхания во время сна. Среди мужчин установленный диагноз САС имело 6%, у 7,1% их партнёры чаще 5 раз в неделю отмечали остановки дыхания во сне, а у 37,2% чаще 5 раз в неделю описывались эпизоды храпа. Среди женщин значения были 3,1%, 4,3% и 22,4% соответственно. Соотношение рисков заболевания большим депрессивным расстройством было 2,4 ($p<0,05$) для мужчин и 5,2 ($p<0,05$) для женщин по сравнению с лицами, не отмечавшими тех или иных расстройств дыхания во сне [29].

Нарушения ритма сердца и изменение вариабельности синусового ритма (ВРС) – одна из основных проблем, сопровождающих САС [68, 69]. Ludka et al. указывают на взаимосвязь этого синдрома с развитием мерцательной аритмии и внезапной сердечной смерти [30].

Существенное влияние на ухудшение ВРС периодических остановок дыхания во сне и сопровождающих их изменений гемодинамики отмечается многими авторами. Они могут сопровождаться клинически выраженной инсомнией и изменениями продолжительности сна (Johansson et al.), а также влиять и на дневную ВРС, не связанную с ваготонией во сне (Balachandran et al.), [31, 32]. Gapelyuk et al. выявлена зависимость изменений ВРС от стадии сна.

В фазу медленно – волнового сна у страдающих САС пациентов с артериальной гипертензией значительно снижена чувствительность барорецепторов артерий, что косвенно проявлялось и в снижении ВРС. Терапия РАР частично устраняла данные изменения [33]. О подобной связи ВРС, САС и артериальной гипертензии сообщают и Gresova et al. [34].

Лечение РАР положительно влияет на ВРС, как и улучшение проходимости верхних дыхательных путей при помощи их хирургической коррекции [35, 36]. Следует отметить обнаруженное влияние силденафила на САС и связанные с ним изменения ВРС. В плацебо-контролируемых исследованиях мужчин среднего возраста с тяжёлым САС показано, что приём 50 мг силденафила перед сном ведёт к увеличению ИАГ, ухудшению структуры сна и соотношения фаз быстрого и медленного сна, снижению ВРС [37, 38]. Тем не менее, Li et al. считают, что приём силденафила был более эффективен в коррекции эректильной дисфункции, чем метод РАР, у мужчин с тяжёлым САС [39].

Повышенная дисперсия интервала QT на ЭКГ отмечена Voigt et al. В исследовании 199 пациентов с установленным САС и 98 – без оного, выявлено, что при наличии САС без морфологических изменений миокарда повышено соотношение дисперсии QT к дисперсии корригированного QT ($QT_d/QT_{c\,(d)}$), что может являться патогенетическим фактором внезапной смерти [40]. Kilicasian et al. сообщают об изменении волны Т на ЭКГ при тяжёлом и средней тяжести САС. Ими исследовано 72 пациента, которым в рамках полисомнографии с дополнительной оценкой соотношений конечной части волны Т (Tp-e) и интервалов QT и QTc. Показано, что при средне- и тяжёлом САС происходит увеличение длительности QT за счёт удлинения Tp-e. Имеется положительная корреляция этих изменений с ИАГ, что свидетельствует и о повышенном риске фатальных желудочковых нарушений ритма в подобных ситуациях [41, 42]. В исследовании Rossi et al. (2012) изучались изменения деполяризации миокарда и нарушения ритма в связи с САС, в том числе, на фоне терапии РАР. Выявлена средней силы положительная корреляция между ИАГ и длиной QTc ($r=0,6$, $p<0,05$), ИАГ и $TpTe_c$ ($r=0,45$, $p<0,05$). Применение РАР сокращает данные интервалы, а отмена РАР вновь приводит к их удлинению [43]. Об укорочении интервалов RR и QT, удлинении PR в момент микропробуждения сообщается Smith et al. (2009), [44]. В исследовании Cicek et al. (2011) тяжесть САС и величина ИАГ положительно коррелировали со средней ЧСС во время сна, с дисперсией волны Р и с длиной QT_c [45].

Как мерцательная аритмия, так и желудочковая экстрасистолия, возможны и у пациентов с морфологически неизменённым миокардом, с нормальной фракцией выброса ЛЖ и сохранённой диастолической функцией [46].

Помимо тахиаритмий, САС приводит и к развитию брадиаритмий [47-49]. Baranchuk et al. сообщают об обнаруженной ими межпредсердной блокаде у пациента с САС, а Holty et al. показывают данные связанных с REM-фазой сна брадиаритмий [50, 51]. Подобные же данные демонстрируются и другими авторами [52, 53]. Serafini et al. даже обсуждается возможность рассматривать обнаружение брадиаритмий в фазу быстрого REM-сна как достаточного показания для установки пейсмекера [54].

Более чем у половины пациентов с САС, не имеющих какого-либо диагноза заболевания сердца, выявлено нарушение сократимости межжелудочковой перегородки. Эта связь была сильной и независимой от наличия сахарного диабета и наличия концентрического типа геометрии ЛЖ [55]. Usui et al. сообщают о взаимосвязи диастолической дисфункции и гипертрофии ЛЖ с САС. Исследование проведено у 660 пациентов с установленным диагнозом САС. Выявлено, что величина ИАГ прямо обратно коррелирует с отношением E/A и прямо – с толщиной стенки ЛЖ. Наличие метаболического синдрома усугубляло связь [56]. Также описано влияние САС в общем на глобальную сократительную функцию ЛЖ. Среди пациентов с ИАГ>30 в час индекс глобальной сократимости был достоверно выше, чем в контрольной группе (0,64 и 0,49 соответственно; $p<0,05$). Разница не была достоверной между группами с высоким ИАГ и средним (5–30 в час), между средним ИАГ и группой контроля; она не зависела от наличия сопутствующего сахарного диабета, ожирения, а также пола, возраста, ЧСС и АД [57]. Moro et al. сообщали как об увеличении индекса глобальной сократимости, так и об увеличении средней массы левого желудочка у пациентов с тяжёлым САС. Авторы подчёркивают бессимптомную патологию сердца, длительно протекающую скрыто у больных с САС [58]. Гипертрофия ЛЖ, а также сниженная систолическая его функция в связи с тяжёлым САС выявлены и в других исследованиях; сообщается и о повышении плазменного BNP у таких пациентов [59, 60].

Steiner et al. показано, что САС повышает риск рестеноза коронарной артерии после чрескожного вмешательства; в случае применения терапии РАР такой эффект в значительной степени уменьшается [61]. Meng et al. также показано, что выраженный САС связан с менее благоприятным течением чрескожных вмешательств на коронарных артериях с повышенной свёртываемостью крови, высоким уровнем маркёров воспаления в крови [62]. Наличием тяжёлого САС Szymanski et al. объясняют развитие тромбоза стента у пациента 45 лет, поступившего в клинику с острым ИМ вскоре после процедуры стентирования [63].

Ozeke et al. обнаружено, что наличие САС препятствует восстановлению нормального кровотока после чрескожных вмешательств на коронарных артериях в острых ситуациях. В ретроспективном исследовании показано, что среди пациентов, которым ранее была выполнена полисомнография, и которые впоследствии были госпитализированы с диагнозом острого коронарного синдрома, имели худшие показатели кровотока в коронарном русле по данным ангиографии, чем пациенты, не страдавшие САС [64].

Взаимосвязь САС и сердечной недостаточности (ХСН) разнопланова и сложна. С одной стороны, как обструктивное, так и центральное апноэ являются факторами, усугубляющими течение ХСН, с другой – сама ХСН провоцирует развитие центрального ночного апноэ и усугубляет степень обструкции при соответствующем типе САС [65-67].

Центральное ночное апноэ является независимым предиктором более высокой частоты повторных госпитализаций пациентов с ХСН [68]. Когнитивная функция пациентов достоверно сильнее страдает при ХСН в случае наличия САС [69].

Одним из основных факторов взаимосвязи ХСН и САС часто рассматривается перераспределение жидкости в период ночного сна при горизонтальном положении тела [70–72]. Тем не менее, Kasai et al. не выявлено такой связи в исследовании 65 пациентов с ХСН, которым проводилось измерение окружности шеи в вертикальном положении и после ночного сна в сочетании с полисомнографией. О важной роли положения тела в проявлениях САС сообщает и Ozeke et al. [73]. Предполагаемая роль дисбаланса концентрации CO_2 как патогенетического фактора центрального ночного апноэ привела к созданию концепции лечения САС при ХСН методом ингаляции CO_2 [74]. Более эффективным для лечения этой комбинации состояний считается метод адаптивной серво-вентиляции, показавший значительное улучшение самочувствия пациентов, повышение толерантности к физической нагрузке, качества жизни, а также улучшение сократимости миокарда [75]. Подобные результаты демонстрирует и традиционный РАР метод [76]. A Campbell et al. подчёркивают преимущества данных методов перед оксигенотерапией пациентов с сердечной недостаточностью [77].

Сочетание САС и ХСН, безусловно, способствует развитию нарушений ритма сердца. Определённую роль в этой взаимосвязи играет дыхательный алкалоз, развивающийся во время эпизодов гипервентиляции. Сопутствующее курение усугубляет эту взаимосвязь [78]. Неблагоприятную роль играет локальный стаз крови в микроциркуляторном русле, приводящий к микроочаговой ишемии и гипоксии [79].

Kasai et al. выявлено, что избыточное потребление натрия при ХСН усугубляет течение САС. Это, главным образом, объясняется тенденцией к задержке жидкости в подобной ситуации [81].

Применение основных средств для лечения ХСН, ингибиторов АПФ и бета-блокаторов влияет на выраженность САС. Однако связано ли это непосредственно с действием препаратов или опосредованно – через улучшение течения сердечной недостаточности – ещё предстоит выяснить [80].

Существует взаимосвязь между САС и атерогенезом: проатерогенным фенотипом липидного профиля (Luyster et al.). Показано, что САС независимо ассоциирован с увеличением ЛНП субкласса В у лиц с нормальной массой тела и с нормальной окружностью талии. Это может служить фактором риска развития атеросклероза даже при отсутствии ожирения [82].

САС оказывает в целом неблагоприятное влияние на метаболический профиль. Togeiro et al. в популяционном исследовании установлено, что с увеличением ИАГ растёт инсулинорезистентность, уровень глюкозы крови натощак, уровень HOMA-IR и триглицеридов. Отчасти это объясняется тем, что лица с высоким ИАГ обычно имеют более высокий индекс массы тела, однако регрессионным анализом связь найденных метаболических сдвигов показана для десатурации кислорода вне зависимости от массы тела и степени ожирения [83].

Okur et al. указывают, что как пациенты с САС, так и больные ХОБЛ, имеют повышенный уровень перекисного окисления липидов и сниженную активность параоксоназы [84]. При наличии САС снижается уровень белка, связывающего жирные кислоты, что может способствовать изменениям липидного профиля крови и, в дальнейшем, прогрессированию атеросклероза, а также нарушает обмен глюкозы. Применение РАР-лечения в исследовании Sovova et al. увеличивало уровень этого белка [85].

Monneret et al. показано повышение уровня гомоцистеина крови, взаимосвязанное с ремоделированием сонных артерий, у пациентов с САС [86]. При выраженном САС снижается концентрация докозагексаеновой омега-3 кислоты в мембранах клеток, что может служить фактором риска атеросклероза [87]. При ХСН и выраженном САС происходит резкое повышение уровня в крови свободных жирных кислот. В дальнейшем это может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. Кислородотерапия отчасти нивелирует этот эффект [88].

Kawano et al. показана связь САС и индекса атерогенности. В 6-месячном исследовании 215 пациентов с САС, подвергнутых полисомнографии и последующему лечению РАР, выявлена положительная корреляция отношения ЛНП/ЛВП с ИАГ. Спустя 6 месяцев в группе РАР произошло снижение этого отношения, в группе без РАР оно не изменилось. Авторы полагают, что подобная вза-

имосвязь вносит вклад в риск сердечно-сосудистых осложнений при САС [89].

Drager et al. при анализе ряда исследований указывает на САС как на один из важнейших факторов риска атеросклероза. Основное его влияние связано с развитием дисфункции эндотелия, обусловленной гипоксией, нарушением функции антиоксидантных систем с усилением перекисного окисления липидов, а также с привлечением в стенку артерии клеток лейкоцитарного ряда в связи с усилением синтеза молекул адгезии и аттракции моноцитов [90].

Мета-анализ Guo et al. показал, что степень системного воспаления, измеренная по концентрации С-реактивного белка, коррелирует с тяжестью САС и достоверно уменьшается при помощи PAP-терапии [91]. Некоторыми исследователями даже рассматривается возможное различие в этиологии нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей при системном воспалении у тучных людей с САС и при бронхиальной астме [92].

Kang et al. приводятся данные длительного наблюдения 8466 пациентов, среди которых 1411 имели установленный САС. В течение пятилетнего периода наблюдения у 1,76% развились те или иные аутоиммунные заболевания. Однако в группе САС доля заболевших была достоверно выше, чем в контрольной: 2,91% и 1,53% соответственно [93].

Взаимосвязь воспаления и САС показана многими исследователями. Показана большая выраженность воспаления и дисфункции эндотелия при развитии ОНМК и выраженном САС [94]. Возможна связь системного воспаления при САС с усугублением инсулинорезистентности [95].

По данным мета-анализа Lavie L., САС достоверно связан с активацией перекисного окисления липидов, которое затем активирует системное воспаление. Обнаружена чёткая связь этих процессов с сердечно-сосудистыми осложнениями и риском неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [96].

Повышение уровня активных форм кислорода характерно для САС. Это показано в ряде исследований. В частности, Ntalapasch et al. сообщают о проспективном исследовании пациентов с САС с полностью сопоставимым контролем. При наличии тяжёлого САС уровень маркёров перекисного окисления (8-изопростана, тиобарбитуровой кислоты, активности каталазы эритроцитов и супероксиддисмутазы) был достоверно выше [97]. В другом исследовании также подтверждается, что перечисленные маркёры перекисного окисления повышаются при САС и могут служить критерием как оценки редокс-дисбаланса при ночном апноэ, так и критерием эффективности лечения данного синдрома [98].

В развитии перекисного окисления как компонента САС важная роль отводится дисфункции эндотелия. Так, обнаружено повышенное количество лектиноподобного рецептора к окисленным ЛНП 1 типа при САС. Этот тип рецепторов способствует апоптозу эндотелиоцитов [99]. Не менее важная роль САС в развитии выраженной дисфункции эндотелия отводится и в исследовании Lui et al. [100].

С тяжестью САС коррелирует уровень тиоредоксина. Зависимость выявлена в исследовании Guo et al. Авторы утверждают, что этот показатель может, наряду с собственно ИАГ, служить маркёром тяжести САС и его неблагоприятного влияния на метаболизм [101].

Hira et al. показано, что уровни мочевой кислоты и лактата крови положительно коррелируют с тяжестью САС. Уровень мочевой кислоты был повышен в течение всех суток, тогда как максимальный уровень лактата наблюдался в утренние часы. Хотя оба компонента имеют зависимость от ИАГ, лактат можно считать более подходящим маркёром тяжести САС [102].

Во многих исследованиях подтверждается, что САС способствует прокоагулянтному состоянию крови. Основными механизмами такого влияния оказываются изменения вязкости крови, увеличение гематокрита, повышение уровня факторов свёртывания, тканевого фактора, увеличение активности тромбоцитов; напротив, способность к фибринолизу у пациентов с САС часто снижена, а терапия PAP уменьшает протромботическую способность вплоть до нормализации [103, 104].

По результатам кливлендского исследования (Cleveland Family Study), имеется положительная сильная корреляция между ингибитором активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и ИАГ; подобная связь ИАГ с Д-димером не была обнаружена [105].

Выявлены и изменения функционирования тромбоцитов при САС. Показано, что в плазме крови при тяжёлом САС возрастает концентрация микрочастиц, отделяемых от тромбоцитов и несущих в себе различные прокоагулянтные факторы, в том числе тканевой фактор и проакцеллерин [106]. Средний объём тромбоцита (MPV) и дисперсия тромбоцитов по объёму (PDW) увеличены у пациентов с САС. Поскольку активность тромбоцита зависит от его объёма, более крупные кровяные пластинки создают прокоагулянтное состояние крови [107, 108]. Об активации тромбоцитов при тяжёлом САС сообщается Kondo et al. Peker Y. обнаружил влияние ожирения на активность тромбоцитов, а Barcelo et al. указывает на нарушение циркадных ритмов функционирования тромбоцитов при наличии САС. САС и перемежающаяся гипоксемия, в целом, переводят тромбоциты в более активное состояние [112].

По данным Phillips et al., терапия PAP пациентов с САС, в сравнении с контрольной группой, достоверно уменьшает утренний уровень фактора фон Виллебранда крови, а также ночные уровни антиге-

мофильного фактора А и проакцеллерина плазмы крови. Соответственно данным находкам, РАР-терапия может уменьшать риск тромботических осложнений у пациентов с САС [113].

Имеющиеся данные подтверждают всю серьёзность такого незаметного и долго не диагностируемого состояния, как синдром апноэ во сне. Долгое время протекая с минимальной симптоматикой, этот синдром приводит к хроническим изменениям метаболизма, осложняющимся впоследствии инфарктом миокарда, ОНМК, фатальными нарушениями ритма. Учитывая несложность диагностики данного состояния, необходимо проводить широкий скрининг апноэ во сне и наличия факторов риска последнего.

Литература

1. Shalnova S. A., Deev A. D. Ischemic Heart Disease in Russia: prevalence and treatment. Terapevticheski arkhiv 2011; 1:7–11. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив 2011; 1:7–11).
2. Information sheet of the WHO 317 on 09.2011. Official website. Russian (Информационный листок Всемирной организации здравоохранения № 317 от 09.2011. Официальный Интернет-сайт ВОЗ). URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html (дата обращения 29.09.2012).
3. Heron M. Deaths: leading causes for 2008. Natl Vital Stat Rep 2012;60:1–94.
4. Thornton A. T., Singh P., Ruehland W. R. et al. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. Sleep 2012; 35:425–32.
5. Mokhlesi B., Gozal D. Update in Sleep Medicine 2010. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1472–6.
6. Mokhlesi B., Gozal D. Adult and Paediatric sleep-disordered breathing. American Thoracic Society 2008; 284p.
7. Salloum A., Rowley J. A., Mateika J. H. et al. Increased propensity for central apnea in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal CPAP. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:189–93.
8. Ayalon L., Ancoli-Israel S., Drummond S. P. Obstructive sleep apnea and age: a double insult to brain function? Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:413–9.
9. Menon L., Rudraraju P., Danial V. et al. Prevalence of symptoms of obstructive sleep apnea in patients attending an inner City Primary Care Clinic. Int J Pub Health 2011;1. DOI:10.5580/198a.
10. Somers V. K., White D. P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (8):686–717.
11. Wolk R., Kara T., Somers V. K. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Circulation 2003; 108 (1):9–12.
12. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. J Cardiol 2012; Jul,21.
13. Bakker J. P., Sharma B. et al. Obstructive sleep apnea: an elephant in the cardiovascular room. Chest 2012; 141:580–1.
14. Loke Y. K., Brown J. W., Kwok C. S. et al. Association of OSA with risk of Serious Cardiovascular Events: systematic review and meta-analysis. Circulation CV Outcomes and Quality 2012; Jul, 24.
15. Berger M., Varvarigou V., Rielly A. et al. Employer-mandated sleep apnea screening and diagnosis in commercial drivers. J Occup Environ Med 2012; Jul,30.
16. Koyama R. G., Esteves A. M., Oliveira E. S. et al. Prevalence and risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in Brazilian railroad workers. Sleep Med 2012; Jul, 25.
17. Ohayon M. M., Mahowald M. W., Dauvilliers Y. et al. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U. S. adult general population. Neurology 2012; 78 (20):1583–9.
18. Bjoernsdottir E., Janson C., Gislason T. et al. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. J Sleep Res 2012; 21 (2):131–8.
19. Brion A., Flammand M., Oudiette D. et al. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. Sleep Med 2012; Jul,25.
20. Jacobsen J. H., Shi L., Mokhlesi B. et al. Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2012; Jun,24.
21. Tegelberg A., Nohlert E., Bergman L. E. et al. Bed partners' and patients' experiences after treatment of obstructive sleep apnea with an oral appliance. Swed Dent J 2012; 36 (1):35–44.
22. Lal C., Strange C., Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. Chest 2012; 141 (6):1601–10.
23. Bulcun E., Ekici A., Ekici M. Quality of life and metabolic disorders in patients with obstructive sleep apnea. Clin Invest Med 2012; 35 (2):105–13.
24. Ekici A., Ekici M., Oguztuerck O et al. Personality profiles in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2012; Mar,25.
25. Ferre A., Villa J., Jurado M. J. et al. Sleep-related painful erections associated with obstructive sleep apnea syndrome. Arch Sex Behav 2012; 41 (4):1059–63.
26. Zias N., Bezwada V., Gilman S. et al. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? Sleep Breath 2009; 13 (1):3–10.
27. Martin S., Atlantis E., Wilson D. et al. Clinical and biopsychosocial determinants of sexual dysfunction in middle-aged and older australian men. J Sex Med 2012; Jul,3. DOI:10.1111
28. Petersen M., Kristensen E., Berg S. et al. Sexual function in female patients with obstructive sleep apnea. J Sex Med 2011; 8 (9):2560–8.
29. Wheaton A. G., Perry G. S., Chapman D. P. et al. Sleep disordered breathing and depression among U. S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey. Sleep 2012; 35 (4):461–7.
30. Ludka O., Konecny T., Somers V. K. Sleep apnea, cardiac arrhythmias and sudden death. Tex Heart Inst J 2011; 38 (4):340–3.
31. Johansson J. K., Kronholm E., Jula A. M. Variability in home-measured blood pressure and heart rate: associations with self-reported insomnia and sleep duration. J Hypertens 2011; 29 (10):1897–1905.
32. Balachandran J. S., Bakker J. P., Rahangdale S. et al. Effect of mild, asymptomatic OSA on daytime heart rate variability and impedance cardiography measurements. J Sleep Res 2012; 21 (3):316–21.
33. Gapelyuk A., Riedi M., Suhrbier A. et al. Cardiovascular regulation in different sleep stages in the obstructive sleep apnea syndrome. Biomed Tech (Berlin) 2011; 56 (4):207–13.
34. Gresova S., Tomori Z., Widdicombe J. et al. Heart rate variability in hypertension caused by sleep disordred breathing and its modification by CPAP. Bratisl Lek Listy 2011; 112 (3):125–30.
35. Kufoy E., Palma J. A., Lopez J. et al. Changes in the heart rate variability in patients with OSA and its response to acute CPAP treatment. PLoS One 2012;7 (3): e33769.
36. Choi J. H., Yi J. S., Lee S. H. et al. Effect of upper airway surgery on heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Sleep Res 2012; 21 (3):316–21.
37. Neves C., Tufik S., Monteiro M. A. et al. The effect of sildenafil on sleep respiratory parameters and heart rate variability in OSA. Sleep Med 2010; 11 (6):545–51.
38. Neves C., Tufik S., Chediek F. et al. Effects of sildenafil on autonomic nervous function during sleep in OSA. Clinics 2010; 65 (4):393–400.
39. Li X., Dong Z., Wan Y. et al. Sildenafil vs CPAP for erectile dysfunction in men with OSA: a meta-analysis. Aging Male 2010; 13 (2):82–86.
40. Voigt L., Haq S. A., Mitre C. A. et al. Effect of OSA on QT dispersion: a potential mechanism of sudden cardic death. Cardiology 2011;118 (1):68–73.
41. Kilicasian F., Tokatli A., Ozdag F. et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio a prolonged in patients with moderate and severe OSA. Pacing Clin Electriphysiol 2012; Jun,5. DOI:10.1111.
42. Madias J. E. T-wave alternans in patients with congestive heart failure and sleep apnea. Eur J Heart Fail 2010; 12 (2):208–9.
43. Rossi V. A., Stoewhas A. C., Camen G. et al. The effects of CPAP therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. Eur Heart J 2012; Mar,27.
44. Smith J. H., Baumert M., Nalivaiko E. et al. Arousal in obstructive sleep apnea patients is associated with ECG RR and QT interval shortening and PR interval lengthening. J Sleep Res 2009; 18 (2):188–95.
45. Cicek D., Lakadamyali H., Gokay S. et al. Effect of OSA on heart rate, heart rate recovery and QTc and P-wave dispersion in newly diagnosed untreated patients. Am J Med Sci 2011; Nov, 17.
46. Bitter T., Langer C., Vogt J. et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. Dtsch Arztebl Int 2009; 106:164–70.
47. Kurlykina N. V., Pevzner A. V., Litvin A. Yu. et al. Possibilities of treatment of patients with long nocturnal asystoles and obstructive sleep apnea syndrome by creating constant positive air pressure in upper respiratory tract. Cardiologia 2009; 6:36–42. Russian (Курлыкина Н. В., Певзнер А. В., Литвин А. Ю. и соавт. Возможности лечения больных с длительными ночными асистолиями и синдромом обструктивного апноэ сна созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях. Кардиология 2009; 6:36–42).
48. Maeno K., Kasai A., Setsuda M. et al. Advanced atrioventricular block induced by obstructive sleep apnea before oxygen desaturation. Heart Vessels 2009; 24 (3):236–40.
49. Siebert J., Kowalczuk W., Trzeciak B. et al. Sleep apnea syndrome or atrio-ventricular block and hypertension? Kardiol Pol 2010;68:197–200.
50. Baranchuk A., Parfey B., Lim L. et al. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea. Cardiol J 2011; 18 (2):171–5.

51. Holty J. E., Guilleminault C. Sleep-related bradyarrhythmia syndrome. Sleep Med Rev 2011; 15 (3):143–51.
52. Kawana F., Kasai T., Maeno K. et al. AV-block during the phasic events of REM sleep in a patient with severe obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med 2008; 4 (3):257–9.
53. Wang H., Zhang X. L., Cai Y.Y. et al. Association between severe OSA syndrome and sinus dysfunction. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007; 21:87:2185–8.
54. Serafini A., Dolso P., Gigli G. L. et al. REM-sleep bradyarrhythmias: an indication to pacemaker implantation? Sleep Med 2012; 13 (6):759–62.
55. Cioffi G., Russo T. E., Selmi A. et al. Analysis of left ventricular systolic function by midwall mechanics in patients with obstructive speep apnea. Eur J Echocardiogr 2011; 12 (1):61–8.
56. Usui Y., Takata Y., Innoue Y. et al. Coexistence of OSA and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. Sleep Breath 2011; Jul21.
57. Varol E., Akcay S., Ozaydin M. et al. Influence of OSA on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index//Heart Vessels. 2010; 25 (5):400–4.
58. Moro J. A., Almenar L., Ponce S. et al. Silent heart disease in patinets with sleep apnea-hypopnea syndrome: usefulness of the myocardial performance index. Arch Bronchopneumol. 2008; 44 (8):418–23.
59. Chami H. A., Devereux R. B., Gottdiener J. S. et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. Circulation 2008; 117:2599–607.
60. Usui Y., Tomiyama H., Hashimoto T. et al. Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among OSA patients. J Hypertens 2008; 26 (1):117–23.
61. Steiner S., Schueller P. O., Hennersdorf M. G. et al. Impact of OSA on the occurence of restenosis after elective PCI in ischemic heart disease. Respir Res 2008; 9:50.
62. Meng S., Fang L., Wang C. Q. et al. Impact of OSA on clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome following PCI. J Int Med Res 2009; 37 (5):1343–53.
63. Hrynkiewicz-Szymanska A., Szymanski F. M., Filipiak K. J. et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis? Sleep Breath 2011; 15 (3):607–9.
64. Ozeke O., Gungor M., Ertan C. et al. Association of sleep apnea with coronary slow-flow phenomenon. J Cardiovasc Med 2012; 13 (6):376–80.
65. Damy T., Margarit L., Noroc A. et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for CHF. Eur J Heart Fail 2012; Jun, 22.
66. Altintas N., Aslan E., Helvaci A. et al. Relationship between OSA severity index and left ventricular function and volume. Ann Saudi Med 2012; 32 (4):384–90.
67. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. J Cardiol 2012; Jul,21.
68. Khayat R., Abraham W., Patt B. et al. Central Sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. J Card Fail 2012; 18 (7):534–40.
69. Knecht K. M., Alosco M. L., Spitznagel M. B. et al. Sleep apnea and cognitive function in heart failure. Cardiovasc Psych Neurol 2012; 2012:402079.
70. Yumino D., Redolfi S., Su M. C. et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. Circulation 2010;121:1598–605.
71. Bradley T. D., Floras J. S. Sleep apnea and heart failure: Part I. Carculation 2003; 107 (12):1671–8.
72. Bradley T. D., Floras J. S. Sleep apnea and heart failure: Part II. Carculation 2003; 107 (13):1822–7.
73. Ozeke O., Etan C., Demir A. D. Sleep apnea, heart failure and sleep position. Sleep Breath 2011; Nov, 9.
74. Wan Z. H., Wen F. J., Hu K. Dynamic CO (2) inhalation: a novel treatment for CSA associated with CHF. Sleep Breath 2012; May, 24.
75. Momomura S. Treatment of CSR in patients with central sleep apnea. J Cardiol 2012; 59:110–6.
76. Augostini R. A novel approach to the treatment of CSA in patients with heart failure. Herzschrittmaherther Elektrophysiol 2012; 23 (1):9–13.
77. Campbell A. L., Ferrier K., Neill A. M. The effect of oxygen vs adaptive pressure support servo-ventillation in patients with central sleep apnea and congestive heart failure. Intern Med J 2011; Oct, 27.
78. Javaheri S., Shukla R., Wexler L. Association of smoking, sleep apnea and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. Chest 2012; 141 (6):1449–56.
79. Ozsu S., Abul Y., Gulsoy A. et al. Red cell distribution width in patients with OSA syndrome Lung 2012; 190 (3):319–26.
80. Jimenez J. A., Greenberg B. H., Mills P. J. Effects of heart failure and its pharmacological management on sleep. Drug Discov Today Dis Models 2011; 8 (4):161–6.
81. Kasai T., Arcand J., Allard J. P. et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1970–4.
82. Luyster F. S., Kip K. E., Drumheller O. J. et al. Sleep apnea is related to the aterogenic phenotype, LP subclass B. J Clin Sleep Med 2012; 8 (2):155–61.
83. Togeiro S. M., Carneiro G., Flho F. F. et al. Consequences of OSA on metabolic profile: a population-based survey. Obesity 2012; Jun,14.
84. Okur H. K., Pelin Z., Yuksel M. et al. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. Sleep Breath 2012; Apr,18.
85. Sovova E., Hobzova M., Stejskal D. et al. Treatment of OSA with CPAP decreases adipocyte fatty acid-binding protein levels. Biomed Pap Med Fac 2012; 156 (1):58–62.
86. Monneret D., Tamisier R., Ducros V. et al. The impact of OSA on homocysteine and carotid remodeling in metabolic syndrome. Respir Physiol Neurobiol 2012; 180:298–304.
87. Ladeisch J. B., Pottala J. V., Romaker A. et al. Membrane level of omega-3 acid is associated with severity of OSA. J Clin Sleep Med 2011; 7 (4):391–6.
88. Jun J. C., Drager L. F., Najjar S. S. et al. Effects of sleep apmea on nocturnal free fatty acids in subjects with heart failure. Sleep 2011; 34 (9):1207–13.
89. Kawano Y., Tamura A., Kadota J. Asssociation between the severity of OSA and the ratio of LDP cholesterol to HDL cholesterol. Metabolism 2012; 61 (2):186–92.
90. Drager L. F., Polotsky V. Y., Lorenzi-Filho G. OSA: an emerging risk factor for atherosclerosis Chest 2011; 140 (2):534–42.
91. Guo Y., Pan L., Ren D. et al. Impact of CPAP on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Breath 2012; Jun, 5.
92. Carpagnano G. E., Foschino-Barbaro M. P., Carrtu P. et al. Could neutrophilic airway inflammation in obese people be more due to obstructive sleep apnea syndrome than to asthma? Eur Respir J 2012; 39 (6):1547–9.
93. Kang J. H., Lin H. C. Obstructive sleep apnea and the risk of autoimmune diseases: a longitudinal population-based study. Sleep Med 2012; 13 (6):583–6.
94. Kunz A. B., Kraus J., Young P. et al. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in stroke with and without sleep apnea. Cerebrovasc Dis 2012; 33 (5):453–60.
95. Qian X., Yin T., Li T. et al. High levels of inflammation and insulin resistance in OSA patients with hypertension. Inflammation 2012; 35 (4):1507–11.
96. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. Front Biosci (Elite Ed.) 2012; 4:1391–403.
97. Ntalapascha M., Makris D., Kyparos A. et al. Oxidative stress in patients with OSA syndrome. Sleep Breath 2012; May,18.
98. Mancuso M., Bonanni E., LoGerfo A. et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated OSA syndrome. Sleep Med 2012; 13 (6):632–6.
99. Akinnusi M. E., Laporta R., El-Solh A. A. et al. Lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1 modulates endothelial apoptosis in OSA. Chest 2011; 140 (6):1503–10.
100. Lui M. M., Lam D. C., Ip M. S. Significance of endothelial dysfunction in sleep-disordered breathing. Respirology 2012; Jun,19.
101. Guo Q., Wang Y., Li Q. Y. et al. Levels of thioredoxin are related to the severity of obstructive sleep apnea: based on oxidative stress concept. Sleep Breath 2012; Mar,22.
102. Hira H. S., Shukla A., Kaur A. et al. Serum uric acid and lactate levels among patients with OSA syndrome. Ann Saudi Med 2012; 32 (1):37–42.
103. Liak C., Fitzpatrick M. Coagulability in sleep apnea. Can Respir J 2011; 18 (6):338–48.
104. Toukh M., Pereira E. J., Falcon B. J. et al. CPAP reduces hypercoagulability as assessed by thromboelastography in severe obstructive sleep apnea. Respir Physiol Neurobiol 2012; 183 (3):218–23.
105. Mehra R., Xu F., Babineau D. C. et al. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182 (6):826–33.
106. Maruyama K., Morishita E., Sekiya A. et al. Plasma levels of platelet-derived microparticles in patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Atheroscler Thromb 2012; 19 (1):98–104.
107. Nena E., Papana N., Steiropoulos P. et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with OSA syndrome: new indices of severity? Platelets 2011; Nov,10.
108. Varol E., Ozturk O., Gonca T. et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe OSA. Scand J Clin Lab Invest 2010; 70 (7):497–502.
109. Kondo Y., Kuwahira I., Shimizu M. et al. Significant relationship between platelet activation and apnea-hypopnea index in patients with OSA syndrome. Tokai J Exp Clin Med 2011; 36:79–83.
110. Peker Y. Platelet activity and cardiovascular risk in obesity and obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2011; 7:172–8.
111. Barcelo A., Pierola J., de la Pena M. et al. Impaired circadian variation of platelet activity in patients with sleep apnea. Sleep Breath 2012; 16 (2):355–60.
112. Oga T., Chin K., Tabuchi A. et al. Effects of OSA with intermittent hypoxia on platelet aggregability. J Atheroscler Thromb 2009; 16:862–9.
113. Phillips C. L., McEwen B. J., Morel-Kopp M. C. et al. Effects of CPAP on coagulability in OSA: a randomized placebo-controlled crossover study. Thorax 2012; 67:639–44.

Sleep apnoea syndrome and cardiovascular disease: a modern view

Gordeev I. G., Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

This review presents the modern evidence on the association between sleep apnoea syndrome and cardiovascular disease. Among other aspects, the recently discovered mechanisms linking sleep apnoea and the development of atherosclerosis, coronary heart disease, and cardiac arrhythmias, are discussed. The authors focus on the sleep apnoea syndrome impact on quality of life.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 5-12

Key words: apnoea, hypopnoea, atherosclerosis, cardiac arrhythmias, heart failure, quality of life.

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

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОСОМАТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (РосОКР)
ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ»
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО (РКО)
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г. МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

X РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ “РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ”
21–22 марта 2013 г, г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в юбилейной X Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) с международным участием «**РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ**», которая состоится 21–22 марта 2013 г в Москве.

Основная тематика Конференции:

– Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.

– Лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.

– Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

– Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.

– Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.

– Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

– Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.

– Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.

– Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике.

Правила оформления тезисов:

1. **ВНИМАНИЕ!** Тезисы принимаются Оргкомитетом **до 10 февраля 2013 г**.

2. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: ERodzinskaya@gnicpm.ru, либо по почте в конверте (обязательно на новом компакт диске в формате Word) и на бумаге в двух экземплярах. Следует указать также адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять Красницкому В. Б., тел.: (495) 627–03–03; (499) 553–66–38; VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять Бубновой М. Г., факс: (495) 624–01–15, MBubnova@gnicPM.ru, или Аронову Д. М.: DAronov@gnicPM.ru.

Организационный взнос в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР – www.rosokr.ru.

Адрес оргкомитета: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624–01–15, 623–59–17,

E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. Бубнова М. Г.), DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д. М.), ERodzinskaya@gnicpm.ru (н. с. Родзинская Е. М.).

Адрес проведения конференции: Центральный Дом ученых РАН: г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м.) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Мета-анализ исследований новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с антагонистами витамина К был проведён Dentali et al. (Италия). Проанализировано 12 протоколов: 3 по изучению дабигатрана, 4 – ривароксабана, 2 – апиксабана, 3 – эдоксабана. Всего в исследование вошло 54875 пациентов. Общая смертность в группе новых средств составила 5,61%, в группе антагонистов витамина К – 6,02%; показатели сердечно-сосудистой летальности и частоты системных эмболий также были ниже в группе новых антикоагулянтов. В их пользу свидетельствовала и меньшая частота кровотечений. Частота инфаркта миокарда была одинаковой в обеих выборках.

(По данным: *Circulation, 2012*)

……..

О возможной альтернативе покрытым лекарственным средством стентам при их противопоказанности сообщают Beeler et al. (Швейцария). Ими проведена процедура последовательной ангиопластики покрытым препаратом баллоном с последующей имплантацией непокрытого стента. Всего было прооперировано 128 пациентов (173 участка вмешательства). Авторы отмечают хорошие результаты: конечной точкой была необходимость рестентирования через 7 месяцев, и она понадобилась только 10% больных. Авторы отмечают, что даже непродолжительного контакта с антипролиферативным препаратом достаточно для предотвращения рестеноза и при этом не столь сильно влияет на эндотелизацию.

(По данным: *Journal of Invasive Cardiology, 2012*)

……..

Половые различия в статусе и симптоматике выявлены у пациентов с сердечной недостаточностью при сохранённой фракции выброса, сообщают Lam et al. (США). Среди 4128 рассмотренных пациентов 2490 женщин в среднем были на 1 год старше мужчин, чаще страдали ожирением, артериальной гипертензией и хронической болезнью почек. У мужчин чаще встречалась ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия и ХОБЛ. Смертность и частота госпитализаций были ниже у женщин (с отношением рисков 0,81).

(По данным: *Heart Failure, 2012*)

……..

На важность учёта воспаления, возникающего в миокарде после инфаркта, обращают внимание Alam et al. (Великобритания). Они провели МРТ 16 пациентам с инфарктом миокарда с подъёмом ST. Маркером был оксид железа, вводимый внутривенно. Показано, что зоны воспаления в миокарде значительно активнее захватывают этот препарат, и их становится видно на МРТ. Авторы подчёркивают, что не только при инфаркте, но при воспалении вообще (в случаях затруднений с диагностикой миокардита) и при состояниях ремоделирования миокарда данный метод может быть чрезвычайно полезным.

(По данным: *Circulation: Cardiovascular imaging,* 2012)

……..

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в течении мерцательной аритмии отмечается Ramadeen et al. (Канада). В эксперименте ими было показано, что докозагексаеновая кислота, а отличие от эйкозапентаеновой, снижает скорость ремоделирования миокарда и потери им электрической стабильности.

(По данным: *Arrhythmia and Electrophysiology, 2012*)

……..

Сообщаются результаты пилотного исследования оптимальной гипотермии после внебольничной остановки кровообращения (Lopez-de-Sa et al., Испания). Авторами было применено 12–24-часовое охлаждение пациентов до 32 °C или 34 °C после успешной реанимации, но находившихся в коме. Обнаружено, что более глубокое охлаждение улучшает жизненный прогноз и степень зависимости от посторонней помощи. Кроме того, отмечено, что при исходном в реанимации ритме асистолии все пациенты умерли в течение полугода, тогда как после применения электрокардиоверсии полугодовой рубеж выживания преодолели 61,5% пациентов.

(По данным: *Circulation, 2012*)

……..

Авторы Raal et al. (США) сообщают об исследовании применения моноклональных антител против липопротеидов низкой плотности у пациентов с наследственной дислипидемией. Препарат AMG 145, вводимый каждые 4 недели, вызывал существенное и достоверное снижение уровня атерогенных липопротеидов, вне зависимости от терапии статинами и/или эзетимибом.

(По данным: *Circulation, 2012*)

……..

Клинические испытания препарата LCZ696 для лечения сердечной недостаточности во второй фазе показали хороший эффект. Данный препарат – комбинация 1:1 валсартана и нового ингибитора неприлизина AHU-377. Исследование показало, что спустя 12 недель терапии существенно снизился уровень NT-proBNP и уменьшился объём левого предсердия в группе исследуемого препарата в сравнении с валсартаном. Для компании-разработчика эти данные являются критическими для решения продолжать или не продолжать исследования нового препарата.

(По данным: *FDA, 2012*)

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

ПРЕДИКТОРНАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ХРОМОСОМЫ 9Sp21.3 И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Шестерня П. А.[1], Шульман В. А.[1], Никулина С. Ю.[1], Мартынова Е. А.[1], Демкина А. И.[1], Орлов П. С.[2], Максимов В. Н.[2], Воевода М. И.[2]

Цель. Изучить взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9Sp21.3 с наличием отягощенного семейного анамнеза у больных инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Группа больных ИМ (n=243) и группа контроля (n=280) статистически не различались по полу, возрасту, артериальной гипертонии, сахарному диабету, гиперхолестеринемии, избыточной массе тела и ожирению, абдоминальному типу ожирения и анамнезу курения. Статистически значимые различия между группами имелись по отягощенной наследственности ИБС (p=0,004). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНП *rs10757278* (9p21.3) и *rs1333049* (9Sp21.3) тестировали посредством ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе AB 7900HT.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация генотипов CC *rs1333049* и GG *rs10757278* с ИМ как в общей группе, так и при раздельном гендерном анализе. Отношение шансов развития ИМ у носителей генотипа CC *rs1333049* в общей группе ИМ (ОШ=2,02; 95% ДИ=1,32–3,08), у мужчин (ОШ=1,81; 95% ДИ=1,11–2,95), у женщин (ОШ=2,91; 95% ДИ=1,22–6,91); генотипа GG *rs10757278* в общей группе ИМ (ОШ=1,98; 95% ДИ=1,30–3,02), у мужчин (ОШ=1,77; 95% ДИ=1,08–2,87), у женщин (ОШ=2,94; 95% ДИ=1,26–6,87). В подгруппе без семейного анамнеза ИБС риск развития ИМ у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ=1,92; 95% ДИ=1,16–3,16) и генотипа GG *rs10757278* (ОШ=1,82; 95% ДИ=1,10–3,00) был сопоставим с таковым в подгруппе без отягощенной наследственности: у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ=2,19; 95% ДИ=1,28–3,75) и генотипа GG *rs10757278* (ОШ=2,23; 95% ДИ=1,31–3,81).

Заключение. Впервые в России проведен анализ взаимосвязи полиморфизмов локуса 9Sp21.3 хромосомы, ассоциированных с развитием ИМ, и отягощенной наследственности. Два ОНП *rs1333049* и *rs10757278* локуса 9p21.3 генома человека являются предикторами ИМ, независящими как от «традиционных» факторов риска, так и от наличия отягощенного семейного анамнеза.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 14-18

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизмы, *rs10757278*, *rs1333049,* локус 9Sp21.3, наследственность.

[1]ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, Красноярск; [2]ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Шестерня П. А.* – доцент кафедры внутренних болезней № 1, Шульман В. А. – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Никулина С. Ю. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1., Мартынова Е. А. – аспирант кафедры внутренних болезней № 1, Демкина А. И. – аспирант кафедры внутренних болезней № 1, Орлов П. С. – м. н. с., межинститутский сектор молекулярной эпидемиологии и эволюции человека, Максимов В. Н. – д. м. н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): shesternya75@mail.ru, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1.

ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов, ДИ – доверительный интервал, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЕОК – Европейское Общество Кардиологов, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КрасГМУ – Красноярский государственный медицинский университет, МБУЗ – муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения, НИИ – научно-исследовательский институт, нкРНК – некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота, ОНП – однонуклеотидный полиморфизм, ОШ – отношение шансов, ПЦР – полимеразная цепная реакция. ЭКГ – электрокардиография.

Рукопись получена 17.06.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Отягощенный семейный анамнез – один из основных факторов риска инфаркта миокарда (ИМ). Доказано независимое от других общепризнанных факторов риска предикторное значение наследственности в развитии ИМ [1]. Более того, риск развития ИМ обратно пропорционален возрасту родителей, в котором у них возник ИМ, и возрастает при наличии этого заболевания у обоих родителей [2]. Европейские и Российские рекомендации гласят об обязательном учете этой информации при определении мероприятий по профилактике ИМ [3, 4]. Однако, в отличие от семейной гиперхолестеринемии, наследуемой по аутосомно-доминантному типу, убедительных данных для использования генетической информации при стратификации риска развития ИМ в общей популяции пока недостаточно [5, 6]. В значительной степени это обусловлено тем, что механизм реализации наследственной отягощенности остается до настоящего времени не ясным.

В исследованиях последних лет на основе анализа полного генома выявлены новые однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциированные с развитием ИМ. Наиболее строгий и достоверный генетический предиктор развития ИМ, известный к настоящему времени, локализован в хромосоме 9Sp21.3. Особая роль этого региона генома человека в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ подтверждена в ряде мета-анализов различных этнических групп [7–11]. Кроме поражения коронарных сосудов, выявлены также ассоциации локуса 9Sp21.3 хромосомы с патологией сосудов другой локализации: аневризмой аорты, инсультом, атеросклерозом сонных артерий и периферических сосудов, аневризмами церебральных сосудов [12–14].

Однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи этого участка 9 хромосомы с развитием ИБС, до настоящего времени неизвестны. Небольшой участок локуса 9Sp21.3 хромосомы (размером ~ 58kb), ассоциированный с риском развития ИБС и ее

осложнений, расположен в регионе без известных на сегодняшний день генов (рис. 1).

Ближайшие к нему гены ингибиторов киназы CDK4 2A и 2B типов (CDKN2A и CDKN2 B) и ген метилтиоаденозин фосфорилазы (MTAP) находятся более чем в 100kb от данного региона. Эти гены – супрессоры опухоли – кодируют синтез белков, играющих ключевую роль в регуляции процессов деления клетки. Снижение экспрессии генов CDKN2A, CDKN2 B и MTAP достоверно коррелирует с развитием опухолей различной локализации. При этом никакой взаимосвязи этих генов с развитием атеросклероза, ИБС, ИМ не выявлено [15–17].

Установлено, что в локусе 9Sp21.3 содержится некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК ANRIL). Последняя экспрессируется в тканях и клетках, пораженных атеросклерозом [18]. Роль локуса 9Sp21.3 в ускорении темпов прогрессирования атеросклероза показана на примере каротидного атеросклероза [19]. Можно предполагать, что данный участок генома влияет на клеточную пролиферацию и может приводить к дестабилизации ИБС [20]. Обсуждается также вопрос о влиянии 9Sp21.3-хромосомы на целостность атеросклеротической бляшки [21].

Отдельного внимания заслуживает возможная взаимосвязь локуса 9Sp21.3 с отягощенным семейным анамнезом. Данный вопрос изучен недостаточно. В доступной нам литературе лишь в одной работе проводилось изучение этого вопроса, где было показано значительное увеличение риска развития ИМ у носителей аллелей риска, имеющих положительный семейный анамнез [22].

Основной целью нашей работы было изучение взаимосвязи двух ОНП *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9Sp21.3 с наличием отягощенного семейного анамнеза у больных ИМ.

Материал и методы

В исследование включали больных ИМ, госпитализированных в кардиологический центр МБУЗ «Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона» г. Красноярска, удовлетворяющих критериям включения. Критериями включения были: 1) верифицированный на основании клинической картины, данных ЭКГ и исследования маркеров некроза миокарда диагноз ИМ, согласно критериям ВНОК (2007) и ЕОК (2006); 2) мужчины и женщины возрасте ≤65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Научное исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ.

За период с 01.01.2009 по 30.06.2010 года в исследование было включено 243 больных ИМ (192 мужчины и 51 женщина) в возрасте от 28 до 65 лет (средний возраст –54,14 ± 6,79 лет; квартили 25%, 50%, 75% = 50,0/ 55,0/ 60,0). Группу контроля составили 280 человек (221 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст –54,64 ± 9,34 лет; квартили 25%,50%,75% = 48,8/56,2/62,5). Группы статистически не различались по возрасту (p = 0,084).

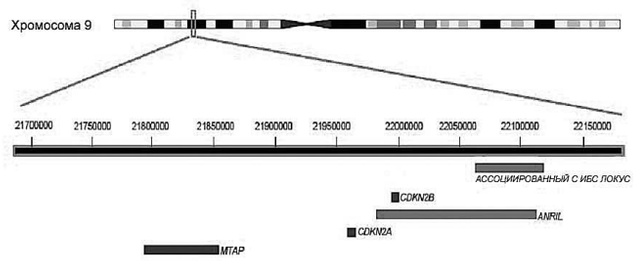


Рис. 1. Локус 9Sp21.3, ассоциированный с развитием ИБС (схема).

Контрольная группа была сформирована на основе популяционной выборки г. Новосибирска (9397 человек), которая была собрана в НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPIEE. Программа обследования всех участников включала: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес, окружность талии), анамнез курения, исследование уровня общего холестерина, семейный анамнез ИБС, 12-канальную ЭКГ покоя. Наличие ИБС исключалось на основании стандартного вопросника Rose.

Группа больных ИМ статистически значимо не отличалась от контрольной группы по таким общепризнанным факторам риска ИБС, как: наличие артериальной гипертонии (p = 0,198), сахарного диабета (p = 0,117), гиперхолестеринемии (p = 0,163), избыточной массы тела и ожирения (p = 0,439), абдоминального типа ожирения (p = 0,760), анамнезу курения (p = 0,590). Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего холестерина больше 5,0. При определении избыточной массы тела и ожирения нами использовалась классификация ВОЗ, основанная на вычислении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса (кг)/рост (м)^2). Нормальной считали массу тела при ИМТ = 18,5–24,9, избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ = 25,0–29,9, ожирение – при ИМТ ≥30. Абдоминальный тип ожирения определялся при окружности талии, превышающей 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Исследуемая группа и группа контроля значимо различались по отягощенной наследственности по ИБС (p = 0,004). Семейный анамнез был известен у 225 человек в группе ИМ и у 277 человек в группе контроля. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Признаки		ИМ (n=243)	Контроль (n=280)	p
		абс. (%)	абс. (%)	
Пол	Мужской	192 (79%)	221 (78,9%)	0,981
	Женский	51 (21%)	59 (21,1%)	
Масса тела (ИМТ)	ИМТ 18,5–24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,734
	ИМТ 25–29,9	112 (46,1%)	127 (45,4%)	
	ИМТ ≥ 30	70 (28,8%)	77 (27,5%)	
Избыточная масса тела и ожирение	Нет ИМТ 18,5–24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,439
	Да ИМТ ≥ 25	182 (74,9%)	204 (72,9%)	
Абдоминальный тип ожирения		144 (59,3%)	151 (53,9%)	0,760
Анамнез курения	Нет	60 (24,7%)	75 (26,8%)	0,590
	Да	158 (65%)	172 (61,4%)	
	В прошлом	21 (8,6%)	30 (10,7%)	
Гипертоническая болезнь в анамнезе		177 (72,8%)	193 (68,9%)	0,198
Сахарный диабет в анамнезе		28 (11,5%)	46 (16,4%)	0,117
Гиперхолестеринемия		155 (63,8%)	208 (74,3%)	0,163
Отягощенная наследственность по ИБС		96 (42,7%)	84 (30,3%)	0,004

Таблица 2

Частоты генотипов ОНП в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе

ОНП	Контроль (n=280)	ИМ (n=243)	p	Контроль мужчины (n=221)	ИМ мужчины (n=192)	p	Контроль женщины (n=59)	ИМ женщины (n=51)	p
rs1333049	n=275	n=239		n=216	n=189		n=59	n=50	
GG	77 (28,0%)	54 (22,6%)		62 (28,7%)	46 (24,3%)		15 (25,4%)	8 (16,0%)	
CG	152 (55,3%)	116 (48,5%)	0,004	119 (55,1%)	94 (49,7%)	0,016	33 (55,9%)	22 (44,0%)	0,044
CC	46 (16,7%)	69 (28,9%)		35 (16,2%)	49 (25,9%)		11 (18,6%)	20 (40,0%)	
CC+CG	198 (72,0%)	185 (77,4%)	0,161	154 (71,3%)	143 (75,7%)	0,322	44 (74,6%)	42 (84,0%)	0,230
rs1075728	n=278	n=240		n=219	n=191		n=59	n=49	
AA	78 (28,1%)	55 (22,9%)		63 (28,8%)	47 (24,6%)		15 (25,4%)	8 (16,3%)	
AG	153 (55,0%)	116 (48,3%)	0,005	121 (55,3%)	96 (50,3%)	0,021	32 (54,2%)	20 (40,8%)	0,039
GG	47 (16,9%)	69 (28,8%)		35 (16,0%)	48 (25,1%)		12 (20,3%)	21 (42,9%)	
GG+AG	200 (71,9%)	185 (77,1%)	0,182	156 (71,2%)	144 (75,4%)	0,343	44 (74,6%)	41 (83,7%)	0,250

с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе AB 7900HT. В исследовании изучались ОНП *rs10757278* (9p21.3) и *rs1333049* (9Sp21.3), ассоциированные с развитием ИМ по данным полногеномных исследований.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p<0,05$.

Для оценки риска развития инфаркта миокарда по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2x2 с расчетом доверительных интервалов.

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

Результаты и обсуждение

При анализе распределения частот генотипов исследуемых ОНП нами были выявлены статистически значимые различия между группами ИМ и контроля по *rs1333049* и *rs10757278*. Определено, что генотипы CC *rs1333049* и GG *rs10757278* ассоциировались

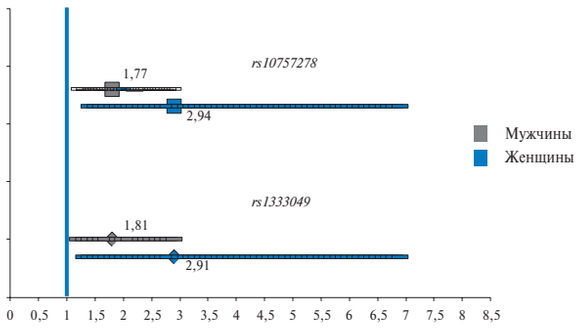


Рис. 2. Гендерный анализ отношения шансов развития инфаркта миокарда.

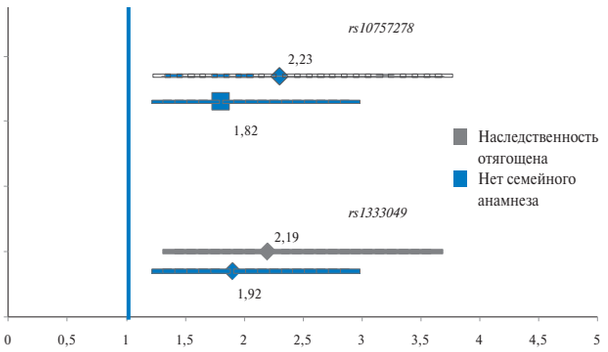


Рис. 3. Отношения шансов развития инфаркта миокарда у лиц с отягощенной наследственностью и без семейного анамнеза ИБС.

с ИМ. Так, носителей генотипа CC *rs1333049* в группе ИМ было 28,9%, в контрольной группе – 16,7% (p = 0,004). Частота генотипа GG *rs10757278* в группе ИМ была также достоверно выше в сравнении с контрольной группой – 28,8% и 16,9%, соответственно (p = 0,005).

При раздельном гендерном анализе статистически значимые различия между группами ИМ и контроля ОНП по частотам *rs1333049, rs10757278* сохранялись. У мужчин так же, как и в общей группе, генотипы CC *rs1333049 (*в группе ИМ – 25,9%, в контрольной группе – 16,2%, p = 0,016) и генотип GG *rs10757278* (в группе ИМ – 25,1%, в контрольной группе – 16,0%, p = 0,021) ассоциировались с ИМ. Подобные результаты были выявлены и у женщин: генотип CC *rs1333049* (в группе ИМ – 40,0%, в контрольной группе – 18,6%, p = 0,044) и генотип GG *rs10757278* (в группе ИМ – 42,9%, в контрольной группе – 20,3%, p = 0,039). Результаты представлены в таблице 2.

Риск развития ИМ был в два раза выше у гомозигот по аллелю риска – генотип CC *rs1333049* (ОШь = 2,02; 95% ДИ = 1,32–3,08) и генотип GG *rs10757278* (ОШ = 1,98; 95% ДИ = 1,30–3,02).

Высокий риск развития ИМ сохранялся как у мужчин, так и у женщин. Предикторами более высокого риска развития ИМ у мужчин были: генотип CC *rs1333049* (ОШ = 1,81; 95% ДИ = 1,11–2,95) и генотип GG *rs10757278* (ОШ = 1,77; 95% ДИ = 1,08–2,87). Относительный риск развития ИМ у женщин был несколько выше, чем у мужчин. Так, практически втрое больший риск имели носители генотипа CC *rs1333049* (ОШ = 2,91; 95% ДИ = 1,22–6,91) и генотипа GG *rs10757278* (ОШ = 2,94; 95% ДИ = 1,26–6,87) (рис. 2).

Учитывая исходные различия между группами ИМ и контроля по отягощенному семейному анамнезу ИБС, мы провели анализ влияния генетических предикторов на относительный риск развития ИМ у лиц с отягощенной наследственностью и без семейного анамнеза по ИБС. В обеих подгруппах мы получили сопоставимый риск развития ИМ, хотя у лиц с отягощенной наследственностью по всем трем предикторам риск был несколько выше (рис. 3).

В подгруппе без семейного анамнеза ИБС относительный риск развития ИМ был достоверно выше у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ = 1,92; 95% ДИ = 1,16–3,16), генотипа GG *rs10757278* (ОШ = 1,82; 95% ДИ = 1,10–3,00). В группе лиц с отягощенной наследственностью по ИБС риск развития ИМ был так же, как и в группе без семейного анамнеза ИБС, выше у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ = 2,19; 95% ДИ = 1,28–3,75), генотипа GG *rs10757278* (ОШ = 2,23; 95% ДИ = 1,31–3,81).

Заключение

Таким образом, нами подтверждены данные, полученные на различных популяциях по ассоциации двух ОНП *rs1333049* и *rs10757278* региона 9Sp21.3 с ИМ. Оба изученных ОНП обладали независимой предикторной ролью как в общей группе, так и при раздельном гендерном анализе.

В нашей работе впервые в России проведен анализ взаимосвязи полиморфизмов локуса 9Sp21.3 хромосомы, ассоциированных с развитием ИМ и отягощенной наследственностью. В крупном исследовании в Германии Scheffold T. et al. (2011) была показана ассоциация генетических маркеров – пяти ОНП локуса 9Sp21.3 с положительным семейным анамнезом. Относительный риск развития ИМ у гомозигот по аллелю риска *rs1333049* и *rs10757278*, имеющих отягощенную наследственность, был достоверно выше в сравнении с общей группой. При этом отдельного анализа у лиц без отягощенного семейного анамнеза не проводилось. В отличие от нашей работы, данное исследование проводилось только на мужском контингенте. Нами продемонстрирована «универсальность» локуса 9Sp21.3 как генетического предиктора ИМ. Показано, что ОНП *rs1333049* и *rs10757278* региона 9p21.3 генома человека являются предикторами ИМ, не зависящими ни от «традиционных» факторов риска, ни от наличия отягощенного семейного анамнеза ИБС.

С клинической точки зрения основным смыслом использования геномной информации является прогнозирование риска и первичная профилактика ИМ, где, в свою очередь, уже используются стандартные

факторы риска. Очевидно, что генетический вклад, несмотря на статистическую независимость, испытывает определенное воздействие окружающей среды, чтобы реализоваться. Интеграция генетических предикторов в имеющиеся шкалы оценки риска и разработка клинико-генетических рискометров является одним из наиболее перспективных направлений в определении индивидуального риска развития заболевания.

Литература

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937–52.
2. Chow C. K., Islam S., Bautista L. et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 619–27.
3. Perk J., Backer G. D., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012, doi:10.1093.
4. Cardiovascular prevention. Russian recommendation. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6) (Suppl.2) 64p. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Российские рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6). Приложение 2. 64 с.).
5. Motazacker M. M., Pirruccello J., Huijgen R. et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2012; 33 (11): 1360–6.
6. Van der Net J. B., Oosterveer D. M., Vermissen J. et al. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia. Eur Heart J 2008; 29: 2195–201.
7. Maitra A., Dash D., John S. et al. A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians. J Genet 2010, 88: 113–8.
8. Hiura Y., Fukushima Y., Yuno M. et al. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population. Circ J 2008, 72: 1213–7.
9. Shen G. Q., Rao S., Martinelli N. et al. Association between four SNP's on chromosome 9p21 and myocardial infarction is replicated in an Italian population. J Hum Gen 2008, 53 (2): 144–150.
10. Franceschini N., Carty C., Buzkova P. et al. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study. Circ Cardiovasc Genet 2011, 4 (6): 661–72.
11. Maksimov V. N., Kulikov I. V., Orlov P. S. et al. Evaluation of association between 9 genetic polymorphisms and myocardial infarction in the Siberian population. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2012, 5: 24–9. Russian (Максимов В. Н., Куликов И. В., Орлов П. С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. Вестник РАМН 2012, 5: 24–9).
12. Smith J. G., Melander O., Lovkist H. et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study. Circ Cardiovasc Genet 2009, 2 (2): 159–64.
13. Helgadottir A., Thorleifsson G., Magnusson K. P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. Nat Genet 2008, 40: 217–24.
14. Bown M. J., Braund P. S., Thompson J. et al. Association between the coronary artery disease risk locus on chromosome 9p21.3 and abdominal aortic aneurysm. Circ Cardiovasc Genet 2008, 1: 39–42.
15. Nazarenko M. S., Markov A. V., Sleptsov A. A. et al. The status of *CDKN2A* ($P16^{INK4A}$ и $P14^{ARF}$) gene methylation in carotid arteries tissue in patient with atherosclerosis. Medical Genetic 2012, 11 (2): 34–7. Russian (Назаренко М. С., Марков А. В., Слепцов А. А. и др. Статус метилирования гена *CDKN2A* ($P16^{INK4A}$ и $P14^{ARF}$) в тканях сонных артерий у больных атеросклерозом. Медицинская генетика 2012, 11 (2): 34–7).
16. Linsel-Nitschke P., Schunkert H. Chromosome 9p21 and coronary risk – the mystery continues. Atherosclerosis 2011, 214 (2): 257–58.
17. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of Coronary Artery Disease. Ann Rev Genomics Hum Genet 2010, 11: 5.1–5.18.
18. Broadbent H. M., Peden J. F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. Hum Mol Genet 2008, 17: 806–14.
19. Ye S., Willeit J., Kronenberg F. et al. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. J Am Coll Cardiol 2008, 52: 378–84.
20. Schunkert H., Erdmann J., Samani N. J. Genetics of myocardial infarction: a progress report. Eur. Heart J 2010, 31 (8): 918–25.
21. Buysschaert I., Carruthers K. F., Dunbar D. R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study. Eur. Heart J 2010, 31: 1132–41.
22. Scheffold T., Kullmann S., Huge A. et al. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry. BMC Cardiovascular Disorders 2011, 11: 9. doi: 10.1186/1471–2261–11–9.

Predictive role of chromosome 9p21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction

Shesternya P. A.[1], Shulman V. A.[1], Nikulina S.Yu.[1], Martynova E. A.[1], Demkina A. I.[1], Orlov P. S.[2], Maksimov V. N.[2], Voevoda M. I.[2]

Aim. To investigate the association between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) *rs10757278* and *rs1333049* of the 9p21.3 locus and family history of coronary heart disease (CHD) in myocardial infarction (MI) patients.

Material and methods. The MI group (n=243) and the control group (n=280) were comparable by such parameters as age, gender, arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, overweight and obesity, abdominal obesity, and smoking history. However, the groups were significantly different in terms of family history of CHD (p=0,004). Genome DNA was extracted from venous blood using the phenol-chloroform extraction method. The SNPs *rs10757278* (9p21.3) and *rs1333049* (9Sp21.3) were tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) and the AB 7900HT device, according to the producer's protocol (TaqMan probes, Applied Biosystems, USA).

Results. A statistically significant association between MI and the CC *rs1333049* genotype or the GG *rs10757278* genotype was observed in the whole study sample and separately in men and women. The MI odds ratio (OR) for carriers of the CC *rs1333049* genotype was 2,02 (95% confidence interval, CI, 1,32–3,08) in the whole sample, 1,91 (1,11–2,95) in men, and 2,91 (1,22–6,91) in women. For carriers of the GG *rs10757278* genotype, respective OR values were 1,98 (1,30–3,02), 1,77 (1,08–2,87), and 2,94 (1,26–6,87). Among participants without CHD in family history, OR for the CC *rs1333049* genotype (1,92, 95% CI 1,16–3,16) and the GG *rs10757278* genotype (1,82, 95% CI 1,10–3,00) were comparable for those among MI patients with CHD in family history (respective OR 2,19 (1,28–3,75) and 2,23 (1,31–3,81)).

Conclusion. For the first time in Russia, the association between MI-related polymorphisms of the 9p21.3 chromosome and family history of CHD was analysed. Two SNPs (*rs1333049* and *rs10757278*) of the 9p21.3 locus predicted MI risk independently from either conventional risk factors or CHD in family history.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 14-18

Key words: myocardial infarction, polymorphisms, *rs10757278*, *rs1333049,* 9Sp21.3 locus, family history.

[1]Prof. V. F. Voyno-Yasenetskyi Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; [2]Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА А1 И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Баирова Т. А., Долгих В. В., Колесникова Л. И., Мункоева Д. М.

Цель. Оценить вклад инсерционно-делеционного полиморфизма гена аполипопротеина А1 в реализацию дислипидемии у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) разных этнических групп: некоренной славянской и коренной бурятской.

Материал и методы. Обследовано 399 подростков, в том числе 226 – с верифицированным диагнозом ЭАГ и 173 – группы контроля. В группу включено 144 подростка некоренного этноса (63,7%) и 82 – коренного (36,3%). В группе контроля соответственно 94 (54,3%) и 79 (45,7%). Диагностику дислипидемии проводили унифицированным методом. Материалом для исследования генома послужила тотальная ДНК, выделенная неэнзиматическим методом из образцов цельной венозной крови. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием комплектов реагентов «SNP экспресс» («Litech», Москва) по протоколу производителя.

Результаты. Распространенность делетированного аллеля среди подростков коренного этноса в контрольной группе составила 8,2%, а в группе больных подростков – 8,0% (p=1,000), в группе подростков некоренной этногруппы эти показатели составили соответственно 7,9% и 9,8% (p=0,493).

Многомерный анализ позволил прогнозировать некоторые количественные показатели липидного профиля у лиц некоренной этногруппы – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*: содержание триглицеридов = 1,552 + (-0,653 *ApoA1* (*II*)); статистическую значимость модели F=7,174 p=0,009; общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 9,4%; содержание ХС-ЛПОНП = 0,613 + (-0,189 *ApoA1* (*II*)); статистическую значимость модели F=4,738, p=0,033; общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 6,3%.

Следует отметить, что среди пациентов коренной этногруппы – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1* – значимого вклада данного полиморфизма в биохимическую вариабельность липидного спектра не выявлено.

Заключение. Способность генома детерминировать клинико-биохимический фенотип вариативна и неравнозначна у представителей разных этнических групп. Результаты многомерного анализа указывают на наличие зависимости уровня ТГ и ХС-ЛПОНП от носительства инсерционно-делеционного полиморфизма гена ApoA1, что позволяет отнести данный генетический маркер к генам – «модификаторам», детерминирующим биохимический полиморфизм у пациентов некоренной этногруппы. Для подростков коренной этногруппы изучаемый молекулярно-генетический маркер индифферентен.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 19-23

Ключевые слова: ген, дислипидемия, аполипопротеин, этнос, подростки.

ФГБУ Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, Иркутск, Россия.

Баирова Т. А.* – д. м.н., руководитель лаборатории клинической генетики; Долгих В. В. – д. м.н., профессор, зам. директора по науке; Колесникова Л. И. – член-корр. РАМН, профессор, директор Центра; Мункоева Д. М. – к. м.н., научный сотрудник лаборатории клинической генетики.

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

АД – артериальное давление, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия, *ApoA* – аполипопротеин А, *ApoB* – аполипопротеин В, *ApoC* – аполипопротеин С, *ApoE* – аполипопротеин Е, *D* – делеция, *I* – инсерция, SNP – single nucleotide polymorphism.

Рукопись получена 15.06.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Нарушения липидного обмена у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) нередко регистрируют на самых ранних стадиях заболевания, в том числе в детском и юношеском возрасте [1, 2]. Такие нарушения липидного обмена как повышение ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП наряду со снижением уровня ХС-ЛПВП относят к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрация в плазме холестерина, его фракций, а также апопротеинов зависит как от питания, пола, индекса массы тела, употребления алкоголя, физической активности [3], так и от индивидуальной предрасположенности [4]. Описан ряд генетических систем, детерминирующих данную предрасположенность, в частности, гены ферментов метаболизма липидов, гены рецепторов липидов и гены липид-транспортной системы плазмы крови. К генам липид-транспортной системы относят гены белков-транспортеров эфиров холестерина, аполипопротеина В (*ApoB*), аполипопротеина С (*ApoC*), аполипопротеина Е (*ApoE*), а также аполипопротеина А1 (*ApoA1*) – основного транспортного белка ХС-ЛПВП.

К настоящему времени описан ряд полиморфизмов гена *ApoA1*, вклад некоторых из них (G-75A и C+83T) в развитие инфаркта миокарда [5], атеросклероза [6], концентрацию ХС-ЛПВП и апопротеина А в плазме [7, 8] изучен. Вместе с тем, данные о роли инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) гена *ApoA1* в развитие дислипидемии и сердечно-сосудистой патологии отсутствуют.

Одним из признанных методов оценки роли генетической составляющей мультифакториальных заболеваний является изучение ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с отдельным признаком или болезнью. Классический вариант данного метода предусматривает сравнение частоты аллелей и генотипов между группами больных и здоровых в одной и той же популяции. В случае, если частота генетического маркера среди больных значимо выше, чем в контрольной выборке, то данный маркер считается ассоциированным с заболеванием, т. е. положительная ассоциация является свидетельством того, что ассоциированный локус является молекулярно-генетическим маркером гена или один из генов болезни или патоло-

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей I/D полиморфизма гена ApoA1 в изучаемых этногруппах

№ п/п	Выборка	Генотип	n	Частота генотипов %	Частота аллелей		Гетегозиготность		χ^2	p
					I	D	Наблюдаемая	Ожидаемая		
1	Русские здоровые, RZ (n = 94)	II ID DD	79 15 0	84,04 15,96 0	0,9202± 0,0198	0,0798± 0,0198	0,1596± 0,0378	0,1468± 0,0331	0,7067	>0,05
2	Буряты здоровые, BZ (n =79)	II ID DD	66 13 0	83,54 16,46 0	0,9177± 0,0219	0,0823± 0,0219	0,1646± 0,0417	0,1510± 0,0363	0,6350	>0,05
3	Русские больные, RB (n = 107)	II ID DD	86 21 0	80,37 19,63 0	0,9019± 0,0203	0,0981± 0,0203	0,1769± 0,0335	0,1613± 0,0289	1,2243	>0,05
4	Буряты больные, BB (n = 75)	II ID DD	63 12 0	84,00 16,00 0	0,9200± 0,0192	0,0800± 0,0192	0,1200± 0,0375	0,1128± 0,0339	0,3056	>0,05

Примечание: n – наблюдаемая численность генотипов (абс.); критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга.

гического признака. При этом ассоциация может оказаться мнимой за счет малочисленности выборок, некорректности критериев отбора при формировании выборок больных и группы контроля, негомогенности популяции, в том числе по возрастному критерию и этнической принадлежности.

Результаты исследований ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов позволяют оценить риск развития заболевания или патологического признака у конкретного индивида, но известно, что вклад различных генов в формирование генетической предрасположенности к патологиям существенно различается в разных популяциях, в то время как вычисление генетического риска для пациента требует наличия информации о распределении частот аллелей и генотипов в популяции, к которой он принадлежит, что затрудняет использование данных, полученных для других популяций. Таким образом, необходимость проведения аналогичных исследований для каждой крупной популяции не вызывает сомнений.

Материал и методы

Республика Бурятия, расположенная в Восточной Сибири, является многонациональным регионом с численностью населения 972.021 человек. Основной этнический состав представлен двумя градациями: некоренное русское (66,1%) и коренное бурятское (30,0%) (по итогам Всероссийской переписи населения, 2010).

Комплексное клинико-биохимическое, функциональное и молекулярно-генетическое обследование проведено 226 подросткам с ЭАГ. Из 226 подростков первую группу наблюдения составили 144 подростка некоренной этногруппы, в том числе, 125 (86,8%) мальчиков и 19 (13,2%) девочек. Средний возраст – 16,22±1,14 лет. Во вторую группу включены пациенты коренной национальности. Всего – 82 подростка, средний возраст – 16,57±1,62 лет. В том числе: мальчиков – 70 (85,4%); девочек – 12 (14,6%). Данные об этнической принадлежности подростков выясняли путем опроса, включающего указания на национальную принадлежность предков до третьего поколения.

Группу популяционного контроля составили 173 подростка (средний возраст – 15,12±2,71 лет), в том числе: буряты – 79 (45,7%); русские – 94 (54,3%). Подростки контрольной группы не имели каких-либо острых, а также хронических заболеваний, относились к первой-второй группам здоровья и имели показатели АД <25‰ с учетом возраста, пола и роста при трехкратном измерении [9].

Основанием для диагностики ЭАГ явились показатели АД >95‰ по результатам суточного мониторирования артериального давления при отсутствии признаков вторичного генеза артериальной гипертензии.

Исследование липидного спектра крови. Уровень общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на анализаторе «Diana» («Cormay», Польша) с использованием реактивов фирмы «Cormay», Польша. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) определяли по формуле: ОХС– (ХС-ЛПВП+ХС-ЛПОНП).

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали как:

ИА=ОХС–ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП

Дислипидемию диагностировали по уровню ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ в сыворотке крови.

Выделение ДНК. Материалом для исследования послужила тотальная геномная ДНК, выделенная неэнзиматическим методом из образцов цельной венозной крови. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в автоматическом термоциклере «Biometra» (Германия) с использованием комплектов реагентов

Таблица 2

Частота инсерции гена ApoA1 в различных популяциях

№	Выборка	n	Частота инсерции,%	Достоверность различий, p	
				некоренная выборка	коренная выборка
1	Франция [10]	106	99,0	0,016	0,017
2	Индусы – хинду [10]	56	85,0	0,180	0,201
3	Индусы – мусульмане [10]	108	90,4	0,622	0,640
4	Пакистан [10]	84	72,0	0,0006	0,001
5	Китай [10]	98	82,0	0,042	0,054
6	Тайвань [10]	166	93,6	0,536	0,557
7	Алтайцы [11]	345	84,7	0,079	0,103
8	Казахи [12]	158	92,4	1,000	1,000
9	Киргизы [12]	100	94,6	0,396	0,414
10	Таджики [12]	82	90,4	0,643	0,658
11	Дунгане [12]	88	88,6	0,490	0,512
12	Татары [13]	76	91,4	0,816	0,824
13	Коми-пермяки [13]	80	91,3	0,813	0,821
14	Узбеки [13]	72	90,3	0,654	0,668
15	Уйгуры [13]	80	54,8	0,0000	0,0000
16	Башкиры [13	55	80,4	0,034	0,044
17	Горные марийцы [13]	88	82,2	0,045	0,059
18	Мордва – мокша [13]	60	88,3	0,412	0,432
19	Удмурты [13]	80	84,6	0,147	0,169
20	Буряты, взрослая популяция Улан-Удэ [14]	114	91,2	0,798	0,808
21	Собственные данные:				
	• Русские	94	92,0		
	• Буряты	79	91,8		

«*SNP*-экспресс» («Литех», Москва) по протоколу производителя.

Статистические методы. Статистическая обработка результатов проведена по общепринятой методике вариационной статистики. Для проверки эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использован критерий χ^{2}. Для построения модели прогнозирования количественных данных использованы обобщенные линейные модели *GLM* (General Linear Model). Статическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistics for Windows®», версия 5,5 (StatSoft, USA) и SPSS, версия 11.5.

Результаты

Проведено исследование распространенности инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) гена *ApoA1* в качестве генетического маркера дислипидемии в изучаемых популяциях.

Частоты генотипов полиморфного маркера *I/D* гена *ApoA1* у здоровых подростков разных этнических групп были следующими: среди подростков некоренной этногруппы носители *II*-генотипа составили 84,0%, *ID* – 16,0%; *DD* – 0,0%; среди подростков коренной этногруппы соответственно 83,5%; 16,5%; 0,0% (табл. 1).

Достоверных различий в частотах генотипов в обеих популяционных выборках нами не выявлено. В распределении генотипов и частот аллелей гена *ApoA1* во всех группах наблюдалось отклонение от равновесия Харди-Вайнберга, обусловленное недостатком носителей гетерозиготного генотипа *ID* и отсутствием носителей *DD*-генотипа.

Частота *D*-аллеля в русской популяции составила 7,9%, среди бурят – 8,2%, при этом наши результаты сопоставимы с данными исследователей, изучавших частоты аллелей данного полиморфизма в других популяциях и странах (табл. 2).

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на невысокое разнообразие частоты встречаемости *I/D* полиморфизма гена *ApoA1* в изучаемых популяциях, принадлежащих к европеоидной и монголоидной расам.

Сравнительный анализ распространенности аллелей гена *ApoA1* у больных ЭАГ подростков и подростков группы контроля не выявил достоверных различий. Так, среди подростков коренной этногруппы в контрольной группе распространенность делетированого аллеля составила 8,2%, а в группе больных подростков – 8,0% (p=1,000), в группе подростков некоренной этногруппы показатели составили соответственно 7,9% и 9,8% (p=0,493).

Таким образом, сравнительный анализ частот генотипов и аллелей инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1* среди здоровых и больных ЭАГ подростков обеих этногрупп не выявил достоверных различий.

Следующим этапом нашей работы явилась разработка с помощью многомерного анализа моделей, позволяющих прогнозировать некоторые количественные показатели липидного профиля у лиц – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*:

Содержание триглицеридов = 1,552 + (-0,653 *ApoA1* (*II*))

Статистическая значимость модели F=7,174 p=0,009

Общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 9,4%

Содержание ХС-ЛПОНП = 0,613 + (- 0,189 *Apo A1* (*II*))

Статистическая значимость модели F=4,738, p=0,033

Общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 6,3%

Следует отметить, что вклад изучаемого полиморфизма в содержание ТГ и ХС-ЛПОНП не высок и составляет 9,4% и 6,3%, соответственно, что может быть объяснено наличием других факторов, способных оказывать влияние на уровень данных липидных компонентов. В частности, другие генетические маркеры и их полиморфизмы, а также особенность пищевого рациона, двигательного стереотипа и др.

Анализ основных показателей липидного обмена у пациентов бурятской популяции – носителей разных генотипов – статистически значимых различий не выявил, в том числе и по уровню ХС-ЛПВП.

Обсуждение

Апобелки А1 составляют больший процент общей массы белка в ХС-ЛПВП. Аполипопротен А способен захватывать ХС с мембран клеток и других липопротеинов и осуществлять обратный транспорт ХС в печень, где он превращается в желчные кислоты и выводится из организма. Общий пул циркулирующего в крови ХС-ЛПВП формируется из трех источников: за счет образования в печени, за счет поступления из кишечника и за счет образования из ремонтантных хиломикронов. Наряду с этим существует иной путь образования ХС-ЛПВП, в частности, в ходе цепочки метаболических превращений, когда из богатых триглицеридами ХС-ЛПОНП происходит элиминация *ApoA1* и *ApoA II* с последующим накоплением в нем *ApoC* и *ApoE* и превращением их в ХС-ЛПНП.

Таким образом, носительство делетированного аллеля гена *ApoA1* определяет нарушение экспрессии липидтранспортного белка *ApoA 1*, модулируя дислипидемию: носительство диаллеля по делеции гена *ApoA1*→ нарушение экспрессии апобелка А1 → ↓ ХС-ЛПВП → ↑ХС-ЛПОНП → ↑ ТГ. Между ХС-ЛПВП и ХС-ЛПОНП существуют обратно пропорциональные отношения: чем выше уровень ХС-ЛПВП, тем быстрее происходит липолиз ХС-ЛПОНП.

Результаты собственного исследования свидетельствуют об участии инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1* в формировании дислипидемических нарушений у подростков некоренной этногруппы, а именно, делетированный аллель инициирует проатерогенные нарушения, а носительство гомозиготного генотипа по инсерции является защитным. В бурятской популяции нами не выявлено ассоциации *I/D* полиморфизма гена *ApoA1* с показателями липидограммы, что позволяет рассматривать данный генетический маркер как индифферентный для данной популяции.

«Известно, что функционирование живых организмов зависит от поступления нутриентов из окружающей среды. При этом одним из существенных путей адаптации человека является нутриент-зависимая регуляция функционирования клеточного генома. Хотя нутриенты оказывают влияние на формирование популяционного фенотипа, рядом исследователей рассматривается другой вариант ответной реакции организма – на уровне индивидуального генотипа» (Залесский, 2006). Так, в условиях Сибири при усилении холодового стресса формируется тип животноводческого хозяйства, располагающий к высококалорийной диете с высоким удельным содержанием белков и жиров. Формирование в течение тысячелетий такого пищевого стереотипа представляет собой, с одной стороны, социальную реакцию на воздействие естественных экологических факторов, с другой, пищевой стереотип детерминирует молекулярные механизмы нутриент-зависимого взаимодействия, направленного на максимальную адаптацию к пищевой «интервенции», в том числе к высококалорийному питанию с высоким содержанием жиров, характерному для коренного населения Сибири.

Отсутствие ассоциации данного генетического маркера с параметрами липидного спектра при низкой распространенности делетированного аллеля гена *ApoA1* в выборке подростков коренной популяции возможно является отражением так называемой концепции «экономного генома», т.е. особого генетически детерминированного адаптивного метаболического профиля популяции, исторический стаж проживания которой в суровых климатогеографических условиях закрепил доминирование в пищевом рационе белково-липидных энергоносителей и формирование так называемого «полярного адаптивного метаболического типа». В то время как у подростков некоренной этногруппы инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ApoA1* участвует в регуляции липидного обмена: носители делетированного аллеля имеют риск по формированию дислипидемии проатерогенной направленности.

Заключение

Использование метода ассоциативных связей не выявило статистически значимых отличий частоты

встречаемости изучаемых структурно-генетических полиморфизмов в группах популяционного контроля и среди пациентов с ЭАГ. Тем не менее, результаты многомерного анализа указывают на наличие зависимости уровня ТГ и ХС-ЛПОНП от носительства инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*, что позволяет отнести данный генетический маркер к генам – «модификаторам», детерминирующим биохимический полиморфизм. При этом способность генома детерминировать клинико-биохимический фенотип вариабельна и неравнозначна у представителей разных этнических групп.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю ГУЗ «Детская республиканская клиническая больница» А.Б-Ж. Бимбаеву и сотрудникам учреждения за содействие в выполнении некоторых этапов исследования: лечение пациентов, включенных в исследование, а также первичная обработка образцов крови.

Литература

1. Nefedova Zh. V., Soboleva M. K., Kainara V. G. Atherogenous blood potential at children and teenagers with essentsialny arterial hypertension. Actual problems of pediatrics: Materials X-th of the Congr. of Pediatr. of Russia; 2006. p. 414–15. Russian (Нефедова Ж. В., Соболева М. К., Кайнара В. Г. и др. Атерогенный потенциал крови у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Актуальные проблемы педиатрии: Материалы X Конгресса педиатров России; 2006. 414–5).
2. Denisova D. V. Fifteen-year trends of risk factors of coronary heart disease and a food at teenagers of 14–17 years: Avtoref. diss. ...Dr.s of medical sciences. – Novosibirsk, 2009. Russian (Денисова Д. В. Пятнадцатилетние тренды факторов риска ишемической болезни сердца и питания у подростков 14–17 лет: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009).
3. Ascaso J. F., Fernanadez-Cru A., Gonazlez Santos P. et al. Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL Forum. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4:299–314.
4. Goldschmidt-Clermont P. J., Dong C., Seo D. M. et al. Atherosclerosis, inflammation, genetics, and stem cells: 2012 update. Curr Atheroscler Rep. 2012 Jun;14 (3):201–10.
5. Dawar R., Gurtoo A., Singh. R. Apolipoprotein A1 gene polymorphism (G-75A and C+83T) in patients with myocardial infarction: a pilot study in a north Indian population. Am J Clin Pathol. 2010; 134 (2):249–55.
6. Miroshnikova V. V., Rodyguna T. I., Demina T. I. Associations of genetic options апопротеина A-1 with development of atherosclerosis in inhabitants of St. Petersburg. Ecological genetics 2010; 2:24–8. Russian (Мирошникова В. В., Родыгина Т. И., Демина Е. П. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А-1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. Экологическая генетика 2010; 2: 24–8).
7. Padmaja N., Ravindra Kumar M., Adithan C. Association of Polymorphisms in Apolipoprotein A1 and Apolipoprotein B Genes with Lipid Profile in Tamilian Population. Indian Heart J. 2009; 61:51–4.
8. Ali I Albahrani, Jannete Usher J, Mohammed Alkindi et al. ApolipoproteinA1–75 G/A (M1) polymorphism and Lipoprotein (a); Anti- vs. Pro-Atherogenic properties. Lipids in Health and Disease 2007; (6):19.
9. Recommendations about diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension at children and teenagers. J. Pediatr. (Enclosure) 2003; 2. Russian (Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Педиатрия (Приложение) 2003).
10. Stoneking N., Fontius J. J., Clifford S. L. et al. Alu insertion polymorphisms and human evolution: evidence for a larger population size in Africa. Genome Res. 1997; 7:1061–71.
11. Stepanov V. A., Charkov V. N., Soltobaeva Zh. O. et al. Y-хромосомы in population of Central Asia. Genetics 2001; 37 (2):256–9. Russian (Степанов В. А., Харьков В. Н., Солтобаева Ж. О. и др. Гаплотипы Y-хромосомы в популяции средней Азии. Генетика 2001; 37 (2):256–9).
12. Chitrinskaya Yu. I., Stepanov V. A., Pyzirev V. P. et al. Genetic differentiation of the population of Central Asia according to autosomny markers. Genetics 2003; 39 (10):1389–97. Russian (Хитринская Ю. И., Степанов В. А., Пузырев В. П. и др. Генетическая дифференциация населения Средней Азии по данным аутосомных маркеров. Генетика 2003; 39 (10):1389–97).
13. Kchusainova R. I., Akchmetova V. L., Kukuev I. A. et al. Genetic structure of the people of the Volga-Ural region and Central Asia according to Alu – polymorphism. Genetics 2004; 40 (4):552–9. Russian (Хусаинова Р. И., Ахметова В. Л., Кутуев И. А. Генетическая структура народов Волго-Уральского региона и Средней Азии по данным Alu – полиморфизма. Генетика 2004; 40 (4):552–9).
14. Chitrinskaya Yu. I., Stepanov V. A., Pyzirev V. P. The Alu-polymorphism analysis in the Buryat populations. Genetics 2001; 37 (11): 1553–58. Russian (Хитринская И. Ю., Степанов В. А., Пузырев В. П. Анализ Alu-полиморфизма в бурятских популяциях. Генетика 2001; 37 (11):1553–58).
15. Zalesskii V. N., Velikaya V. N., Dinnik O. B. Molecular mechanisms of nutrient-dependent regulation of an expression of genes and DNA stabilization: bases dietomiki. Russian (Залесский В. Н., Великая Н. В., Дынник О. Б. Молекулярные механизмы нутриентзависимой регуляции экспрессии генов и стабилизации ДНК: основы диетомики). http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2006/n06_1_3.htm (31 May 2012)).

Apolipoprotein A1 gene and its role in dyslipidemia development across ethnic groups of patients with essential arterial hypertension

Bairova T. A., Dolgikh V. V., Kolesnikova L. I., Munkoeva D. M.

Aim. To assess the impact of insertion-deletion polymorphism of apolipoprotein A gene on the development of dyslipidemia among adolescents with essential arterial hypertension (EAH), in regard to the ethnic group: non-indigenous Slavic vs. indigenous Buryat.

Material and methods. In total, 399 adolescents were examined: 226 patients with the verified EAH diagnosis and 173 controls. Among EAH patients, 144 adolescents (63,7%) were from the non-indigenous ethnic group, while 82 (36,3%) were from the indigenous one; among controls, the respective figures were 94 (53,4%) and 79 (45,7%). Dyslipidemia was diagnosed using the unified criteria. For genetic analyses, total DNA was extracted from venous blood samples, using a non-enzymatic method. DNA fragments were amplified in the polymerase chain reaction (PCR), using the reagent kit "SNP express" according to the producer's protocol (Litech, Moscow).

Results. The deletion allele prevalence in adolescents from the indigenous ethnic group was 8,2% among controls and 8,0% among EAH patients (p=1,000). In the non-indigenous ethnic group, the respective figures were 7,9% and 9,8% (p=0,493). According to the multivariate analysis results, lipid levels in non-indigenous carriers of various insertion-deletion *ApoA1* genotypes could be predicted as follows: triglyceride (TG) levels = 1,552 + (-0,653 *ApoA1 (II)*; model F=7,174, p=0,009; R^2=9,4%; very low-density lipoprotein cholesterol (VLD-CH) levels = 0,613 + (-0,189 *ApoA1 (II)*); model F=4,738, p=0,033; R^2=6,3%.

Among indigenous patients – carriers of various insertion/deletion *ApoA1* genotypes, this polymorphism did not appear to have a significant impact on lipid metabolism parameters.

Conclusion. The genome impact on clinical and biochemical phenotype is variable and differs across ethnic groups. Multivariate analyses have demonstrated that TG and VLD-CH levels are associated with the insertion/deletion *ApoA1* gene polymorphism. Therefore, this genetic marker could be regarded as a "modifier" gene which determines biochemical polymorphism in non-indigenous patients. In adolescents from the indigenous ethnic group, this molecular and genetic marker appeared irrelevant.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 19-23

Key words: gene, dyslipidemia, apolipoprotein, ethnos, adolescents.

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

ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ДО- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Прокофьева Е. Б., Автандилов А. Г.

Цель. Определить вклад климактерических нарушений в период менопаузы в динамику изменений сосудистой стенки у женщин с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование было включено 129 женщин, 101 из которых отмечали повышение артериального давления (АД) и 28 женщин были включены в исследование без признаков АГ. Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование, мониторирование АД, допплеровское исследование плечевой артерии (ПА) с проведением пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Оценивались показатели СМАД, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), диастолической и эндотелиальной функции в зависимости от возраста и сроков наступления климактерических нарушений.

Результаты. По результатам СМАД, у женщин исследуемой группы была выявлена I и II степень АГ. Стаж АГ увеличивался с возрастом и у пациенток в доменопаузальном периоде составил 4,67±0,45, у женщин в периоде ранней менопаузы – 6,47±0,57, поздней менопаузы – 12,48±0,94 года. Признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) зарегистрированы во всех трех группах, однако, они были более выражены у женщин в период поздней менопаузы и достоверно отличалась от таковых у женщин в доменопаузальном периоде ($p<0,05$).

Среднее значение диаметра ПА у женщин в доменопаузальном периоде составило 3,88 ±0,07 мм, у женщин в раннем постменопаузальном периоде – 4,11±0,08 и позднем менопаузальном периоде – 4,08±0,08 ($p<0,05$). При проведении пробы с реактивной гиперемией зарегистрировано нарушение сосудистой реактивности, проявлявшееся недостаточным расширением ПА: в доменопаузальном периоде в 36,1% случаев, в раннем менопаузальном периоде в 46,9% случаев и в позднем менопаузальном периоде в 60,6% случаев.

Заключение. Дисфункция эндотелия сосудов была более значима у женщин в позднем менопаузальном периоде, что говорит о более выраженном поражении сосудов у женщин с АГ с наступлением менопаузы и о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений в данном периоде.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 24-28

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, менопауза, эндотелиальная дисфункция.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия.

Прокофьева Е. Б.* – заочный аспирант, врач-терапевт ГБУЗ «КДЦ № 6 ДЗМ», Автандилов А. Г. – зав. кафедрой терапии и подростковой медицины.

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

АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ПА – плечевая артерия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ТГ – триглицериды, ОТС – относительная толщина стенки артерии, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНЗВД – эндотелий-независимая вазодилатация.

Рукопись получена 24.10.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Артериальная гипертония в России, как и во всех техногенных странах, является одной из актуальных медико-социальных проблем. Распространенность АГ в Российской Федерации превышает 39% у мужчин и 41% у женщин и имеет отчетливую тенденцию к росту [1]. При этом уровень АД контролирует лишь небольшое число больных с АГ. АГ и ее осложнения занимают первое место в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

В настоящее время все большее значение в патогенезе АГ придается дисфункции эндотелия, под которой понимают нарушение процессов поддержания местного гемостаза, сосудистого тонуса и регуляции пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку [3, 4]. Выяснено, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Эпидемиологические и клинические исследования выявляют различия в развитии атеросклеротического поражения сосудов у человека в зависимости от пола [5, 6]. Наряду с общими факторами риска, такими как наследственный анамнез, питание, ожирение, курение, неблагоприятный липидный профиль, низкая физическая активность, диабет и АГ, у женщин имеется еще один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – наличие дефицита эстрогенов в постменопаузе [5]. Повышение АД в период менопаузы совпадает с возрастными изменениями, однако нельзя исключить неблагоприятную роль гипоэстрогении в развитии АГ [7]. Вместе с тем, есть сообщения, что эстрогензаместительная терапия в постменопаузе сопровождается снижением случаев заболеваний сердечно сосудистой системы [8, 9].

Менопаузой считают прекращение менструаций, которое характеризуется прогрессирующим дефицитом женских половых гормонов. В странах с развитой экономикой средний возраст наступления менопаузы составляет 50 лет. Естественная менопауза устанавливается ретроспективно, по прошествии не менее 12 месяцев с момента последней самостоятельной менструации. Менопаузальный период принято разделять на ранний, в течение 2 лет, и поздний, более 2 лет с момента прекращения менструаций. Для оценки степени тяжести климактерического синдрома существует несколько критериев, но более распространенным является определение индекса Куппермана, который основан на оценке количества приливов и других симптомов, связанных с наступлением менопаузы.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатель	I группа с АГ До менопаузы n=36	II группа с АГ Постменопаузальный период		Группа сравнения без АГ n=28	
		IIa группа Ранняя менопауза n=32	IIb группа Поздняя менопауза n=33	Группа А До менопаузы n=15	Группа В Менопауза n=13
Средний возраст, лет (M±sd)	43,0±1,01	50,75±0,34	56,1±0,45	32,9±2,16	52,5±1,39
ИМТ кг/м²	27,4±0,39	27,1±0,52	28,4±0,28	22,5±0,88	25,3±0,68
ППТ кг см	1,82±0,02	1,81±0,02	1,82±0,02	1,64±0,03	1,72±0,03
Индекс Куппермана	0	23,8±1,47	21,5±1,58	0	19,9±2,89
Стаж АГ, годы	4,67±0,45	6,47±0,57	12,48±0,94	-	-
Глюкоза, Моль/л	5,07±0,12	4,92±0,12	5,08±0,11	4,66±0,17	4,85±0,2
ХС, Ммоль/л	5,78±0,17	6,0±0,15	6,30±0,24	5,05±0,30	5,74±0,40
ТГ, Ммоль/л	1,41±0,12	1,71±0,25	1,54±0,17	0,91±0,08	0,96±0,14
ЛПОНП, Моль/л	0,67±0,06	0,86±0,12	0,79±0,09	0,32±0,36	0,44±0,06
ЛПВП Моль/л	1,06±0,11	0,96±0,12	1,25±0,17	1,41±0,08	1,31±0,15
САД за сутки, мм рт.ст.	141,7±2,47	145,9±5,31	145,0±2,72	-	-
ДАД за сутки, мм рт.ст.	93,1±1,79	94,04±1,91	95,0±1,74	-	-
СНС САД,%	10,77±0,90	9,83±1,11	8,9±1,03	-	-
СНС ДАД,%	17,80±0,95	17,21±1,37	18,0±1,25	-	-

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, АГ – артериальная гипертония, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения АД.

В последние десятилетия появилось большое число исследований, посвященных изучению функционального состояния эндотелия с помощью допплерографии плечевой артерии при различных клинических ситуациях. Было показано, что дисфункция эндотелия выявляется еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки при наличии таких факторов риска, как АГ, курение, гиперлипидемия, нарушение углеводного обмена [10–12].

При АГ в стенках крупных артерий происходят процессы ремоделирования [13, 14]. Ряд исследований продемонстрировал увеличение жесткости сосудов у женщин, находящихся в постменопаузе, что, вероятно, связано с потерей защитного эффекта эстрогенов и изменением экстрацеллюлярного матрикса артериальной стенки [10, 11].

Целью исследования явилось определение негативного вклада менопаузы в динамику изменений сосудистой стенки, ее реактивности у женщин с АГ.

Материал и методы

Протокол исследования включал обследование 101 женщины с АГ в состоянии до- и постменопаузы, в возрасте от 29 до 61 года. Включенные в исследование женщины были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия климактерических проявлений. Первую группу составили 36 женщин без климактерических нарушений в анамнезе. Вторую группу составили 65 женщин, которые, в свою очередь, были разделены на две подгруппы в зависимости от давности наступления менопаузы, из которых 32 женщины (IIa группа) находились в состоянии ранней менопаузы и 33 женщины (IIb группа) – в состоянии поздней менопаузы. Все женщины не курили и имели нормальную массу тела. Диагноз АГ был подтвержден результатами клинического и анамнестического анализа, данными СМАД. В качестве группы контроля обследованы 28 практически здоровых женщин без АГ, сопоставимых по возрасту, 15 из которых находились в доменопаузальном периоде, 13 – в постменопаузальном периоде. Для оценки тяжести проявлений климактерического синдрома использовали индекс Куппермана. Проводилась оценка антропометрических данных с вычислением индекса массы тела (ИМТ) и площади поверхности тела (ППТ), определяли содержание общего холестерина (ХС) и его фракций, триглицеридов (ТГ), уровень глюкозы крови. Исходная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным проведено допплерэхокардиографическое исследование сердца на аппарате Vivid 3 Vingmed Technology GE с определением размеров камер сердца, показателей локальной и глобальной сократимости, определением относительной толщины стенок (ОТС) и вычисление массы и индекса массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ), оценкой характеристик трансмитрального кровотока и определение диастолической функции по соотношению показателей E/A, DTE, IVRT.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели исследуемых групп больных

Показатель	I группа с АГ До менопаузы n=36	II группа с АГ Постменопаузальный период		Группа сравнения без АГ n=28	
		IIa группа Ранняя менопауза n=32	IIb группа Поздняя менопауза n=33	Группа А До менопаузы n=15	Группа В Менопауза n=13
КДР, см	4,85±0,06	4,85±0,65	4,89±0,12	4,62±0,1	4,61±0,08
КСР, см	3,09±0,09	3,12±0,05	3,05±0,09	2,96±0,07	2,91±0,06
ФВ,%	65,39±0,71	65,6±0,75	66,4±0,88	65,9±0,77	66,4±0,67
ФУ,%	35,9±0,62	36,16±0,58	37,5±0,75	36,4±0,61	36,8±0,57
E/A	1,18±0,05	1,04±0,04	0,91±0,03	1,56±0,10	1,19±0,08
DTE, мсек	196,9±7,76	207,0±10,7	213,57±7,44	188,1±5,87	169,7±11,59
IVRT, мсек	97,32±2,33	102,2±1,99	107,7±2,47	76,5±2,80	87,3±4,60
ММ ЛЖ, г	203,97±8,04	211,71±9,85	236,76±10,83	147,40±8,78	169,05±8,44
ИММ ЛЖ, г/м²	112,36±4,50	116,95±4,94	130,04±5,51	89,82±5,67	97,92±3,81
ОТС, см	0,41±0,008	0,42±0,01	0,42±0,01	0,36±0,01	0,40±0,01

Примечание: данные представлены в виде M±sd.

Сокращения: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения, E/A – соотношение пика E к пику A трансмитрального кровотока, DTE – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки.

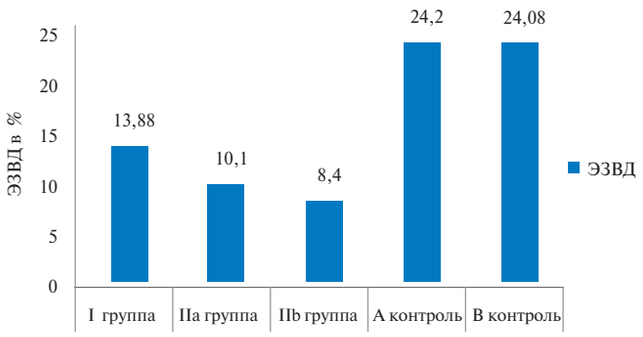


Рис. 1. Проба с реактивной гиперемией у женщин в исследуемых группах.

При исследовании ПА с помощью допплерографии высокого разрешения проводилась оценка эндотелий – зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при помощи пробы с реактивной гиперемией, а эндотелий – независимой вазодилатации (ЭНЗВД) – пробы с нитроглицерином. Измерение плечевой артерии осуществлялось в режиме двумерного сканирования, датчиком с частотой 10 МГц. По результатам измерений рассчитывали процент расширения ПА в ответ на реактивную гиперемию и нитроглицерин. Признаком эндотелий – зависимой дисфункции считали расширение ПА менее 10%. Проба с нитроглицерином считалась положительной при приросте диаметра ПА на 20% и более от исходного значения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы статистической обработки данных «Statistica 6,0» (Stat Soft USA). Количественные показатели представлены средней и ошибкой средней (M±sd). На основании этих показателей из числа наблюдений в группе (n) высчитывали коэффициент Стьюдента-t, достоверность различий между средними показателями сравниваемых вариационных рядов – p. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

В результате проведенного обследования выяснилось, что показатели АД достоверно не отличались во всех трех группах обследуемых больных. Среднее значение систолического артериального давления (САД) за сутки в I группе составило 141,7±2,47 мм рт.ст., во IIa группе – 145,9±2,81 мм рт.ст., и в IIb группе – 145,0±2,72 мм рт.ст. Такая же тенденция наблюдалась и в отношении средних значений диастолического артериального давления (ДАД) за сутки: в I группе последнее составило 93,1±1,79 мм рт.ст., во IIa группе – 94,04±1,91 мм рт.ст., и в IIb группе – 95,0±1,74 мм рт.ст. Стаж АГ увеличивался с возрастом пациенток и составил в I группе 4,67±0,45, во IIa группе – 6,47±0,57, и во IIb группе – 12,48±0,94 года.

По уровню АД у женщин I группы АГ первой степени встречалась в 91,7% случаев, второй степени – в 8,3% случаев. У пациенток IIa группы АГ первой степени составила 74,2%, АГ второй степени – 25,8%. Во IIb группе первая степень АГ наблюдалась в 84,9% случаев, АГ второй степени – в 15,1% случаев.

При анализе показателей СМАД не было выявлено достоверных отличий ЧСС и вариабельности АД между группами. Анализ суточного профиля АД у пациенток IIa и IIb групп продемонстрировал преобладание профиля по типу «non-dipper» (57,6% и 56,2%, соответственно) над вариантом «dipper»

Таблица 3

Эндотелиальная функция в исследуемых группах

Показатель	Группа I До менопаузы n=36	Группа IIa Ранняя менопауза n=32	Группа IIb Поздняя менопауза n=33	Достоверность различий	
				Между IIa и I группой	Между IIb и I группой
D, мм	3,88±0,07	4,11±0,08	4,08±0,08	<0,05	<0,05
Vps, см/с	18,18±1,34	18,67±0,97	15,99±0,83	нд	нд
ЭЗВД,%	13,88±1,28	10,1±1,54	8,4±1,53	нд	<0,05
ЭНЗВД,%	19,18±1,92	14,87±1,91	17,27±4,49	нд	нд

Примечание: нд – данные недостоверны.

Сокращения: D – диаметр плечевой артерии, Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, ЭЗВД – эндотелий – зависимая вазодилатация, ЭНЗВД – эндотелий – независимая вазодилатация.

(42,4% и 43,8%, соответственно). В I группе тип «dipper» составил 58,3% наблюдений, «non-dipper» – 41,7% наблюдений. Следует отметить высокую частоту патологического суточного профиля АД «non-dipper» во всех трех группах обследуемых женщин.

У всех исследуемых женщин были зарегистрированы нормальные показатели глюкозы крови. Индекс Куппермана у женщин с АГ соответствовал умеренной степени климактерических проявлений и составил 23,8±1,47 во IIa группе, и 21,5±1,58 – во IIb группе. В группе сравнения климактерические проявления были выражены незначительно, и среднее значение индекса Куппермана составило 19,9±2,89.

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики показал, что у всех обследуемых были нормальные размеры камер сердца с тенденцией к возрастанию. Показатели локальной и глобальной сократимости левого желудочка находились в пределах нормы. У всех обследуемых пациенток фракция выброса превышала 60%.

Эхокардиографические показатели обследуемых женщин представлены в таблице 2.

Признаки ДД ЛЖ зарегистрированы во всех трех группах, однако более выражены во IIb группе и достоверно отличались от IIa и I групп ($p<0,05$). Усредненные значения DTE и IVRT у женщин в доменопаузальном периоде не превышали нормальных показателей и составили 196,9±7,76 и 97,3±2,33, соответственно. Отмечено нарастание нарушений диастолической функции левого желудочка у женщин, как в ранний, так и в поздний периоды постменопаузы, которое свидетельствует о нарушении релаксации левого желудочка и связано с нарастающим снижением эластичности миокарда. Та же тенденция наблюдалась и в группе сравнения у женщин без АГ ($p<0,05$). Достоверное различие таких показателей, как отношение E/A и IVRT между женщинами в до- и постменопаузальном периоде и четкое проявление ДД ЛЖ у женщин как с АГ, так и в группе сравнения с наступлением менопаузы, достоверно подтверждает вклад не только возрастного фактора в нарушение процессов релаксации левого желудочка, но и непосредственно самого периода менопаузы.

По сравнению с группой контроля, где ИММ ЛЖ составил 89,82±5,67 у женщин в доменопаузальном периоде и 97,9±3,81 в постменопаузальном периоде, у женщин с АГ относительная толщина стенок, показатели ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ достоверно превышали таковые у женщин без АГ ($p<0,05$), что подтверждает роль АГ как фактора риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка.

Диаметр ПА достоверно отличался у женщин из I и IIa и IIb групп. Среднее значение диаметра сосуда у женщин в доменопаузальном периоде составило 3,88±0,07 мм, у женщин в постменопаузальном периоде оно было значительно большим – 4,11±0,08 и 4,08±0,08 в группах IIa и IIb, соответственно ($p<0,05$). Различий скоростных показателей (Vps) во всех группах больных получено не было (табл. 3).

При проведении пробы с реактивной гиперемией зарегистрировано нарушение сосудистой реактивности, проявлявшееся недостаточным расширением ПА, в 36,1% случаев в первой группе, в 46,9% случаев – во IIa группе и в 60,6% случаев – во IIb группе. Эндотелиальная дисфункция была наиболее значима у женщин с АГ в период поздней менопаузы (рисунок 1), и у большинства пациенток выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции именно с наступлением менопаузы ($p<0,05$).

При исследовании ЭНВЗД проба с нитроглицерином была положительной в 50% случаев у пациенток первой группы, в 33,3% случаев – во IIb группе и в 28% случаев – во IIa группе, что, по-видимому, свидетельствует о наличии более выраженного вазоспазма и связанного с этим большего вазодилатационного резерва, выявляемого в реакции ЭНЗВД в доменопаузальном периоде и большей жесткости сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде. По сравнению с группой контроля, признаки эндотелиальной дисфункции сосудов досто-

верно чаще наблюдались во всех трех исследуемых группах, нежели у женщин без АГ.

Заключение

1. В результате проведенного обследования выявлено, что с наступлением менопаузы меняется суточный профиль АД: у пациенток с АГ IIa и IIb групп преобладает тип «non-dipper» над типом «dipper» по сравнению с I группой обследуемых женщин с АГ, у которых превалировал тип «dipper».

2. Анализ данных эхокардиографии показал, что у женщин с АГ впервые возникают и прогрессируют с возрастом нарушения диастолической функции левого желудочка, что свидетельствует о негативном влиянии менопаузы в развитие ДД ЛЖ.

3. Эндотелиальная дисфункция наблюдалась значительно реже в первой группе, нежели у женщин в постменопаузальном периоде. Последняя была более значима также во второй группе, что говорит о более выраженном поражении сосудов у женщин с АГ с наступлением менопаузы и о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений в постменопаузальном периоде.

Литература

1. Timofeeva N. D., Deyev A. D., Shalnova S. A. et al. The analytical certificate of an epidemiological situation on AG in 2008 and its dynamics from 2003 to 2008 on three carried-out monitorings. Well on http://www.gnicpm.ru/files/Analitich spravka jepidsituaciiAG 2009.pdf on 28.03.2011. Russian (Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. Доступно на http://www.gnicpm.ru/files/Analitich spravka jepidsituaciiAG 2009.pdf на 28.03.2011).
2. Shalnova S. A., Deyev A. D., Oganov R. G. The factors influencing mortality from cardiovascular diseases in the 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).
3. Gorokhovsky G. N., Petina M. M., Akatova E. V. et al. Possibilities of correction of endothelial dysfunction inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Consilium medicum 2006: 2, p. 33–38. Russian (Гороховская Г. Н., Петина М. М., Акатова Е. В. и др. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Consilium medicum 2006: 2, p. 33–38).
4. Laplante M., Wu R., Moreau P. et al. Role of endothelin in the stimulation of NAD (P)H oxydase and superoxyde production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II J. Hypertens. 2003; 21, Suppl. 4: 200–6.
5. Kulakov V. I., Smetnik V. P. The management on a climacteric. M. Medical news agency of 2001, p. 404–495. Russian (Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. М. Медицинское информационное агентство 2001, 404–95).
6. Smetnik V. P., Shestakova I. G. Modern ideas of a menopausal metabolic syndrome. Consilium-Medicum 2003; 5,9:543–6. Russian (Сметник В. П., Шестакова И. Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. Consilium-Medicum 2003; 5,9:543–6).
7. Bart B. A., Benevsky V. F., Boronenkov G. M. An arterial hypertension at women in a postmenopausal period: the medico and social importance and results of therapy moexipril in polyclinic conditions. Cardiology 2004; 44, 9:92–4. Russian (Барт Б. А., Беневская В. Ф., Бороненков Г. М. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: медикосоциальная значимость и результаты терапии моэксиприлом в поликлинических условиях. Кардиология 2004; 44, 9:92–4).
8. Bystrova M. M., Britov A. N. A replaceable gormon therapy in prevention of diseases at women in a feather and a post menopause: current state of a problem. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004: 3 (2) 31–5. Russian (Быстрова М. М., Британов А. Н. Заместительная гормонотерапия в профилактике заболеваний у женщин в пери и постменопаузе: современное состояние проблемы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (2): 31–5).
9. Smetnik V. P., Kloosterboer HJ. Evolution of replaceable hormonal therapy. Climacteric. 2003; 1:3–7. Russian (Сметник В. П., Kloosterboer HJ. Эволюция заместительной гормональной терапии. Климактерий. 2003; 1:3–7).
10. Kotova D. P., Avtandilov A. G. Age dynamics of structurally functional changes of vessels at women with obesity. Russ J Cardiol 2008; 4, 20–5. Russian (Котова Д. П., Автандилов А. Г. Возрастная динамика структурно-функциональных изменений сосудов у женщин с ожирением. Российский кардиологический журнал 2008; 4, 20–5).
11. Kotova D. P., Avtandilov A. G., Petrosyan K. R. Remodeling of vessels at women with obesity during the various age periods. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008, 7 (4); suppl.: 7–8. Russian (Котова Д. П., Автандилов А. Г., Петросян К. Р. Ремоделирование сосудов у женщин с ожирением в различные возрастные периоды. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008, 7 (4), прил.1: 7–8).
12. Petrosyan K. R., Avtandilov A. G. Structurally functional changes of arteries at smoking men in age aspect. 2008; 3:35–40. Russian Journal of Cardiology. Russian (Петросян К. Р., Автандилов А. Г. Структурно-функциональные изменения артерий у курящих мужчин в возрастном аспекте. Российский кардиологический журнал 2008; 3: 35–40).
13. Prokofieva E. B., Glezer M. G. Structurally functional state of hearts and vessels at patients of different age with hypertensive crisis. Clinical gerontology 2012; 9–10: 3–6. Russian (Прокофьева Е. Б., Глезер М. Г. Структурно-функциональное состояние сердца и сосудов у пациентов разного возраста с гипертоническим кризом. Клиническая геронтология 2012; 9–10: 3–6).
14. Youn JC, Rim SJ, Park S et al. Arterial stiffness is related to augmented seasonal variation of blood pressure in hypertensive patients. Blood Press 2007; 16 (6):375–80.

Endothelial function changes in pre- and post-menopausal women with arterial hypertension

Prokofyeva E. B., Avtandilov A. G.

Aim. To assess the impact of climacteric disturbances in menopause on the dynamics of endothelial function among women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 129 women: 101 with elevated blood pressure (BP) levels and 28 without AH. All participants underwent echocardiography, 24-hour BP monitoring (BPM), brachial artery (BA) Doppler ultrasound, and reactive hyperemia test with nitroglycerine. The parameters of 24-hour BPM, left ventricular myocardial mass index, diastolic function, and endothelial function were analysed by age and the time of the climacteric disturbance development.

Results. According to the 24-hour BPM results, examined women had Stage I–II AH. AH duration increased with age and reached 4,67±0,45 years for pre-menopausal women, 6,47±0,57 years for women in early menopause, and 12,48±0,94 years for women in late menopause. Left ventricular diastolic dysfunction was registered in all three groups; among women in late menopause, it was significantly more pronounced than among pre-menopausal women ($p<0,05$). Mean values of BA diameter were 3,88±0,07, 4,11±0,08, and 4,08±0,08 mm among women in pre-menopause, early menopause, and late menopause, respectively ($p<0,05$). The reactive hyperemia test demonstrated inadequate BA dilatation in 36,1%, 46,9%, and 60,6%, respectively.

Conclusion. Endothelial dysfunction was more pronounced among women in late menopause, which supports the presence of the association between more severe vascular disturbances and menopause among hypertensive women, as well as suggests a post-menopausal increase in cardiovascular risk levels.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 24-28

Key words: arterial hypertension, women, menopause, endothelial dysfunction.

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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Петросов С. Л.

Цель. Оценить структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией и ожирением и у мужчин с артериальной гипертонией и нормальной массой тела.

Материал и методы. В исследование были включены 205 мужчин с артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией и ожирением и 42 мужчины с артериальной гипертонией и нормальной массой тела в возрасте 20–71 лет. Всем испытуемым были проведены ультразвуковое и осциллометрическое исследования.

Результаты. В ходе исследования выявлена тенденция к увеличению толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у мужчин с нарушенным жировым обменом с 45 лет, а нарушение функции эндотелия в виде снижения эндотелий-зависимой вазодилатации – с 35–38 лет, что в среднем на 15 лет опережает появление данных изменений у мужчин без нарушения жирового обмена. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии у мужчин с нарушенным жировым обменом тесно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, окружностью талии, пиковой систолической скоростью кровотока, уровнем холестерина, скоростью пульсовой волны.

Заключение. Ожирение и дислипидемия являются не только мощными независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и этиологическими факторами поражения сосудов.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 29-33

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, дислипидемия, эндотелий, возрастной аспект.

ГБУЗ городская поликлиника № 190 Департамента здравоохранения города Москвы, Россия.

Петросов С. Л. – к. м. н., врач-кардиолог городской поликлиники № 190 (бывший аспирант Российской медицинской академии последипломного образования.

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

ДЭ – дисфункция эндотелия, ИВД – индекс вазодилатации, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КИМ – комплекс интима-медиа, ОКО – объемная компрессионная осциллография, ОСА – общая сонная артерия, ПА – плечевая артерия, ППА – податливость плечевой артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ФР – факторы риска, ЭЗДВ – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭНЗДВ – эндотелий-независимая вазодилатация, PI – индекс пульсации, RI – индекс резистивности, TAMX – усредненная по времени максимальная скорость, Ved – конечная диастолическая скорость, Vps – пиковая систолическая скорость.

Рукопись получена 18.07.2012
Принята к публикации 06.11.2012

В последние годы большое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний придается нарушению функции эндотелия. Эндотелий, являющийся паракринным органом, представляет собой монослой эндотелиоцитов, вырабатывающих большое количество важнейших биологически активных веществ. Под дисфункцией эндотелия (ДЭ) понимают нарушение процессов, обеспечивающих поддержание местного гемостаза, сосудистого тонуса и регуляцию пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку [1, 2]. Прежде всего, ДЭ – это дисбаланс между наиболее значимыми вазоактивными веществами, продуцируемыми эндотелием: вазодилататором – оксидом азота и вазоконстриктором – эндотелином-1.

Поскольку между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и их непосредственной манифестацией нет прямой взаимосвязи, и лишь накопление действия этих факторов риска в определенный момент приводит к клиническим проявлениям, весьма вероятно, что именно процессы, происходящие в эндотелии, на границе между кровью и сосудистой стенкой, фактически и должны рассматриваться в качестве промежуточного звена между факторами риска и проявлениями болезни [3].

Доказано, что состояние самого эндотелия может влиять не только на сосудистый тонус, но и на структуру артерий. Утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий рассматривают как ранний и весьма чувствительный признак атеросклероза. Было отмечено, что увеличение толщины КИМ сонной артерии положительно коррелирует с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. Таким образом, невозможно четко определить, какой из процессов является инициирующим – дисфункция эндотелия или атеросклероз. Становится понятен тот факт, что ремоделирование сосудов и дисфункция эндотелия – это две стороны одного и того же процесса, тесно связанные между собой.

Ожирение и дислипидемия не только сами по себе, но и в сочетании с другими факторами риска значительно увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Так, по данным российских исследователей, у мужчин 50–69 лет (г. Москва) наличие только одного ФР – артериальной гипертонии или дислипидемии, или гиперхолестеринемии увеличивает смертность от ишемической болезни сердца и мозговых инсультов в 3,5 раза, сочетанное же действие нескольких ФР увеличивает смертность в 5–7 раз [4, 5].

Как правило, изучение патологических изменений сердечно-сосудистой системы начинается после или во время манифестации клинических проявлений заболевания, когда истинный первичный патологический процесс наслаивается на вторичную инволюционную структурную перестройку артериального сосудистого русла. Зачастую трудно определить, какой из процессов вносит больший вклад в развитие патологии (особенно это касается пожи-

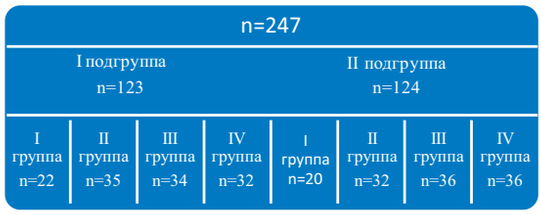


Рис. 1. Дизайн исследования.

лых людей), т. к. морфологические эквиваленты перечисленных процессов очень близки и имеют сходную ультразвуковую картину. Динамика возрастной перестройки сосудистой системы до сих пор остается слабо изученной.

В клинических исследованиях последних лет для оценки функции эндотелия периферических артерий используют, в основном, неинвазивные методики. Наиболее рациональным способом оценки функции и состояния эндотелия является ультразвуковое исследование КИМ общих сонных артерий, а также изучение регуляции тонуса сосудов: эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии с помощью ультразвукового метода проведения пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ) и с экзогенными нитратами, которые, действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, вызывают эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД).

Помимо ультразвукового исследования, к наиболее простым и доступным методам оценки сосудистых и гемодинамических показателей относится объемная компрессионная осциллография (ОКО), принцип которой основан на сравнении изменений мгновенных значений давления в измеряемом сосуде с нарастающим давлением в измерительной манжете, абсолютные значения которого регистрируются одновременно с осциллометрической кривой артериального пульса.

Целью исследования является изучение структурно-функциональной перестройки артерий у мужчин с артериальной гипертонией как в сочетании с нарушенным жировым обменом, так и без его нарушения в возрастном аспекте.

Материал и методы

Исходно обследовано 287 мужчин в возрасте от 20 до 71 года, 40 из которых исключены из исследования по причине наличия сопутствующих заболеваний (ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма, «классический» метаболический синдром -нарушение углеводного, пуринового обменов). Также критериями исключения из исследования были заболевания щитовидной железы, курение, отсутствие согласия пациента на обследование. После первичного скрининга критериям включения и исключения соответствовали 247 мужчин, которые и были включены в исследование. Все обследованные больные разделены на 4 группы: I группа – пациенты с артериальной гипертонией и нормальной массой тела (группа сравнения) (n=42), II группа – пациенты с артериальной гипертонией и дислипидемией (n=67), III группа – пациенты с артериальной гипертонией и ожирением (n=70), IV группа – пациенты с артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией и ожирением (n=68). Кроме того, все пациенты разделены на 2 возрастные подгруппы: I подгруппа – пациенты в возрасте от 20 до 44 лет, II подгруппа – пациенты старше 45 лет (рис. 1).

Проводились антропометрические измерения с расчетом ИМТ; биохимическое исследование крови (с определением уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов), ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий с проведением проб (реактивной гиперемии и с нитроглицерином), объемная компрессионная осциллометрия.

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов проводилось в состоянии покоя по стандартной методике с помощью аппарата Vivid 3 Expert (General Electric, USA).

Дуплексное сканирование общих сонных (ОСА) и плечевых артерий (ПА) выполнялось линейным датчиком с частотой 7,5–10,0 МГц. Методика исследования включала в себя визуализацию, а также оценку допплеровского спектра ОСА и ПА. ТКИМ общей сонной артерии измерялась по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) проксимальнее бифуркации на 1 см. В спектральном допплеровском режиме оценивались скоростные параметры кровотока (Vps – пиковая систолическая скорость, Ved – конечная диастолическая скорость, TAMX – усредненная по времени максимальная скорость) и показатели периферического сопротивления (PI – индекс пульсации, RI – индекс резистивности). ЭЗВД плечевой артерии изучали по методу, предложенному D. Celermajer [6]. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования с синхронной записью ЭКГ; диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в допплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией. Стимулом ЭЗВД была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. В манжете создавали давление 200–250 мм рт.ст. на 5 минут, после чего давление устраняли, диаметр и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение пяти минут с интервалом в 30 секунд. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшая степень прироста диаметра расценивалась как патологическая реакция, а вазоконстрик-

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования артерий

Показатели		I группа (n=42)	II группа (n=67)	III группа (n=70)	IV группа (n=68)
Общая сонная артерия	ТКИМ, мм	0,51±0,08	0,54±0,13	0,84+0,11	1,18+0,14*
	D, мм	5,4±0,6	5,4±0,5	5,7±0,5	5,9+0,7
	Vps, см/с	111,6±15,3	109,2±12,1	77,8+16,7	59,3±17*
	Ved, см/с	23,9±6,2	21,3±5,4	19,0±7,2	13,7±4,8*
	TAMX, см/с	37,5±6,2	38,4±5,8	33,3±6,7	28,2+7,7
	PI	1,7±0,5	1,6±0,4	1,8±0,6	2,1 ±0,5
	RI	0,75±0,07	0,72±0,05	0,74±0,08	0,79±0,08
Плечевая артерия	D, мм	3,3±0,6	3,4±0,4	3,5±0,5	4,1 ±0,7
	Vps, см/с	101,5±12,7	97,4±18,9	79,3±13,4	68,0±16,1*
	Ved, см/с	5,5±0,8	6,1±1,5	5,2+0,9	5,8±1,4
	TAMX, см/с	19,5±8,3	20,5±11,7	16,8±9,4	16,3±5,9
	PI	4,6±1,5	4,7±1,3	5,2±2,9	5,5±1,1*
	RI	0,83±0,1	0,79±0,03	0,81±0,05	0,9±0,05*
ЭЗДВ, %		14,7 (12;16)	13,4 (11;13)	9,5 (8; 12)	5,7 (4;7)*
ЭНЗДВ, %		22,2 (20;25)	20,3 (18;23)	19,4 (17;21)	18,9 (16;20)
ИВД		1,51±0,08	1,51+0,07	I 1,55±0,09	2,2±0,1
Данные ОКО	СПВ, м/с	7,4±0,6	7,3±0,7	8,2±0,9	8,8±0,5
	ППА, мл/мм рт. ст.	0,042±0,02	0,043±0,01	0,041±0,02	0,036±0,02

Примечание: данные ЭЗВД и ЭНЗВД представлены в виде Me – медианы; (25;75%) – интерквартильный размах; *p<0,05 при сравнении с I и II группами.

ция – как парадоксальная реакция. Через 15 мин после восстановления диаметра ПА больной принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. В данной методике нитроглицерин использовали в качестве эндотелий-независимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 и 5 мин после приема нитроглицерина. Реакцию на нитроглицерин рассчитывали как разницу диаметра на 2-й минуте после приема нитроглицерина и исходного. Нормальным считался прирост диаметра на 20–25%. Рассчитывался индекс вазодилатации (ИВД), равный отношению ЭНЗВД к ЭЗВД.

Объемную компрессионную осциллометрию проводили после 10-минутного пребывания в состоянии покоя при помощи аппарата АПКО-8-РИЦ (ООО "НПО Сетал", Россия) в положении сидя с индивидуальным подбором манжеты, автоматическим плавным нагнетанием воздуха и автоматической декомпрессией. Регистрация осциллограмм проводилась с двухминутным интервалом 2–3 раза, для расчетов принимались средние значения показателей нескольких измерений.

Статистический анализ проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft office 2007, USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения (M±sd). Для оценки достоверности различий в группе использовали парный критерий Вилкоксона, для оценки достоверности различий между группами использовали U – тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при p<0,05. Анализ зависимостей изучали с помощью линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

При анализе данных клинико-демографических показателей значимых различий между пациентами выявлено не было.

По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий средняя величина ТКИМ в группе мужчин с артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией и ожирением составила 0,89±0,15 мм, в группе контроля –0,69±0,15 мм

На рисунке 2 наглядно показана тесная корреляционная связь между ТКИМ и возрастом. Коэффициент корреляции (r) в группе с ожирением и дислипидемией равен 0,83, в группе контроля – 0,78 (в обоих случаях p<0,0001). Анализ данных по возрастным группам показал, что у мужчин с ожирением и дислипидемией увеличение ТКИМ с возрастом происходит быстрее, чем у мужчин с нормальной массой тела.

Следует отметить, что в возрастной группе 20–45 лет значения ТКИМ находились практически в пределах нормы, тенденция к увеличению отмечалась с 45 лет (рис. 3).

У мужчин с ожирением и дислипидемией тенденция к увеличению ТКИМ отмечалась значительно раньше – с 30–35 лет, а в возрасте 45–55 лет значения

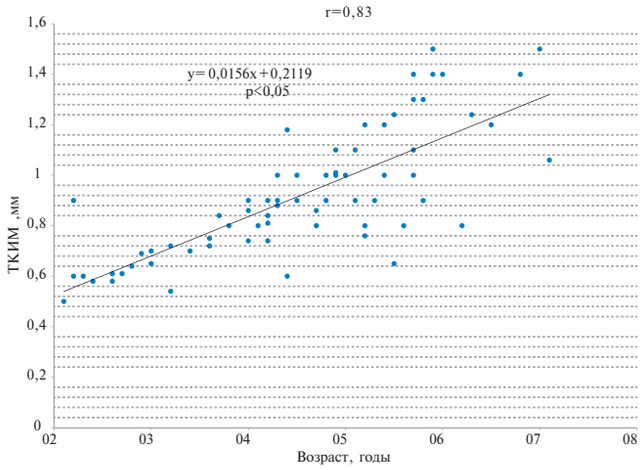


Рис. 2. Корреляционная связь между показателями ТКИМ и возрастом у мужчин IV группы.

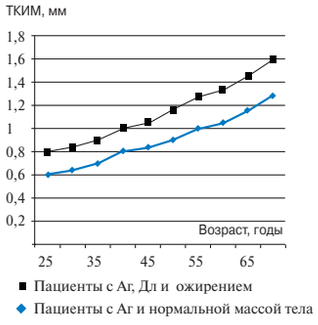


Рис. 3. Динамика ТКИМ ОСА у мужчин в разные возрастные периоды.

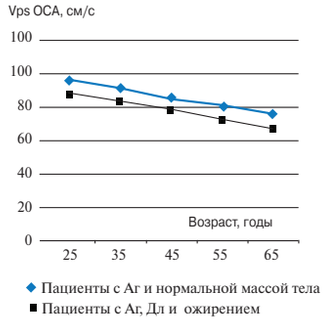


Рис. 4. Возрастная динамика пиковой систолической скорости кровотока в ОСА у мужчин с артериальной гипертонией и факторами риска.

ТКИМ уже превышали нормальные (>1 мм). Связь между факторами риска и величиной комплекса интима-медиа сонных артерий была убедительно доказана в ряде экспериментальных и клинических исследований [6, 7].

При анализе диаметра сонных и плечевых артерий в покое достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Однако отмечалась слабая корреляционная зависимость между диаметром общих сонных артерий и возрастом у мужчин IV группы r=0,23 (p<0,001), и I группы r=0,27 (p<0,001). Увеличение диаметров артерий с возрастом является компенсаторной реакцией на утолщение сосудистой стенки, связанное с инволюционными процессами. К более раннему увеличению диаметра сонных артерий приводят патологические процессы, сопровождающиеся утолщением сосудистой стенки – такие, как атеросклероз. Развивающееся увеличение диаметра предотвращает снижение объемного притока крови к мозгу [8].

Скоростные показатели кровотока общих сонных и плечевых артерий Vps, Ved и TAMX с возрастом имели тенденцию к снижению как в группе мужчин с ожирением и дислипидемией, так и в группе контроля. Достоверные межгрупповые различия выявлены только по показателям Vps ОСА в старшей возрастной подгруппе (p<0,05). Значения и динамика изменений пиковой систолической скорости кровотока в ОСА приведены на рисунке 4.

Оценка показателей периферического сопротивления (RI, PI,) выявила достоверные различия между возрастными подгруппами (p<0,05) и тенденцию к их увеличению с возрастом.

Вазодилатационный ответ плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией уменьшался с возрастом. Прирост диаметра ПА у пациентов IV группы составил 13,4% в первой возрастной подгруппе, 5,7% – во второй; в группе контроля последний составил 14,7% и 7,2%, соответственно. Полученные данные свидетельствуют о прогрессивном уменьшении способности эндотелия к продукции оксида азота в процессе старения организма, причем нарушение ЭЗВД у курящих происходит в более раннем возрасте (30–35 лет) и далее прогрессивно снижается. Также выявлена обратная корреляция между ТКИМ сонной артерии и изменением диаметра плечевой артерии в процессе реактивной гиперемии (r=-0,68; p=0,0014).

Изменение диаметра ПА через 2 минуты после приема нитроглицерина представляет основу эндотелий-независимой вазодилатации в ответ на экзогенное введение оксида азота. Отмечено уменьшение вазодилатационного ответа на нитроглицерин с возрастом у мужчин с артериальной гипертонией и ожирением. В группе контроля ЭНЗВД незначительно уменьшалась или оставалась в норме (табл. 1), что свидетельствует об уменьшении способности эндотелия к продукции оксида азота и, возможно, усилении ответа гладкой мускулатуры. В многочисленных исследованиях показано, что нитраты оказывают значительное воздействие на артерии со сниженной и/или утраченной функцией эндотелия [9]. Полученные данные подтверждают, что уменьшение реакции сосудов на повышенный кровоток, создаваемый реактивной гиперемией, не соответствует сохранной или слабо нарушенной реакции эндотелия на действие нитратов.

Сосудистое ремоделирование в виде гипертрофии интимы-медии выражается, прежде всего, в центральных артериях эластического типа – таких, как аорта и общая сонная артерия. В проводящих периферических артериях мышечного типа артериальная перестройка менее выражена. Ремоделирование сочетается с ригидностью и включает артерии, не подверженные атеросклерозу – такие, как плечевая артерия.

В большинстве отечественных и зарубежных работ показано последовательное нарастание жесткости артерий с увеличением возраста и высокая прямая корреляционная связь скорости пульсовой волны

(СПВ) с выживаемостью пожилых пациентов [10, 11]. СПВ демонстрировала высочайшую предсказательную ценность в отношении ИБС у пациентов в возрастном интервале от 70 до 100 лет (отношение шансов – 17.44) по сравнению с АД [1].

В нашем исследовании показатели ригидности плечевой артерии – СПВ и податливость плечевой артерии (ППА) оценивались при помощи метода ОКО. Было выявлено увеличение СПВ и снижение податливости в процессе старения, что совпадает с данными, полученными в результате исследований последних лет [12, 13]. Достоверных отличий по показателям СПВ и податливости ПА между мужчинами с нарушенным жировым обменом и без него в соответствующих возрастных подгруппах выявлено не было. Обнаружена корреляционная взаимосвязь СПВ с возрастом ($r=0,55$, $p=0,001$), с окружностью талии ($r=0,53$, $p<0,001$) и индексом массы тела ($r=0,5$, $p<0,001$).

Заключение

1. Ожирение и дислипидемия являются не только мощными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и этиологическими факторами поражения сосудов.

2. Сосудистое ремоделирование прежде всего выражено в центральных эластических артериях. ТКИМ общей сонной артерии у мужчин с артериальной гипертонией и нарушенным жировым обменом тесно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, окружностью талии, скоростью пульсовой волны.

3. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у мужчин с нарушенным жировым обменом в процессе старения развивается раньше и прогрессивно ухудшается, что выражено в обратной тесной корреляционной связи ЭЗДВ с возрастом. Эндотелий-независимая вазодилатация с возрастом ухудшается незначительно или остается неизмененной.

4. Метод ОКО является наиболее простым и доступным в дополнение к ультразвуковому исследованию в оценке ремоделирования сосудов.

5. Из всех диагностических критериев, отражающих структурно-функциональную перестройку артерий при ожирении и дислипидемии, наиболее значимыми являются: увеличение ТКИМ и уменьшение ЭЗДВ.

Литература

1. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 2004, 340: 1111–5.
2. Ward K., Sparrow D., Landsberg L. et al. Influence of insulin sympathetic nervous system activity and obesity on BP: the normative aging study. J. Hypertens. 2006, 14 (3): 301–8.
3. Bond MG., Barnes RW., Riley WA. et al. High-ressolution B- mode ultrasound scanning methods in the atherosclerosis risk in communities study. Neuro imaging 2005; 1: 68–73.
4. U.S. Physical activity health: a report of the surgeon general. Atlanta: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Disease Control and Prevention 2005.
5. Takahashi K, Miura S, Mori – Abe A et al. Impact of menopause on the augmentation of arterial stilness with aging. Gynecol. Obstet. Invest. 2005; 60 (3): 162–6.
6. Cassano P., Segal M., Vokovas P. et al. Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study. Ann. Epidemiol. 2004, 01: 33–48.
7. Deng L.Y., Schiffrin F.L., Larochelle P. Morphology of resistance arteries of DOCA-salt hypertensives rats. Amer. J. Physiol. 2005; 262: 1782–7.
8. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog. Cardiovascular Dis. 2004; 39: 287–324.
9. Juonala M, Kuhunen M et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Eur Heart J. 2007; 12.
10. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y. et al. Assotiation between risk factors and carotid enlargement. Inter. Med.-2006; 45 (8): 503–9.
11. Bonadonna R.C., Groop L., Kraemer N. et al. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. Metabolism 2003; 39(5): 452–9.
12. Lusher TF. Receptor-mediated endothelial vascular regulation. Arzneimittelforschung 2004; 44: 3A: 418–9.
13. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J. et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. Am. J. Pathol. 2004; 139: 1119–29.

Age and arterial structure and function in men with arterial hypertension and lipid metabolism disturbances

Petrosov S.L.

Aim. To assess arterial structure and function in men with arterial hypertension (AH) combined with dyslipidemia and obesity, in comparison to men with AH and normal body weight.

Material and methods. The study included 205 men with the combination of AH, dyslipidemia, and obesity, as well as 42 men with AH and normal body weight. All participants (age 20–71 years) underwent ultrasound examination and oscillometry.

Results. Men with disturbed lipid metabolism demonstrated a tendency towards the increase in intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA), starting from the age of 45 years. Endothelial dysfunction, manifested as reduced endothelium-dependent vasodilatation, manifested from the age of 35–38 years. These changes occurred, on average, 15 years earlier than in AH patients without dyslipidemia and obesity. Among men with AH and disturbed lipid metabolism, CCA IMT values strongly correlated with age, body mass index, waist circumference, peak systolic blood flow velocity, cholesterol levels, and pulse wave velocity.

Conclusion. Obesity and dyslipidemia are not only strong predictors of cardiovascular risk, but also aetiological factors of vascular pathology.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 29-33

Key words: arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, endothelium, age-related changes.

Moscow City Polyclinic No. 190, Moscow, Russia.

КОРРИГИРУЕМЫЕ И НЕКОРРИГИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аракелян М. С.[1], Потешкина Н. Г.[2], Могутова П. А.[2]

Цель. Определить наиболее значимые факторы риска рецидивирования фибрилляции предсердий и прогностическое значение последних у больных артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с артериальной гипертензией 1–3 степени, I–III стадии, 2–4 риск ССО. Из них 33% (n=20) с впервые возникшей и 67% (n=40) с рецидивирующей ФП. Всем пациентам синусовый ритм восстановлен медикаментозно, либо электроимпульсной терапией. Исходно и через 6 месяцев после восстановления ритма сердца оценивались анамнез, антигипертензивная и антиаритмическая терапия, проводилось эхокардиографическое исследование, в том числе импульсно-волновое доплеровское исследование. Для выявления бессимптомных нарушений ритма и проводимости проводилось длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру, для верификации ИБС – велоэргометрическое исследование. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью статистической программы «Statistica 6.0».

Результаты. Раннему развитию фибрилляции предсердий способствуют: артериальная гипертензия 3 степени, фибрилляция предсердий в анамнезе, дилатация левого предсердия.

Заключение. Комбинация артериальной гипертензии 3 степени, фибрилляции предсердий в анамнезе, дилатация левого предсердия является прогностически менее благоприятной в отношении рецидивирования фибрилляции предсердий, нежели воздействие каждого из этих факторов риска в отдельности.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 34-38

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, дилатация левого предсердия, корригируемые и некорригируемые факторы риска, прогнозирование.

[1] ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова, Москва; [2] ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития, Москва, Россия.

Аракелян М. С.* – к. м. н., врач III отделения анестезиологии-реанимации, Потешкина Н. Г. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей терапии, Могутова П. А. – к. м. н., ассистент кафедры общей терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
marin_a13@mail.ru

ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, СР – синусовый ритм, ЭИТ – электроимпульсная терапия, АГТ – антигипертензивная терапия, ААТ – антиаритмическая терапия, ЭхоКГ – эхокардиография, E/A – отношение максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ФКВ – фармакологическая кардиоверсия, КДР ЛП – конечно-диастолический размер левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ДД – диастолическая дисфункция.

Рукопись получена 05.05.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных и изученных аритмий. Риск развития ФП резко возрастает после 40–50 лет и продолжает увеличиваться по мере старения населения и присоединения различных заболеваний сердца. ФП рассматривается как основная причина ишемических инсультов, особенно у пожилых людей. У большинства пациентов ФП приводит к уменьшению толерантности к физической нагрузке, появлению и прогрессированию сердечной недостаточности, снижает коронарный и церебральный кровоток, и как следствие, ухудшает качество жизни. В связи с широкой распространенностью и необходимостью частой госпитализации ФП представляет собой и значительную экономическую проблему для здравоохранения и общества в целом [1].

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–3 степени, I–III стадии, 2–4 риск ССО. Из них 33% (n=20) с впервые возникшей и 67% (n=40) с рецидивирующей ФП. Всем пациентам синусовый ритм (СР) восстановлен медикаментозно, либо электроимпульсной терапией (ЭИТ). Через 6 часов после ЭИТ выполнен тропониновый тест. Использовались тест-системы “Троп Т сенситив” (Trop T sensitive) фирмы Roche (Германия) для определения Тропонина Т в венозной крови.

Исходно и через 6 месяцев после восстановления ритма сердца оценивались анамнез, антигипертензивная и антиаритмическая терапия (АГТ и ААТ), проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на аппарате «Esaote» (Испания, датчик 2,5 МГц), в том числе импульсно-волновое доплеровское исследование с определением отношения максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A (E/A), времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT) левого желудочка (ЛЖ) и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Для выявления бессимптомных нарушений ритма и проводимости, оценки средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ). Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Schiller», Швейцария, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC – совместимом компьютере, программа «МТ-100».

Для исключения/подтверждения ИБС проводилось велоэргометрическое исследование под посто-

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных I и II групп

	I группа			II группа			p
	Исходно	Через 6 мес	p	Исходно	Через 6 мес	p	
КДР ЛП, см	3,99±0,42	4,03±0,39	0,19	4,14±0,38	4,29±0,39	0,13	$p_{исх-II}$=0,09 $p_{6\ мес-II}$=0,05*
ИММ ЛЖ, г/см²	128,8±37,89	115,38±25,92	0,15	137,23±20,74	130,18±23,52	0,15	$p_{исх-II}$=0,05* $p_{6\ мес-II}$=0,04*
E/A	1,35±0,81	1,33±0,49	0,34	1,14±0,29	1,07±0,22	0,67	$p_{исх-II}$=0,72 $p_{6\ мес-II}$=0,05*
IVRT, мсек	75,62±21,55	73,22±15,28	0,46	83,55±19,15	86,15±23,19	0,92	$p_{исх-II}$=0,05* $p_{6\ мес-II}$=0,05*
DT, мсек	194,77±56,8	197,09±82,11	0,54	193,12±49,04	190,03±50,36	0,78	$p_{исх-II}$=0,94 $p_{6\ мес-II}$=0,67

Примечание: * – достоверность отличий.

Сокращения: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР ЛП – конечно-диастолический размер левого предсердия, E/A – отношение максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

янным контролем ЭКГ с непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузкой.

Критерии исключения из исследования:

– непрерывно-рецидивирующая ФП;

– клинический гипер-, гипотиреоз;

– кардиомиопатии;

– врожденные и приобретенные пороки сердца;

– тяжелая сопутствующая патология (острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия II–III ст., недостаточность кровообращения более чем II стадии);

– синдром слабости синусового узла, подтвержденный ХМ ЭКГ;

– ФП в остром и подостром периоде инфаркта миокарда.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи ПК с применением статистической программы «Statistica 6.0».

Исследование является открытым контролируемым клиническим. Через 6 месяцев наблюдения исследуемые были разделены на две группы.

I группа – 26 пациентов (43%), у которых в течение 6 месяцев отсутствовали рецидивы ФП. Средний возраст больных – 58,26±9,27 лет, среди которых 10 (38%) женщин и 16 (62%) мужчин. Длительность АГ – 6,0±5,15 лет. 12 больных (46%) с впервые выявленной ФП, у 14 (54%) давность ФП=3,8±3,7 лет. ИБС диагностирована у 13 (50%) пациентов, из них 3 (12%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда.

Вредные привычки констатированы у 42% пациентов (курение), у 38,5% в анамнезе – злоупотребление алкоголем. Сахарным диабетом (СД) страдали 2 пациента (7%).

С помощью фармакологической кардиоверсии (ФКВ) СР восстановлен у 21 больного. Использовали амиодарон, новокаинамид, пропафенон; 5 пациентам (19%) после безуспешной ФКВ по истечении 48 часов с момента возникновения эпизода ФП выполнена плановая ЭИТ биполярным импульсом (80–150 Дж).

В группу II включены 34 (57%) пациента, у которых в период наблюдения ФП носила рецидивирующий характер. Средний возраст больных – 58,62±7,89 лет, среди которых 17 мужчин и 17 женщин (50%); 8 пациентов (24%) – с впервые выявленной ФП, у 26 (76%) стаж ФП = 4,52±4,2 лет. Длительность АГ – 9,22±8,69 лет. ИБС подтверждена у 15 (44%) пациентов, из них 6 (18%) с постинфарктным кардиосклерозом; 26,5% больных курили, 17,6% в прошлом систематически употребляли алкоголь, СД страдали 9 (26,5%) пациентов. 24 больным (71%) успешно выполнена ФКВ. После неэффективной ФКВ 10 пациентам (29%) проведена плановая ЭИТ.

После восстановления СР всем пациентам в обеих группах для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст.) назначалась адекватная АГТ (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальциевых каналов, диуретики). В качестве ААТ для удержания СР использовали амиодарон, β-блокаторы (бисопролол, метопролол, атенолол). Больные СД продолжали получать сахароснижающую терапию.

Результаты и обсуждение

Восстановление СР и первые сутки после кардиоверсии протекали без осложнений. У всех больных через 6 часов после ЭИТ определен отрицательный результат тропонинового теста.

При сравнении обе группы были сопоставимы по возрасту и большинству клинических признаков (p>0,05). Однако во II группе отмечалось достоверно большее количество лиц с избыточным весом (p=0,05), длительным стажем АГ (p=0,05), высокими цифрами АД (p=0,01), СД (p=0,001) и ФП в анамнезе (p=0,04).

Таблица 2

Корригируемые и некорригируемые факторы риска рецидивирования ФП у больных АГ

Корригируемые	Некорригируемые
Вес	Пол
Работа	Возраст
Курение	Длительность АГ
Хроническая алкогольная интоксикация	ФП в анамнезе
Степень АГ	Сахарный диабет
ААТ (амиодарон)	ИБС (стенокардия напряжения ФК II–III)
ААТ (β-блокаторы)	Постинфарктный кардиосклероз
Комплаентность	КДР ЛП
Кардиоверсия	Гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ)
Средняя ЧСС	Диастолическая дисфункция (E/A, IVRT, DT)

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ААТ – антиаритмическая терапия, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, КДР ЛП – конечно-диастолический размер левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/A – отношение максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Данные первичной и повторной (через 6 месяцев) ЭхоКГ I и II групп представлены в таблице 1.

Получены достоверные отличия по показателям конечно-диастолического размера левого предсердия (КДР ЛП, см), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/см^2) через 6 месяцев наблюдения. У большинства пациентов обеих групп (84%, n=48) при допплеровском исследовании сердца диагностирована диастолическая дисфункция (ДД) I типа, достоверно более выраженная у представителей II группы.

Таким образом, анализ ЭхоКГ параметров сердца исходно и через 6 месяцев подтвердил достоверное доминирование пациентов II группы по таким показателям как дилатация ЛП, гипертрофия и ДД ЛЖ.

Все клинические и ЭхоКГ признаки, присутствующие у включенных в исследование больных, были нами разделены на корригируемые и некорригируемые (труднокорригируемые) факторы риска рецидивирования ФП (табл. 2).

Корригируемыми были признаны факторы, устранение или оптимизация которых, с нашей точки зрения, способствовали уменьшению риска возникновения повторных эпизодов ФП. К некорригируемым (труднокорригируемым) были отнесены признаки, течение и прогрессирование которых (СД, ИБС, ЭхоКГ показатели) зависит от информированности, комплаентности и образа жизни пациентов.

Для установления наиболее неблагоприятных в прогностическом отношении корригируемых и некорригируемых (труднокорригируемых) факторов риска рецидивирования ФП проведен корреляционный анализ всех клинических и ЭхоКГ признаков с представлением достоверных результатов в таблице 3.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают мнение о том, что дополнительная гемодинамическая нагрузка в виде некомпенсированной АГ и ДД ведут к нарушению систолы предсердий, развитию и нарастанию гипертензии в ЛП, его дилатации и фиброзу, что способствует развитию и рецидивированию наджелудочковых нарушений ритма сердца, в том числе и ФП [2]. Но в литературе встречаются данные, согласно которым в качестве основного фактора риска рецидивирования ФП выступает лишь увеличение диаметра ЛП. Так, в исследовании AFFIRM была проведена оценка связи изменений ЭхоКГ параметров сердца с рецидивированием ФП. Увеличение ЛП более 41 мм являлось независимым предиктором рецидивирования ФП [5], что отчасти совпадает с полученными нами результатами. Возможно, с одной стороны, увеличение полости ЛП не всегда является следствием гипертрофии и ДД ЛЖ, а с другой – дилатация ЛП не может являться единственным необходимым условием для рецидивирования ФП.

Известно, что при сочетании нескольких факторов риска происходит их взаимное усиление и дополнение, усугубление прогноза в отношении развития того или иного события (в нашем случае – эпизода ФП). С целью выделить наиболее информативные признаки ранжирования монофакторов по степени их влияния на рецидивирование ФП проведен многофакторный пошаговый дискриминантный анализ корригируемых и некорригируемых (труднокорригируемых) факторов риска, достоверно влияющих на развитие эпизодов ФП (табл. 4).

Как видно из данных, представленных в таблице 4, основную роль в рецидивировании ФП играют высокие цифры АД, регистрирующаяся в прошлом ФП и дилатация ЛП. В их присутствии такие достоверные факторы риска как ИБС, гипертрофия и ДД ЛЖ утрачивают свои ключевые позиции и приобретают второстепенное значение.

Таблица 3

Корреляционный анализ корригируемых и некорригируемых факторов риска с частотой рецидивирования ФП

Факторы риска	r	p
3 степень АГ	0,33	0,01*
ФП в анамнезе	0,27	0,04*
ИБС (стенокардия напряжения ФК II–III)	0,28	0,05*
$ЛП_{исх}$	0,29	0,04*
$ИММЛЖ_{исх}$	0,31	0,02*
$E/A_{исх}$	0,31	0,03*
$IVRT_{исх}$	0,28	0,035*
$ЛП_{6\ мес}$	0,29	0,04*
$ИММЛЖ_{6\ мес}$	0,31	0,02*
$E/A_{6\ мес}$	0,29	0,04*
$IVRT_{6\ мес}$	0,33	0,025*

Примечание: * – достоверность отличий.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, ЛП – левое предсердие, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/A – отношение максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

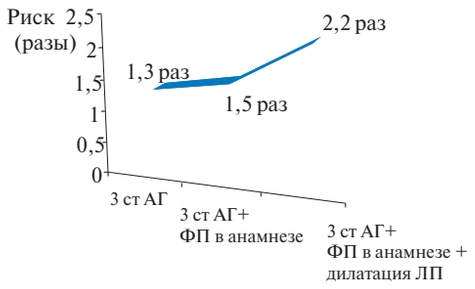


Рис. 1. Прогнозирование риска рецидивирования ФП при сочетании АГ (3 ст.), ФП в анамнезе, дилатации ЛП.

Таблица 4

Многофакторный дискриминантный анализ корригируемых и некорригируемых факторов риска у больных АГ с рецидивирующей ФП

Монофакторы	λ	F-remove (1,56)	p
3 степень АГ	0,91	5,76	0,021*
ФП в анамнезе	0,88	4,07	0,009*
Дилатация ЛП	0,85	1,3	0,014*
IVRT	0,82	0,3	0,58
E/A	0,83	0,006	0,94
ИММЛЖ	0,83	0,02	0,91
ИБС (стенокардия напряжения ФК II–III)	0,82	0,54	0,46

Примечание: * – достоверность отличий.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий. ЛП – левое предсердие, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка, E/A – отношение максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс.

Таблица 5

Предикторы возникновения и рецидивирования фибрилляции предсердий

Большие предикторы	Малые предикторы
3 степень АГ	ИБС
ФП в анамнезе	ИММЛЖ
КДР ЛП	E/A
	IVRT

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, КДР ЛП – конечно-диастолический размер левого предсердия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс,

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/A – отношение максимальной скорости раннего пика E к максимальной скорости предсердной систолы A, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Для оценки вклада каждого из доминирующих монофакторов в развитие аритмии проведено прогнозирование рецидивирования ФП в зависимости от последовательного присоединения к 3 степени АГ ФП в анамнезе и дилатации ЛП.

При наличии у больного высоких цифр АД риск рецидивирования ФП составляет 1,3. Сопутствующая 3 степени АГ ФП в анамнезе усугубляет прогноз и достоверно увеличивает риск развития эпизода ФП до 1,5 раз, а дополнение к ним в виде дилатации ЛП способствует возрастанию риска рецидивирования ФП до 2,2 раз (рис. 1).

Необходимо акцентировать внимание на том, что именно сочетание ряда факторов является прогностически менее благоприятным в отношении рецидивирования ФП, чем воздействие каждого из этих факторов риска в отдельности. Во многих исследованиях при оценке прогностического значения тех или иных факторов риска речь, как правило, идет о влиянии каждого из них в отдельности. Прогностическое значение комбинации предикторов рецидивирования ФП, по данным изученной нами литературы, встречалось не часто. Так, в исследовании AFFIRM, проведенный многофакторный анализ установил, что контроль ритма и впервые зарегистрированная ФП снижали риск рецидива аритмии. В то же время продолжительность эпизода ФП более 48 часов и увеличение КДР ЛП были независимыми предикторами рецидивирования ФП [3, 4].

Заключение

Таким образом, у больных АГ на основании данных корреляционного и многофакторного дискриминантного анализа получены факторы риска, достоверно способствующие возникновению и рецидивированию ФП, однако различающиеся

по степени значимости и вероятности развития аритмии (табл. 5).

Наиболее неблагоприятными факторами риска, большими предикторами, способствующими раннему возникновению и рецидивированию ФП, являются 3 степень АГ, ФП в анамнезе, дилатация ЛП. ИБС, гипертрофия и ДД ЛЖ по вероятности возникновения ФП и своей значимости уступают большим предикторам, в связи с чем отнесены к малым предикторам.

К сожалению, точно предсказать сроки появления эпизодов ФП не представляется возможным, но можно предположить, что имеется обратная зависимость между количеством предикторов, степенью их выраженности и временем развития и рецидивирования ФП у больного: сочетание нескольких факторов риска способствует раннему появлению ФП и, как показало наше исследование, частому ее рецидивированию.

Заключение

1. Достоверным корригируемым фактором риска рецидивирования ФП является 3 степень АГ. Достижение целевых цифр АД способствует достоверному снижению риска рецидивирования ФП.

2. Достоверными некорригируемыми (труднокорригируемыми) факторами риска, способствующими возникновению ФП, являются: ИБС, ФП в анамнезе, дилатация ЛП, гипертрофия и ДД ЛЖ.

3. Раннему появлению и рецидивированию ФП у пациентов с АГ способствует комбинация таких корригируемых и некорригируемых (труднокорригируемых) факторов риска как АГ 3 степени, ФП в анамнезе, дилатация ЛП. Риск возникновения ФП при высоких цифрах артериального давления составляет 1,3. Сочетание АГ 3 степени с ФП в анамнезе увеличивает риск появления аритмии в 1,5 раза, присоединение к ним дилатации ЛП – в 2,2 раза.

Литература

1. Boytsov S. A., Podlesov A. M., Egorov D. F. et al. Atrial fibrillation. SPb.: «ELBI-SPb»; 2001. p. 335. Russian (Бойцов С. А., Подлесов А. М., Егоров Д. Ф. и др. Мерцательная аритмия. СПб.: «ЭЛБИ-СПб»; 2001. с. 335).
2. Kushakovsky M. S. Heart arrhythmias. Disturbance of heart rhythm and conduction. SPb.: «Foliant»; 2004. p. 672. Russian (Кушаковский М. С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости. СПб.: «Фолиант»; 2004. с. 672).
3. De Denus S., Sanoski C., Carlsson J. et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2005; 165 (3): 258–262.
4. Dorian P., Koster R., Chapman F. et al. A prospective randomized comparison of mono – and biphasic shocks for external CV of atrial fibrillation: shock efficacy and post – procedure pain. Eur Heart J. 2001; 22: 132.
5. Zipes D. P. Atrial fibrillation. A tachycardia induced cardiomyopathy. Circulation 1997; 95: 562–4.

Modifiable and non-modifiable risk factors in predicting the recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension

Arakelyan M. S. [1], Poteshkina N. G. [2], Mogutova P. A. [2]

Aim. To identify the most important risk factors of recurrent atrial fibrillation (AF) and their prognostic value in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, the study included 60 patients with Stage 1–3 AH (Grade I–III, cardiovascular risk 2–4): 20 with the first episode of AF (33%) and 40 with recurrent AF (67%). In all patients, sinus rhythm was restored with pharmacological or electric impulse therapy. At baseline and 6 months after restoring sinus rhythm, the assessment of medical history, antihypertensive and antiarrhythmic therapy, echocardiography, and Doppler ultrasound were performed. To identify silent cardiac arrhythmias and conductivity disorders, Holter electrocardiography monitoring was performed; coronary heart disease was verified with the bicycle stress test. Statistical analyses were performed using the Statistica 6.0 software.

Results. The early recurrence of AF was associated with Stage 3 AH, AF in anamnesis, and left atrium dilatation.

Conclusion. The combination of Stage 3 AH, AF in anamnesis, and left atrium dilatation was associated with a higher risk of recurrent AF, compared to each of these factors in isolation.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 34-38

Key words: Atrial fibrillation, arterial hypertension, left atrium dilatation, modifiable and non-modifiable risk factors, risk prediction.

[1]L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow; [2]N. I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА, ПОЧЕК И КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Стаценко М. Е., Болотов Д. В.

Цель. Оценить кардиоренальные взаимоотношения и особенности функционального состояния почек у больных, подвергшихся коронарной реваскуляризации после перенесенного ИМ.

Материал и методы. Обследовано 100 больных мужского пола в возрасте от 45 до 60 лет из которых 50 пациентам после перенесенного ИМ была проведена хирургическая реваскуляризация. Проводилась оценка структурно-функциональных параметров сердца, азотовыделительной, клубочковой и канальцевой функции почек.

Результаты. У пациентов, подвергшихся оперативной реваскуляризации, регистрируются более низкие цифры креатинина крови, достоверно реже определяется концентрация сывороточного креатинина более 115 мкмоль/л и СКФ<60 мл/мин., чем в группе консервативной терапии. Уровень β_2-микроглобулинов в моче, позволяющий судить о состоянии канальцевого аппарата почек, достоверно ниже среди больных, которым после перенесенного ИМ было проведено оперативное лечение. Также отмечалась положительная динамика кардиоренальных взаимоотношений у больных основной группы в сравнении с пациентами, которым проводилась только медикаментозная терапия.

Заключение. Среди больных, которым после перенесенного ИМ была проведена оперативная реваскуляризация, по сравнению с группой консервативной терапии наряду с улучшением структурно-функциональных параметров сердца, отмечена положительная динамика функционального состояния почек. У больных, подвергшихся оперативному лечению, установлена достоверная взаимосвязь показателей, характеризующих функциональное состояние почек со структурно-функциональными параметрами сердца, что подтверждает наличие тесных кардиоренальных взаимосвязей.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 39-44

Ключевые слова: коронарная реваскуляризация, функция почек, кардиоренальные взаимоотношения.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Волгоград, Россия.

Стаценко М. Е. – д. м. н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе Волгоградского государственного медицинского университета, главный внештатный кардиолог министерства здравоохранения Волгоградской области, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Болотов Д. В.* – соискатель кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

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

АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДД – диастолическая дисфункция, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МАУ – микроальбуминурия, МЖП – межжелудочковая перегородка, МКШ – маммарно-коронарное шунтирование, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 04.06.2012
Принята к публикации 06.11.2012

В США и странах Европы коронарная реваскуляризация уже стала приоритетным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). За последние 30 лет в мире выполнено более 15 миллионов хирургических реваскуляризаций миокарда, включающих операцию аортокоронарного и маммарно-коронарного шунтирования (АКШ и МКШ), различные виды чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарное стентирование [1].

В России число кардиохирургических вмешательств в течение года, по последним данным, составляет: на открытом сердце – 20,2 тыс., транслюминальная баллонная ангиопластика (стентирование коронарных артерий) – 12,2 тыс., аортокоронарное шунтирование – 10,4 тыс. [2].

Увеличившееся за последние годы количество пациентов, подвергшихся инвазивному лечению ИБС, обуславливает возрастающий интерес к изучению отдаленных результатов кардиоваскулярных вмешательств [3, 4].

Однако у больных ИБС отдаленные последствия реваскуляризации миокарда в основном оцениваются по состоянию сердечно-сосудистой системы. Значительно менее изучены связи исходов коронарных операций с функциональным состоянием почек [5].

У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), дальнейший прогноз, возможности терапевтического воздействия и качество жизни во многом определяет развитие дисфункции левого желудочка, степень которой связана с обширностью рубцового поражения миокарда, а также ишемическими и постишемическими изменениями сократимости миокарда, тяжестью поражения коронарных артерий. В то же время почки занимают центральное место в регуляции обмена натрия и воды, а также синтезе ключевых медиаторов, регулирующих сосудистый тонус, поэтому они влияют на системную гемодинамику не меньше, чем сердце [6, 7].

Таким образом, функциональное состояние почек играет значимую роль в дальнейшем развитии сердечной недостаточности и хроническая болезнь почек (ХБП) может стать фактором, лимитирующим эффективность коронарной реваскуляризации [8].

В то же время до сегодняшнего дня нет однозначного ответа на вопрос, какой метод лечения больных, перенесших ИМ, предпочтительнее (хирургический или медикаментозный) с точки зрения нефропротекции.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная (1-я) группа – хирургическая реваскуляризация, (n=50)	Контрольная (2-я) группа – консервативная терапия, (n=50)
Средний возраст, лет	58,2±4,5	56,2±5,1
ИМ с з.Q	36 (72%)	22 (44%)*
ИМ без з.Q	14 (28%)	28 (56%)*
Перенесенный ИМ в анамнезе	6 (12%)	7 (14%)
Предсердная экстрасистолия	4 (8%)	3 (6%)
Желудочковая экстрасистолия	2 (4%)	3 (6%)
ФК ХСН	1,8±0,6	2,2±0,5
ШОКС, баллы	5,8±1,1	6,1±1,3
ТШХ, метры	414,7±46,4	389,3±39,8

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p<0,05$.

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Сведения о функциональном состоянии почек у больных, подвергшихся хирургической реваскуляризации, весьма противоречивы: одни исследователи указывают на его нарушения, обусловленные одномоментным изменением гемодинамического режима в организме во время оперативного вмешательства, другие – не отмечают выраженных расстройств, а, тем более, появления симптомов почечной недостаточности [9].

Несмотря на большой опыт, накопленный клиницистами в оперативном лечении больных, перенесших ИМ, публикаций о функциональном состоянии почек в отдаленные сроки послеоперационного периода немного. Работы, в которых содержатся данные о функциональном состоянии почек у больных после кардиоваскулярных вмешательств, малочисленны и касаются лишь отдельных показателей (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина крови) [10–12].

В этих работах не приводятся данные о комплексной оценке канальцевой и клубочковой функций почек, в них не проводилось сопоставлений структурно-функциональных параметров сердца и почек у пациентов, подвергшихся оперативному лечению ИМ.

Вместе с тем подобные исследования имеют важное значение для практического здравоохранения, поскольку судьба больных ХСН определяется не только сохранностью насосной функции сердца, но, в значительной мере, состоянием почек [13].

Целью настоящего исследования явилась оценка функционального состояния почек, сердца и кардиоренальных взаимоотношений у больных с хирургическим коронарным вмешательством в анамнезе после перенесенного ИМ в сравнении с пациентами, не подвергавшихся оперативному лечению ИБС, а также анализ кардиоренальных взаимоотношений в данной группе больных.

Материал и методы

В исследование включено 100 больных ХСН после перенесенного ИМ. Все пациенты имели клиническое проявление ХСН на уровне I–III функционального класса. В исследование не включались больные, имеющие клинически значимую патологию почек, а также структурные изменения чашечно-лоханочной системы (кисты почек, камни и др.), выявляемые при ультразвуковом исследовании.

Группу хирургического лечения (основная, группа 1) составили 50 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет, которым в период от 3-х до 6 месяцев после перенесенного ИМ была выполнена операция по реваскуляризации миокарда. Хирургические вмешательства включали аортокоронарное, маммарно-коронарное шунтирование (АКШ, МКШ) и транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА). Сочетанное аорто-коронарное и маммарно-коронарное шунтирование проведено 72% больных, АКШ было выполнено у 18%, а ТБКА была произведена у 10% пациентов. Больные обследовались спустя 3 месяца после проведенного оперативного лечения.

Контрольную группу (2 группа) составили 50 больных мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет, которым после перенесенного ИМ проводилось только консервативное лечение. Включение пациентов в группу контроля проводилось через 6 месяцев после ИМ. Группы пациентов исходно были сопоставимы по тяжести ХСН, проводимой терапии и дозировкам лекарственных средств. Пациенты обеих групп с ХСН получали медикаментозное лечение: бисопролол 7,5 мг±2,5 мг/сут., периндоприл 7,5±2,5 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 100±25 мг/сут., аторвастатин 10,0±5,0 мг в сут., клопидогрель 75 мг/сут. При необходимости назначались диуретики и нитраты.

Таблица 2

Структурно-функциональные параметры сердца у обследованных пациентов

Показатель	Основная (1-я) группа – хирургическая реваскуляризация, (n=50)	Контрольная (2-я) группа – консервативная терапия, (n=50)
ФВ ЛЖ,%	56,9±3,2	52,5±3,3*
ФВ ЛЖ < 45%, частота встречаемости	4%	10%
КДР ЛЖ, см	5,3±0,8	5,33±0,6
КСР ЛЖ, см	3,7±0,7	3,9±0,7
ПЖ, см	2,8±0,3	2,7±0,43
МЖП, см	1,02±0,16	1,01±0,14
ЗСЛЖ, см	1,0±0,21	1,0±0,13
ИММЛЖ, г/м^2	110,3±31,4	110,6±23,6
ЛП, см	4,24±0,54	4,27±0,54
ПП, см	3,83±0,33	3,77±0,45

Примечание: *- достоверность различий между группами на уровне статистической тенденции (p<0,1);

Сокращения: ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ФВ – фракция выброса.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В. Ю. Мареева, 2000). Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2002). Для уточнения ФК ХСН проводился тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) [14].

Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование на аппарате SONOLINE G 50 (Германия). Определяли следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), толщину задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (ЗС, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по методу Simpson.

Диастолическую функцию определяли по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюмического расслабления (ВИР) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Оценку выраженности диастолической дисфункции по стадиям проводили с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [14].

В обеих группах больных изучали показатели функционального состояния почек. Азотовыделительную функцию почек изучали по концентрации креатинина в сыворотке крови. Скорость клубочковой фильтрации (фильтрационная функция почек) рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [13].

Количественную оценку содержания альбумина в моче проводили методом иммуноферментного анализа. Экскрецию альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сутки считали микроальбуминурией (МАУ) [13].

Работу дистальных отделов нефрона (концентрационная функция почек) определяли по относительной плотности мочи в утренней порции.

О функции проксимального отдела почечных канальцев судили по концентрации β_2-микроглобулинов в моче, определяемой методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как среднее арифметическое и его стандартная ошибка, проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel. Для оценки достоверности различий между показателями применяли t-критерий Стьюдента и точный метод Фишера. Для изучения взаимосвязи между показателями применяли метод корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом.

Результаты

При анализе структурно-функциональных особенностей сердца у больных более высокие показатели сократительной функции миокарда ЛЖ выявлены в группе хирургической реваскуляризации (табл. 2). ФВ ЛЖ в основной группе составила 56,9% vs 52,5% в группе контроля (p<0,1). В группе оперативной реваскуляризации больные со снижением ФВ ЛЖ менее 45% встречались реже: 4% vs 10% (p>0,05). Значимых различий по полостным размерам сердца у больных ХСН в зависимости от проведенного лечения ИМ в исследовании установлено не было. Средние значения КДР ЛЖ в группе хирургической реваскуляризации составили 5,3±0,8 см vs 5,33±0,6 см; КСР в 1-й группе был равен 3,7±0,7 см vs 3,9±0,7 см. Различия

Таблица 3

Функциональное состояние почек у обследованных больных

Показатель	Основная (1-я) группа – хирургическая реваскуляризация, (n=50)	Контрольная (2-я) группа – консервативная терапия, (n=50)
Креатинин крови, мкмоль/л	84,2±13,5	95,4±11,4
Креатинин крови > 115 мкмоль/л, частота встречаемости	6%	16%*
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м^2	72,5±14,3	70,2±13,7
СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м^2 частота встречаемости	17 (34%)	6 (12%)*
60 < СКФ< 90 мл/мин/1,73 м^2 частота встречаемости	28 (56%)	33 (66%)
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 частота встречаемости	5 (10%)	11 (22%)*
β_2-микроглобулины в моче, мг/л	0,375±0,07	0,553±0,04*
β_2-микроглобулины в моче > 0,3 мг/л, частота встречаемости	20%	78%*
МАУ, мг/сут	116,5±17,1	137,8±14,3
МАУ, частота встречаемости	29 (58%)	42 (84%)*
Относительная плотность мочи в утренней порции, у. е.	1020±2,5	1017,5±4,7
Относительная плотность мочи в утренней порции <1018 у. е., частота встречаемости	4 (8%)	15 (30%)*

Примечание: * – достоверность различий между группами при p<0,05.

Сокращения: МАУ – микроальбуминурия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

между группами по обоим показателям не достигли критерия достоверности. Размеры предсердий по данным эхокардиографического обследования также существенно не различались среди пациентов обеих групп. Индекс массы миокарда ЛЖ в 1 группе составил 110,3±31,4 г/м^2 vs 110,6±23,6 г/м^2 в группе консервативной терапии, соответственно.

Нами установлен факт клинически значимого улучшения диастолической функции сердца у больных, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда (рис. 1). Нормальная диастолическая функция была диагностирована у 30% обследуемых пациентов в основной группе, что было достоверно больше, чем в группе контроля, где нормальная диастолическая функция сердца определялась только в 14% случаев.

Нарушенная релаксация чаще встречалась среди больных, получавших после перенесенного ИМ только медикаментозное лечение: 64% vs 50% в основной группе. Различия между группами достоверны. Псевдонормальная диастолическая дисфункция регистрировалась в 10% случаев в основной группе

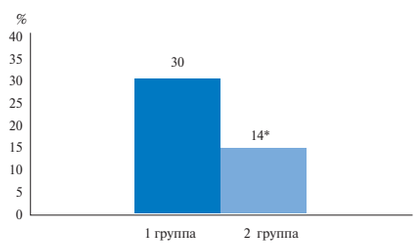


Рис. 1. Процент больных с нормальной диастолической функцией сердца у обследованных пациентов.

Примечание: * – достоверность различий между группами при p<0,05.

и в 8% случаев – в группе контроля (p>0,05%). В обеих группах рестриктивный тип диастолической дисфункции был представлен практически в одинаковом проценте случаев: 10% в группе оперативного лечения vs 14% во 2 группе (p>0,05%).

Анализ показателей функционального состояния почек в обеих группах позволил выявить, что средние значения уровня сывороточного креатинина у больных, получающих только медикаментозное лечение, составили 95,4±11,4 мкмоль/л (табл. 3), а в основной группе концентрация креатинина крови была несколько ниже – 84,2±13,5 мкмоль/л (p>0,05). В группе пациентов, получающих только медикаментозное лечение, повышение уровня сывороточного креатинина более 115 мкмоль/л регистрировалось у 16% больных, что было достоверно чаще, чем в группе оперативной реваскуляризации.

Среди пациентов из группы консервативной терапии значимо чаще встречались больные со сниженной фильтрационной функцией почек (СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2): 22% против 10% в основной группе.

Значения СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м^2 регистрировались у 34% пациентов основной группы, в то время как в группе контроля частота встречаемости СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м^2 составила 12% (p<0,05). Показатель СКФ в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м^2 отмечался в обеих группах практически у равного количества больных – 56% и 66% (p>0,05).

Наиболее частой причиной ухудшения фильтрационной функции почек у больных ХСН, перенесших ИМ, становится нарушение системной гемодинамики в результате снижения насосной функции сердца.

Можно предположить, что восстановление сократительной функции миокарда будет сопровождаться повышением значений СКФ. Результаты проведенного исследования подтверждают, что улучшение систолической функции сердца у пациентов, подвергшихся оперативной реваскуляризации, было взаимосвязано с ростом СКФ. Выявлена высоко достоверная корреляция (r=0,82) между СКФ и ФВ ЛЖ.

Проведен анализ частоты встречаемости сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м^2) в обеих группах в зависимости от диастолической функции сердца. У пациентов с диагностированной нормальной диастолической функцией сердца не отмечалось клинически значимого снижения СКФ. В подгруппе больных с нарушенной релаксацией процент выявления сниженной СКФ достоверно не отличался и составил 4% vs 6,3%, соответственно, среди подвергшихся оперативному лечению пациентов и получавших только медикаментозное лечение. В обеих группах количество больных со сниженным СКФ было достоверно больше при псевдонормальном типе диастолической дисфункции, чем в случае нарушенной релаксации (40% в 1 группе и 75% – во второй группе). В группе оперативной реваскуляризации частота выявления сниженной СКФ у больных с рестриктивным и псевдонормальным типами диастолической дисфункции не отличалась. У пациентов из группы контроля с диагностированным рестриктивным типом диастолической дисфункции процент выявления сниженной СКФ был максимальным и составил 85,7%.

В обследуемой группе больных МАУ была выявлена практически у всех пациентов (табл. 3). При этом, несмотря на высокую частоту встречаемости МАУ в группе пациентов оперативной реваскуляризации (56%), она была достоверно ниже, чем в группе консервативной терапии, где процент обнаружения МАУ был равен 84%. Средние показатели МАУ оказались достаточно высокими именно в группе консервативной терапии (в среднем – 137,8±14,3 мг/сут). Среди пациентов после оперативной реваскуляризации средние значения микроальбуминурии составили 116,5±17,1 мг/сут (p>0,05)

В широкомасштабных клинических исследованиях уже была доказана взаимосвязь микроальбуминурии с ранними проявлениями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных с сердечно-сосудистой патологией [15]. Наше исследование позволило установить четкую зависимость систолической функции сердца, оцениваемой по ФВ ЛЖ, с показателями суточной микроальбуминурии (r=-0,47, p<0,05) в группе больных после оперативного лечения ИМ.

При анализе влияния функционального состояния почек на структурно-функциональные параметры сердца у больных, подвергшихся хирургической реваскуляризации, установлена достоверная зависимость между уровнем микроальбуминурии и КДР ЛЖ (коэффициент корреляции равен 0,52).

Средние показатели относительной плотности мочи в утренней порции, свидетельствующие о концентрационной функции почек, в обследуемых группах достоверно не отличались. В то же время при оценке частоты встречаемости снижения относительной плотности мочи менее 1018 у.е. обращает на себя внимание достоверные различия между группами в зависимости от проведенного лечения. Среди больных основной группы она составила 8% vs 30% во второй группе (p<0,05). Среди пациентов, оперированных после перенесенного ИМ, установлены достоверные взаимоотношения между концентрационной функцией почек и КДР ЛЖ (r=-0,37, p<0,05).

Уровень β_2-микроглобулинов в моче, характеризующий функцию проксимальных канальцев почек, был достоверно выше в группе пациентов консервативной терапии, по сравнению с больными, которым после перенесенного ИМ была проведена хирургическая реваскуляризация (0,553 vs 0,375 мг/л). Следует отметить, что в группе консервативной терапии также достоверно чаще регистрировали повышение уровня β_2-микроглобулинов в моче (более 0,3 мг/л): 78% vs 20% в группе оперативного лечения. В основной группе отмечена достоверная связь между концентрацией β_2-микроглобулинов в моче и сократительной функцией ЛЖ (r=0,32), что является свидетельством взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца и почек у больных, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда.

Заключение

Среди больных, которым после перенесенного ИМ была проведена оперативная реваскуляризация, по сравнению с группой консервативной терапии наряду с улучшением структурно-функциональных параметров сердца, отмечена благоприятная динамика функционального состояния почек.

У пациентов, подвергшихся оперативной реваскуляризации, регистрируются более низкие цифры креатинина крови, достоверно реже определяется концентрация сывороточного креатинина более 115 мкмоль/л, а также СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2

Уровень β_2-микроглобулинов в моче достоверно ниже среди больных, которым после перенесенного ИМ было проведено оперативное лечение. Концентрационная функция почек, оцениваемая по относительной плотности мочи в утренней порции, была лучше выражена в группе пациентов после хирургической реваскуляризации.

У больных, подвергшихся оперативному лечению, установлена достоверная взаимосвязь показателей, характеризующих функциональное состояние почек

со структурно-функциональными параметрами сердца, что подтверждает наличие тесных кардиоренальных взаимосвязей.

Таким образом, детальная оценка функционального состояния почек перед кардиохирургическим вмешательством и своевременная коррекция выявленных неблагоприятных изменений могут стать залогом успешного проведения операции на коронарных сосудах с точки зрения долгосрочного прогноза.

Литература

1. Silber S., Albertsson P., Aviles F. F. et al. Guidelines for percutaneous coronary intervention. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2005; 26:804–47.
2. Akchurin R. S., Shiryaev A. A., Lepilin M. G. et al. Modern surgery of coronary arteries. Cardiologicheskii vestnik, 2010; 1:45–9. Russian (Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Лепилин М. Г. и др. Современная хирургия коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2010; 1:45–9).
3. Donald E., Amit G., Donald S. Daim Five-Year Clinical Outcomes From Second-Generation Coronary Stent Trial. Circulation 2004; 110:1226–30.
4. Kazakova R. I. Left ventricle pump function, functional condition and survival rate of patients with coronary artery disease at the long-term period after aortocoronary bypass grafts (Ten years' follow-up trial). Author's abstract. 2003. Russian (Казакова И. Г. Сократительная функция левого желудочка, функциональное состояние и выживаемость больных ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после коронарного шунтирования (Проспективное десятилетнее наблюдение): Автореф. дис. канд. мед. наук. 2003).
5. Bokeriya L. A., Alshibaya M. M., Vischipanov A. S. et al. Long-term outcome of the surgical treatment of coronary artery disease at a young age persons. Annals of Surgery, 2009; 6:63–6. Russian (Бокерия Л. А., Алшибая М. М., Вищипанов А. С. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. Анналы хирургии. 2009; 6:63–6).
6. Kuzmin O. B. Chronic kidney disease and cardiovascular system condition. Nephrology. 2007; 11:1:28–9. Russian (Кузьмин О. Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. Нефрология. 2007; 11; 1:28–9).
7. Statsenko M. E. The efficiency of chronic heart failure treatment at the elderly persons depending on a kidneys functional condition. Russ J Cardiol, 2007; 2: 30–5. Russian (Стаценко М. Е. и др. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у лиц старшей возрастной группы в зависимости от функционального состояния почек. Российский кардиологический журнал. 2007; 2: 30–5).
8. Dyudjikov A. A., Terentiev V. P., Poddubniy A. V. Assessment of " kidneys" risk factors and parameters of a coronary plaque influence on a cardiovascular forecast at patients with coronary artery disease. Cardiovascular therapy and prevention, 2011; 4:59–62. Russian (Дюжиков А. А., Терентьев В. П., Поддубный А. В. и др. Оценка влияния "почечных" факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечнососудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4:59–62).
9. Robert A. M., Brown J. R., Sidhu M. S. et al. The evaluation of creatinine clearance, estimated glomerular filtration rate and serum creatinine in predicting contrast-induced acute kidney injury among patients undergoing percutaneous coronary intervention. Cardiovasc. Revasc. Med. 2012; 13 (1):3–10.
10. Hafiz A. M., Jan M. F., Mori N. et al. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. J. Interv. Cardiol. 2011;24 (4):357–65.
11. Thourani V. H., Sarin E. L., Keeling W. B. et al. Long-term survival for patients with preoperative renal failure undergoing bioprosthetic or mechanical valve replacement. Ann. Thorac. Surg. 2011; 91 (4):1127–34.
12. Chvokov A. V., Morozov Yu. A., Urjuzhnikov V. V. Kidney function after bilateral mammary arteries bypass grafts at the patients with coronary artery disease and diabetes. Cardiology and cardiovascular surgery, 2012; 1:94–7. Russian (Чвоков А. В., Морозов Ю. А., Урюжников В. В. Функция почек после бимаммарокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 1:94–7).
13. Functional condition of kidneys and cardiovascular risk forecast. The Russian Guidelines developed by the Committee of Russian national scientific organization of cardiologists and Scientific organization of nephrologists. Cardiovascular therapy and prevention, 2008; 7 (6): Suppl. 3, 41 c. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научным обществом нефрологов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7 (6): Приложение 3, 41 с.).
14. Russian national scientific organization of cardiologists and Committee of cardiovascular insufficiency guidelines for chronic heart failure diagnostics and treatment (the third revision). Heart failure, 2010; 1:3–63. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2010; 1:3–63).
15. Arnlov J., Evans J. C., Meigs J. B. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation. 2005; 112 (7): 969–75.

Functional status of heart and kidneys and cardio-renal interactions in patients after coronary revascularisation intervention

Statsenko M. E., Bolotov D. V.

Aim. To assess cardio-renal interactions and the functional status of heart and kidneys in patients with acute myocardial infarction (AMI) who underwent the post-AMI coronary revascularisation.

Material and methods. In total, 100 men, aged 45–60 years, were examined, including 50 AMI patients who underwent the revascularisation surgery. Cardiac structure and function, as well as excretory, glomerular, and tubular renal functions, were assessed.

Results. Patients who underwent revascularisation demonstrated lower creatinine levels. In this group, the prevalence of the serum creatinine concentration >115 μmol/l and glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min was significantly lower than in the patients treated conservatively. Urine levels of β_2-microglobulin, reflecting the tubular renal function, were significantly lower in AMI patients after revascularisation. In addition, the revascularisation group demonstrated an improvement in cardio-renal interactions, compared to the conservative treatment group.

Conclusion. Among AMI patients who underwent coronary revascularisation, in comparison to the patients treated conservatively, there was an improvement in cardio-renal interactions and a positive dynamics in both cardiac structure and function and renal functional status. In the revascularisation group, renal function parameters were significantly associated with the parameters of cardiac structure and function, which confirmed the existence of cardio-renal interactions.

Russ J Cardiol 2012; 6 (98): 39-44

Key words: coronary revascularisation, renal function, cardio-renal interactions.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

ПОЧЕЧНЫЕ И КОРОНАРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА

Батюшин М. М. [1], Левицкая Е. С. [1], Терентьев В. П. [1], Сависько А. А. [1], Дюжиков А. А. [2], Куликовских Я. В. [3]

Цель. Оценить влияние почечных ФР и локальных коронарных факторов на сердечно-сосудистую (СС) выживаемость у больных ИБС до и после восстановления интракоронарного кровотока.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда. У всех больных определялось наличие почечных ФР (МАУ и β_2-МГ) в разные периоды оперативного вмешательства, а также производилась оценка распространенности и выраженности атеросклеротического процесса в КА. По результатам проведенного исследования была выделена конечная точка.

Результаты. Установлено, что практически у всех больных ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда определяется наличие МАУ во всех периодах оперативного вмешательства. Выявлены факторы, влияющие на вероятность развития конечной точки исследования (МАУ, β_2-МГ, количество атеросклеротически пораженных КА и КА с гемодинамически незначимыми стенозами). Определена высокодостоверная прямая корреляционная зависимость между уровнем β_2-МГ и $V_{ЭР}$ АБ.

Заключение. Вероятность коронарного события повышается при увеличении уровней МАУ и β_2-МГ, количества атеросклеротически измененных КА и артерий сердца с гемодинамически незначимыми стенозами. Повышение риска СС осложнений определяется при уровне β_2-МГ 0,1 нг/мл. Уровень β_2-МГ увеличивается по мере прогрессирования ИБС.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 45-50

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, атеросклероз, микроальбуминурия, β_2-микроглобулин, выживаемость.

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России [1], ГБУ РО «РОКБ» ЦК и ССХ [2]; Областной сосудистый центр [3], Ростов-на-Дону, Россия.

Батюшин М. М. – проректор по научной работе, профессор кафедры внутренних болезней № 1, Левицкая Е. С.* – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Терентьев В. П. – проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, Сависько А. А. – заведующий кафедрой поликлинической педиатрии, Дюжиков А. А. – директор Центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Куликовских Я. В. – врач отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения № 3.

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

$V_{ЭР}$ – скорость эндофитного роста, β2-МГ – β2-микроглобулин, АБ – атеросклеротическая бляшка, АГ – артериальная гипертензия, БСК – болезни системы кровообращения, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, ККГ – коронарокардиография, МАУ – микроальбуминурия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ПА – периферические артерии, САД – систолическое артериальное давление, ФР – факторы риска.

Рукопись получена 22.05.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее актуальных проблем в сфере здравоохранения, что обусловлено многими причинами, наибольшую медико-социальную значимость из которых имеют большая распространенность и высокий процент смертности от данной патологии. Так, общая заболеваемость ИБС на 100 тысяч взрослого населения за 2009 год составила 6246 [1]. При сравнительном анализе с аналогичными показателями за 2006 год, можно отметить, что заболеваемость ИБС увеличилась, в среднем, на 2% [1]. Несколько повысилась и доля смертности от ИБС как в общей популяции, так и в структуре болезней системы кровообращения (БСК). Смертность среди БСК по причине ИБС за 2009 год составляет 51,5%, от всех причин – 29,1%. За 2006 год – 49,3% и 28% соответственно.

В связи с этим одной из приоритетных задач современной кардиологии является изучение факторов, влияющих на смертность больных ИБС. В последнее время внимание исследователей все больше привлекает роль почечной патологии на течение ИБС, появление которой определяет прогрессирование хронической ишемии миокарда и неблагоприятный исход заболевания [2–4].

В отечественной литературе имеются немногочисленные сообщения о роли микроальбуминурии (МАУ) на течение и прогрессирование хронической ишемии миокарда. Необходимы исследования, устанавливающие наличие и выраженность МАУ у больных в зависимости от объема поражения коронарного русла, а также определяющие влияние на сердечно-сосудистый прогноз после восстановления коронарного кровотока.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния почечных факторов риска (ФР) и локальных коронарных факторов на сердечно-сосудистую выживаемость у больных ИБС до и после восстановления интракоронарного кровотока.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 90 пациентов с ИБС. Критерием включения больных являлось наличие показаний к восстановлению коронарного кровотока, которые определялись на основании данных коронарокардиографии (ККГ).

Группу исследуемых составили 80 мужчин и 10 женщин; средний возраст – 56,06±0,85 лет, индекс массы тела – 28,9±0,4 кг/м^2. Установлено, что диапазон средней продолжительности ИБС у пациентов составлял 6,09±0,6 лет, а длительность артериальной гипертензии (АГ) – 5,36±0,7 лет.

Всем пациентам проводилась реваскуляризация миокарда; 26 больным была выполнена ангиопла-

Таблица 1

Характеристика почечных факторов риска с учетом периода операции реваскуляризации миокарда

Критерий	Период 1	Период 2	Период 3	p (период 1 – период 2)	p (период 1 – период 3)	p (период 2 – период 3)
МАУ, г/л	0,15±0,02	0,11±0,01	0,13±0,02	0,052	0,3	0,5
β_2-МГ, мг/мл	0,29±0,09	-	0,16±0,01	-	0,16	-

Примечание: период 1 – до восстановления коронарного кровотока, период 2 – ранний период после реваскуляризации миокарда, период 3 – поздний период после реваскуляризации миокарда, p – достоверные отличия.

стика со стентированием, 64 пациентам – коронарное шунтирование.

В рамках проведенного исследования почечными ФР считались наличие и величина МАУ, уровень β2-микроглобулина (β2-МГ), определенных в моче. Параметры МАУ определяли полуколичественным методом, с помощью тест-полосок «Биоскан». Определение данного показателя проводилось трижды: до реваскуляризации миокарда, в ранний (5,9±0,2 дней) и поздний (6,3±0,04 месяцев) периоды после восстановления коронарного кровотока. Значения β_2-МГ были выявлены методом иммуноферментного анализа мочи, а оценка его осуществлялась до реваскуляризации и в поздний период после восстановления кровотока.

Установленными критериями оценки выраженности и распространенности атеросклеротического процесса в коронарных артериях (КА), оцениваемых с помощью данных ККГ, было принято считать количество КА, с наличием атеросклеротической бляшки (АБ), субтотальных, гемодинамически незначимых, клинически значимых стенозов, окклюзий; выраженности максимального стеноза у каждого пациента, площади (S) АБ, с наибольшим стенозом, а также скорости ее эндофитного роста ($V_{ЭР}$).

Вычисление S АБ осуществлялось на основании расчетного показателя S КА, установленного из известной величины диаметра КА и процента стеноза КА (х), выявленного в результате проведенной ККГ (S АБ=S КА • х/100% (мм^2). $V_{ЭР}$АБ была определена как отношение S АБ к длительности ИБС (мм^2/год).

К завершению обработки первичного материала была выделена конечная точка исследования, которая включала сердечно-сосудистую смерть, наличие острого инфаркта миокарда (ОИМ), повторные процедуры реваскуляризации миокарда.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 6,0 с определением среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычисления критерия достоверности Стьюдента (p), использованием нелинейной оценки для определения влияния исследуемых факторов с помощью критерия χ^2. Для выявления связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ (коэффициент корреляции – r).

Результаты

Путем анализа полученных в ходе исследования данных установлено, что до восстановления коронарного кровотока наличие МАУ регистрировалось в 91,1% случаях, в ранний период после реваскуляризации миокарда доля пациентов, имеющих МАУ, незначительно снизилась – до 85,5%, а в поздний период оперативного вмешательства МАУ составила 90,9%. Однако представленные данные во все исследуемые периоды не были достоверными (p>0,05).

Количественная оценка показателя МАУ представлена в таблице 1.

Результаты статистической обработки данных средних значений β_2-МГ, определенных в разные периоды восстановления адекватной перфузии сердечной мышцы, также не показали достоверных отличий (табл. 1). Лабораторной нормой β_2-МГ было принято считать уровень, не превышающий значений 0,3 мг/мл. Необходимо отметить, что в период до реваскуляризации миокарда среднее значение данного показателя являлось пограничным (табл. 1).

Характеризуя показатели коронарограмм, можно отметить, что средний показатель стеноза КА в месте ее максимального сужения был определен в субтотальных значениях (89,1±1,04%). Более того, в атеросклеротически измененных артериях сердца больных ИБС преобладали клинически значимые стенозы и на грани окклюзии.

Показатели данных ККГ, выявленные у исследуемых пациентов, представлены в таблице 2.

После завершения обработки первичного материала установлено, что конечную точку исследования имели 5 больных – один пациент перенес повторную реваскуляризацию миокарда, у двоих больных был диагностирован ОИМ и двое пациентов умерли вследствие сердечно-сосудистых причин.

При определении влияния на вероятность развития коронарного события исследуемых почечных ФР, а также распространенности и выраженности атеросклеротического процесса в КА, определенных по показателям ККГ, установлены достоверные значения некоторых показателей (табл. 3).

Анализ полученных показателей МАУ, определенной в ранний период после восстановления коронарного кровотока, показал, что при увеличении минимального значения МАУ в два раза, риск развития коронарного события повышается на 5%, а при достижении максимальных значений данного показателя – еще на 7%.

Исследуя влияние количества пораженных КА у больных ИБС с показаниями восстановления коронарного кровотока, на вероятность развития конечной точки исследования, установили, что при наличии одной артерии с АБ риск коронарного события увеличивается незначительно (1,2%), двух КА – до 3,4%, трех КА – до 10%, а при наличии четырех атеросклеротически измененных КА вероятность развития конечной точки возрастает более чем в 2 раза (23%).

Высокодостоверные результаты исследования были получены при установлении влияния на вероятность развития коронарного события количества КА с наличием гемодинамически незначимых стенозов. Оказалось, что при увеличении до четырех КА с суженным просветом менее чем на 50%, по сравнению с тремя такими же КА, риск достижения конечной точки возрастает на 4,8%.

Данные статистической обработки показателей β_2-МГ, определенных до восстановления коронарного кровотока, позволили установить, что динамика вероятности развития коронарного события наиболее интенсивна до 0,12 мг/мл. Так, с увеличением уровня β_2-МГ с 0,06 мг/мл до 0,12 мг/мл риск достижения конечной точки повышается на 24,5%, а при последующем увеличении до 0,18 мг/мл – на 4%.

На основании выявленных данных, отличающихся от лабораторной нормы β_2-МГ, рассматриваемого в качестве маркера поражения почечного аппарата, было необходимым установление величины данного показателя, являющегося критерием неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза.

Таблица 2

Характеристика ККГ больных ИБС с показаниями к реваскуляризации миокарда

Критерий	Результат
Атеросклеротически пораженные КА, шт	2,06±0,09
КА с субтотальным стенозом, шт	2,03±0,1
КА с гемодинамически незначимыми стенозами, шт	0,1±0,03
Окклюзированные КА, шт	0,4±0,06
КА с клинически значимыми стенозами, шт	2,7±0,2
Максимальный стеноз КА,%	89,1±1,04
S АБ, мм^2	7,5±0,2
$V_{ЭР}$ АБ, мм/год	4,4±0,8

Таблица 3

Факторы, влияющие на вероятность развития конечной точки исследования

Критерий	p	χ^2
МАУ в раннем п/о периоде, г/л	0,01	6,3
β_2-МГ, мг/мл	p<0,05	4,03
Наличие уровня β_2-МГ – 0,1 мг/мл	0,04	4,03
Атеросклеротически пораженные КА, шт	p<0,05	3,7
КА с гемодинамически незначимыми стенозами, шт	p<0,001	12,9

Сокращение: п/о – послеоперационный.

Методом подбора осуществлялся статистический анализ влияния на вероятность достижения конечной точки по наличию различных уровней β_2-МГ. Оказалось, что при наличии величины β_2-МГ 0,3 мг/мл достоверного влияния не было (χ-критерий – 1,3, p=0,2). Такой же результат был получен и при уровне β_2-МГ 0,2 мг/мл (χ-критерий – 3,2, p=0,07). Вместе с тем, анализируя показатель β_2-МГ при его значении 0,1 мг/мл, достоверность влияния на вероятность развития коронарного события была установлена (табл. 3).

Учитывая полученные данные, целесообразным являлось выделение групп пациентов с учетом уровня β2-МГ. Первую группу составил 61 больной со значениями β2-МГ до 0,1 мг/мл, вторую группу – 29 паци-

Таблица 4

Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

Критерий	Первая группа β_2-МГ < 0,1 мг/мл	Вторая группа β_2-МГ ≥ 0,1 мг/мл	p
Возраст, лет	56,2±1,05	55,7±1,5	0,8
Мужчины (n)	55	25	>0,05
Женщины (n)	6	4	>0,05
Длительность ИБС, лет	5,0±0,7	8,4±1,2	0,01
Длительность АГ, лет	4,3±0,8	7,5±1,4	0,03
САД в позднем п/о периоде, мм рт.ст.	139,1±2,7	151,2±5,0	0,02
ДАД в позднем п/о периоде, мм рт.ст.	82,4±1,6	92,03±3,04	0,003
МАУ до реваскуляризации, г/л	0,125±0,01	0,2±0,04	0,03
Наличие МАУ в раннем п/о периоде, %	80	97	<0,05

Сокращения: п/о – послеоперационный, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, МАУ – микроальбуминурия.

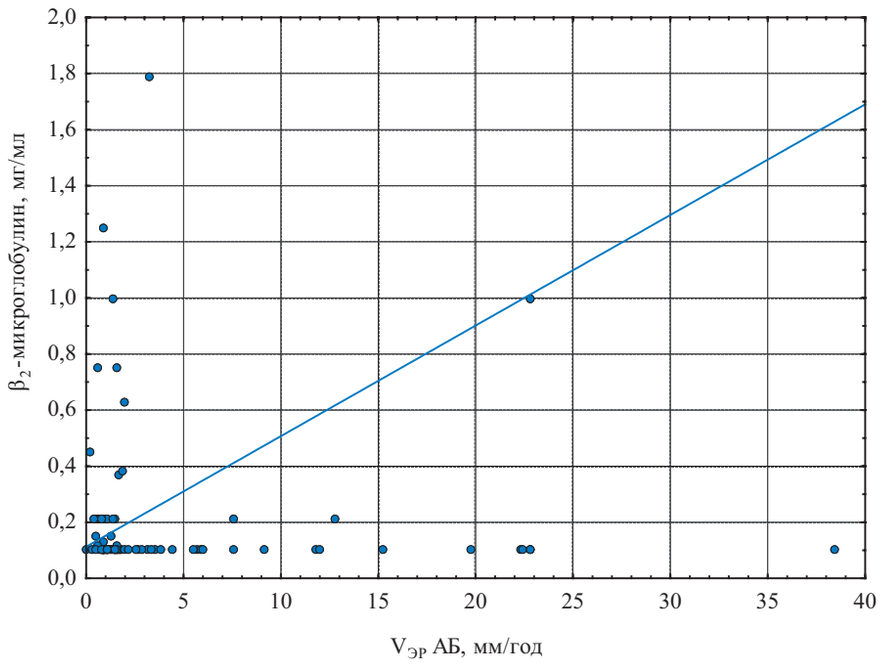


Рис. 1. Корреляционная зависимость скорости $V_{ЭР}$АБ и уровня β_2-МГ у пациентов с ИБС.

ентов с величиной данного показателя, превышающей установленный уровень (табл. 4). Достоверных отличий по полу и возрасту между группами исследования выявлено не было (табл. 4). Установлено, что пациенты второй группы имели более продолжительное течение ИБС и артериальной гипертензии (АГ), более высокий уровень МАУ, выявленный до реваскуляризации миокарда, чаще обнаруживалась МАУ в раннем периоде после операции, а также при контроле величины артериального давления в позднем периоде, отмечались более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления по сравнению с больными первой группы (табл. 4).

С помощью корреляционного анализа ФР в общей когорте пациентов была выявлена высокодостоверная положительная линейная связь слабой силы между показателями $V_{ЭР}$АБ и β_2-МГ, определенном до восстановления коронарного кровотока (r=0,34; p=0,001) (рис. 1).

Обсуждение

В основе лечения ИБС лежат две основные цели – повышение качества жизни пациента и улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Наиболее оптимальным и эффективным лечением больных с атеросклеротическим поражением КА является восстановление интракоронарного кровотока. В России в последнее время наблюдается рост числа стентирований КА и коронарного шунтирования. Анализируя статистические данные института им. А. Н. Бакулева, можно отметить, что количество стентирований КА в 2009 году составило 37814 случаев, тогда как в 2006 году этот показатель был равен 17510 [5]. Количество выполненных операций КШ составило в эти же годы 25678 и 15379 соответственно [1]. Учитывая явный рост операций по восстановлению интракоронарного кровотока, необходимо проводить мониторинг маркеров повышения сердечно-сосудистого риска на дооперационном этапе.

Иранскими учеными в 2009 году проведено исследование по изучению зависимости уровня МАУ и тяжести течения ИБС, а также выявления распространенности МАУ в сравнении с пациентами без хронической ишемии миокарда [6]. В исследование были включены 79 мужчин и 74 женщины в возрасте 45–70 лет. На основании данных ККГ осуществлялась градация исследуемых в группы – без и с наличием атеросклеротического поражения артерий сердца. Группу пациентов с ИБС дополнительно делили по степени распространенности коронарного атеросклероза на одно-, двух- и трехсосудистое поражение. По результатам исследования установлено, что пациенты с наличием ИБС, по сравнению с контрольной группой исследования, имели достоверно более частое выявление МАУ, причем распространенность МАУ достоверно повышалась с увеличением количества пораженных КА. Более того, авторами была показана высоко достоверная прямая линейная связь между уровнем МАУ и распространенностью поражения коронарного русла.

В крупномасштабном исследовании EPIC-Norfolk, проведенном британскими учеными с уча-

стием 22368 пациентов с ИБС и без нее, получены достоверные результаты, свидетельствующие о том, что МАУ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Авторами показано, что наличие МАУ достоверно увеличивает сердечно-сосудистый риск в 1,61 раз.

Приведенные данные согласуются с полученными нами результатами. Большинство больных нуждалось в восстановлении коронарного кровотока методом коронарного шунтирования, т.е. имели генерализованное поражение КА, поэтому МАУ выявлялась практически у всех пациентов. Более того, установлено достоверное влияние наличия МАУ на вероятность развития коронарного события. Таким образом, данные, полученные в ходе проведенного исследования, подтверждают концепцию кардиоренального континуума и значение МАУ как интегрального маркера эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время широко обсуждается роль β_2-МГ, как фактора риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Группой американских ученых проводилось исследование, целью которого являлась оценка β_2-МГ, как маркера прогрессирования атеросклероза [7]. Когорта обследованных составляла 540 пациентов, которые были разделены на три группы. Первую группу составляли больные без гемодинамически значимых стенозов КА и атеросклероза периферических артерий (ПА), вторую – с ИБС, третью – с ИБС и атеросклерозом ПА. Результаты проведенного исследования показали, что уровень β_2-МГ был достоверно выше во второй группе больных, по сравнению с первой, но, в то же время, значения данного показателя были максимальными в третьей группе пациентов. Авторы пришли к выводу, что β_2-МГ является маркером системного атеросклероза. К тому же, в июле 2010 года R. Prentice et al., было показано, что β_2-МГ, определяемый в плазме, является ФР развития ИБС.

Необходимо привести обоснование выбора β_2-МГ как маркера сосудистой патологии. Известно, что β_2-МГ является белком на поверхности многих клеток организма, в т.ч. и иммунокомпетентных. Установлено, что уровень его повышается при наличии воспалительных процессов в организме, а первопричиной ИБС является дисфункция эндотелия, протекающая с воспалительными изменениями. Во-вторых, β_2-МГ может выступать в качестве показателя, реализующего концепцию кардиоренального синдрома, тем более известно, что повышенное содержание данного показателя в моче наблюдается при изолированной дисфункции почек, характеризующейся канальцевым повреждением [2]. Третьей предпосылкой выбора β_2-МГ являются данные литературы (Günter Klappacher et al.), указывающие, что повышение плазменного β_2-МГ, коррелирует со степенью активности ренин-ангиотензиновой системы. Более того, известны сведения, что повышение β_2-МГ в плазме может быть следствием его проникновения в кровоток в свободном состоянии из-за повреждения клеток в результате хронического воспаления [7]. Учитывая вышеописанное, было интересным определение значения роли β_2-МГ в моче в прогнозе сердечно-сосудистого риска.

Сведения, полученные в результате проведенного нами исследования, указывают на возможность прогнозирования развития коронарного события по уровню β_2-МГ. Учитывая, что в литературе имеются сведения о неблагоприятном влиянии на сердечно-сосудистый риск плазменного β_2-МГ, можно предположить, что даже небольшое появление данного показателя в моче может быть расценено как маркер сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты, имеющие уровень β_2-МГ выше установленного, дольше страдали ИБС. Объяснением этому могут служить приведенные выше факты о повышении уровня β_2-МГ у лиц с прогрессированием атеросклероза. Поэтому можно предположить, что β_2-МГ может выступать как маркер длительности наличия атеросклеротического процесса. Группой японских ученых показано, что увеличение уровня β_2-МГ ассоциируется с повышением жесткости артериальной стенки [8]. Полученные нами сведения также подтверждают данное утверждение – больные с показателем β_2-МГ имели большую продолжительность АГ. Также, по установленным достоверным отличиям в значениях МАУ, можно судить о возможном прогностическом значении β_2-МГ, превышающим 0,1 мг/мл, в повышении коронарного риска, учитывая, что МАУ является общепринятым маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода.

Кроме того, выявленное нами наличие высокодостоверной положительной корреляционной зависимости β_2-МГ и $V_{ЭР}$ АБ, также подтверждает данные литературы об увеличении уровня β_2-МГ по мере прогрессирования ИБС.

Известно, что наличие гемодинамически незначимых стенозов КА у больных ИБС так же повышает вероятность развития сосудистых катастроф, как и имеющиеся клинически выраженные сужения КА [9]. То есть, данные, полученные в ходе проведенного нами исследования, согласуются с общепринятыми. Более того, получены достоверные данные, указывающие на возможность прогнозирования развития коронарного события по количеству гемодинамически незначимых стенозов КА и атеросклеротически измененных КА в общем.

Заключение

Резюмируя полученные в исследовании данные, можно сделать следующие выводы:

- практически у всех больных ИБС во все периоды восстановления коронарного кровотока присут-

ствует МАУ, что является следствием генерализованной дисфункции эндотелия;

• повышение уровня МАУ с минимальных до максимальных значений увеличивает риск развития коронарных событий на 12%;

• увеличение уровня β_2-микроглобулина в моче является маркером сердечно-сосудистых событий;

• повышение коронарного риска определяется при уровне β_2-микроглобулина более 0,1 мг/мл;

• установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем β_2-микроглобулина и прогрессированием ИБС;

• у больных ИБС и показаниями к восстановлению коронарного кровотока, при увеличении количества гемодинамически незначимых стенозов с трех до четырех вероятность развития сердечно-сосудистого события увеличивается на 4,8%;

• у больных ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда, при повышении количества атеросклеротически измененных КА возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений. При наличии одной КА с АБ вероятность коронарных катастроф повышению коронарного риска на 23%.

Литература

1. Bokerija L. A, Gudkova R. G. Cardiovascular Surgery. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. 2009. M.: NCSSH name A. N. Bakuleva RAMN. 2010. Russian (Бокерия Л.А, Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010.).
2. Batjushin M. M., Povilajtite P. E. Clinical Nephrology. Jelista, ZAOr NPP «Dzhangar», 2009. Russian (Батюшин М. М., Повилайтите П. Е. Клиническая нефрология. – Элиста, ЗАОр НПП «Джангар», 2009).
3. Muhin N. A., Fomin V. V., Moiseev S. V. Microalbuminuria – a integrated marker of cardiorenal relationship in arterial hypertension. Consilium Medicum. 2007; 9 (5):13–19. Russian (Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В. и др. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертонии. Consilium Medicum. 2007; 9 (5):13–19).
4. Ronco C. Cardiorenalsyndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. Intensive Care Med. 2008; 34:957–62.
5. Bokerija L. A, Alekjan B. G. Interventional diagnostic and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation. M.: NCSSH name A. N. Bakuleva RAMN. 2010. Russian. (Бокерия Л. А, Алекян Б. Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010).
6. Hoseini V. N., Rasouli M. Microalbuminuria correlates with the prevalence and severity of coronary artery disease in non-diabetic patients. Cardiology journal 2009; 16 (2):142–5.
7. Fung E. T, Wilson A. M., Zhang F. et al. A biomarker panel for peripheral arterial disease. Vascular Medicine 2008; 13: 217–24.
8. Saijo Y., Utsugi M., Yoshioka E. Relationship of beta2-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects. Hypertension research. 2005; 28 (6):505–11.
9. Morton J. Kern, Bernhard Meier. Evaluation of the Culprit Plaque and the Physiological Significance of Coronary Atherosclerotic Narrowings Circulation. 2001;103:3142–9.

Renal and coronary predictors of post-myocardial revascularisation prognosis in patients with coronary heart disease

Batyushin M. M. [1], Levitskaya E. S. [1], Terentyev V. P. [1], Savis'ko A. A. [1], Dyuzhikov A. A. [2], Kulikovskikh Ya. V. [3]

Aim. To assess the impact of renal and local coronary risk factors (RFs) on cardiovascular survival in patients with coronary heart disease (CHD) before and after myocardial revascularisation.

Material and methods. The study included 90 CHD patients with indications for myocardial revascularisation. In all participants, the presence of renal RFs (microalbuminuria (MAU) and increased levels of β_2-microglobulin (β_2-MG)) was assessed at different intervention stages. In addition, the number of coronary arteries (CA) affected by atherosclerosis, as well as CA atherosclerosis severity, was assessed.

Results. Among the majority of CHD patients with myocardial revascularisation indications, MAU was observed at all intervention stages. The endpoint incidence was associated with MAU, β_2-MG levels, the number of CA affected by atherosclerosis and CA with hemodynamically non-significant stenosis. The levels of β_2-MG significantly correlated with atherosclerotic plaque growth rate.

Conclusion. The increased risk of coronary events was associated with elevated levels of MAU and β_2-MG and the increased number of CA affected by atherosclerosis and CA with hemodynamically non-significant stenosis. Elevated CV risk was linked to β_2-MG levels of ≥0,1 ng/ml. The levels of β_2-MG increased in parallel with the CHD progression.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 45-50

Key words: myocardial revascularisation, atherosclerosis, microalbuminuria, β_2-microglobulin, survival.

Rostov State Medical University [1], Rostov Region Clinical Hospital of Cardiology and Cardiovascular Surgery [2]; Regional Vascular Centre [3], Rostov-on-Don, Russia.

НЕЙРОСЕТЕВАЯ МОДЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Загидуллин Б. И. [1], Нагаев И. А. [2], Загидуллин Н. Ш. [3], Загидуллин Ш. З. [3]

Картирование поверхности сердца (КПС) является неинвазивным и эффективным методом диагностики ИБС и инфаркта миокарда (ИМ). Большое количество систем КПС не позволяет создавать стандартные диагностические критерии.

Цель. Создание нейросетевой модели диагностики Q-ИМ и оценка её эффективности.

Материал и методы. С помощью КПС в 90 отведениях было обследовано 96 человек в контрольной группе, 35 – с передним Q-ИМ, 43 – с задним Q-ИМ, 14 – с диафрагмальным ИМ и 21 – с боковым ИМ. Была создана двухслойная нейросеть прямого распространения. Входной слой состоял из амплитуд зубцов Q, R, S, T и сегмента ST во всех 90 отведениях. В выходном слое получали вероятность нормы и различных локализаций ИМ.

Результаты. При тестировании НМ контрольной группы и показателей больных ИМ чувствительность оказалась равной 100%, а специфичность – 97,4%. Чувствительность контрольной группы и Q-ПИМ была100%, Q-ЗИМ – 94,4%, Q-ДИМ – 85,7% и Q-бокового ИМ – 83,3%.

Заключение. Таким образом, была показана эффективность НМ по данным КПС в диагностике ИМ.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 51-54

Ключевые слова: картирование поверхности сердца, нейросетевое моделирование, инфаркт.

Государственное автономное учреждение Республики Татарстан «Больница скорой медицинской помощи» [1], Набережные Челны; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Республиканский кардиологический диспансер [2], Уфа; ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации [3], Уфа, Россия.

Загидуллин Б. И.* – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Нагаев И. А. – заместитель главного врача по хирургии, Загидуллин Н. Ш. – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Загидуллин Ш. З. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

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

КПС – картирование поверхности сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМ – инфаркт миокарда, НМ – нейросетевое моделирование, НС – нейросеть.

Рукопись получена 17.06.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Широкое внедрение различных методик электрокардиографического картирования поверхности сердца (КПС), а также большое количество публикаций, описывающих диагностические критерии отдельных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, инфаркта миокарда (ИМ), не привело к созданию четких диагностических алгоритмов, что затрудняет дальнейшее использование данного метода в клинической практике. Данный факт, а также развитие современных систем логического анализа данных заставляет искать иные пути обработки результатов диагностического обследования больных ССЗ путём создания автоматизированных систем регистрации и анализа данных [1–4]. Одной из таких систем явилось нейросетевое моделирование (НМ), в основе которого лежит принцип действия нейронов головного мозга человека [5, 6].

Целью исследования было определение эффективности нейросетевого моделирования в диагностике инфарктов миокарда по данным картирования поверхности сердца.

Материал и методы

Картирование поверхности сердца в 90 отведениях на всей поверхности тела было проведено у 219 пациентов с Q-передним (n=35), Q-задним (n=43), Q-боковым (n=21), Q-диафрагмальным (n=14) ИМ в подостром периоде и в контрольной группе (n=98). Наличие и локализация ИМ определялись по стандартным методам обследования (клиническая картина, кардиоспецифические ферменты, эхокардиография, сцинтиграфия). Для КПС использовался диагностический комплекс “КАД-03” (“ДНК и К” г. Тверь), который обеспечивает регистрацию 90 монополярных грудных отведений (рис. 1). КПС проводили с помощью 18 монополярных отведений, окружающих поверхность грудной клетки по 5 горизонтальным уровням, на каждом из которых фиксировали 9 отведений с передней и 9 – с задней поверхностей грудной клетки. Первый пояс располагался на уровне второго межреберья (плечевых суставов), II – третьего межреберья (подмышечных впадин), III – четвертого межреберья по среднеключичным линиям, IV – на уровне мечевидного отростка, V – на середине расстояния между мечевидным отростком грудины и пупком. Для каждого пациента во всех отведениях проводилось программное вычисление амплитуды зубцов Q, R, S, T и сегмента ST.

Для нейросетевого моделирования (НМ) диагностики ИМ была использована двухслойная нейронная сеть (НС) прямого распространения (рис. 2). Входными значениями для сети явились 450 сигналов, разбитые на пять одинаковых по количеству подмножеств: первые 90 сигналов – амплитудные значения зубцов Q кардиограмм в каждом из 90 отведений, а последующие – соответственно зубцов R, S, T и сегмента ST. Совокупность распознанных амплитуд зубцов и сегмента ST от 90 отведений поступали на входной слой НС. Данные с выхода первого слоя поступают на второй (выходной) слой НС (все нейроны первого слоя соединены со всеми нейронами второго слоя). На выходе НС генерируется номер

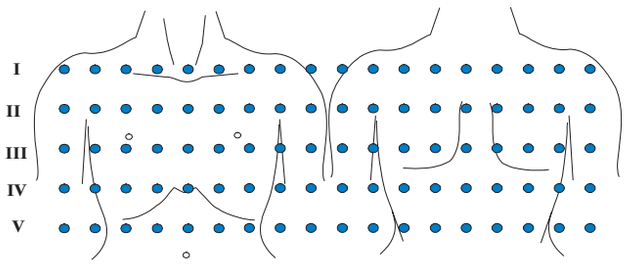


Рис. 1. Схема расположения 90 электродов при картировании поверхности сердца.

класса патологии, к которому относится совокупность входных сигналов, следующим образом: если объект принадлежит классу с номером *i*, то на *i*-ом выходе НС будет число, близкое к единице, а на всех остальных – числа, близкие к нулю. В данной сети

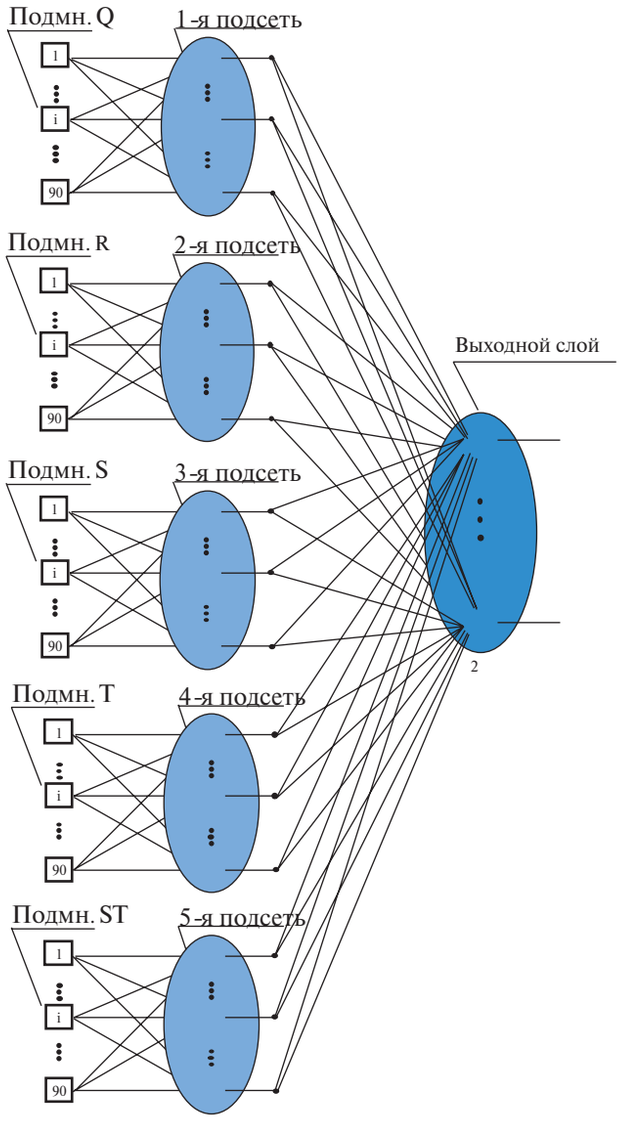


Рис. 2. Структура нейронной сети.

в первом слое было использовано 20 нейронов. С целью увеличения быстродействия НС, ускорения процесса обучения и уменьшения требований к аппаратурным ресурсам компьютера был использован подход к минимизации её исходной структуры (рис. 2).

Обучение НС производится также с помощью алгоритма обратного распространения, адаптированного для данной структуры с помощью принципа постраничного обучения [7]. По каждой группе больных обучение проводилось на части имеющейся выборки, а тестирование – по оставшейся.

Результаты

Была создана компьютерная программа НМ "NEYROKART", и получено авторское свидетельство [8] – рисунок 3. При активации программа обрабатывает файл отчёта по выбранному пациенту программы КПС "КАД-03" и, в соответствии с количеством диагнозов, заложенных в программе, выдает выходные значения. Величина выходного значения варьируется от 0 до 1 и, чем больше данный показатель, тем выше вероятность данного диагноза. Строго говоря, выходное значение не является вероятностью в классическом понимании, так как сумма всех выходных значений не равняется единице, однако по смыслу оно очень приближается к данной величине.

Управление программой состоит из двух частей: в правой части с помощью клавиш "Сброс", "Обучение" и "Параметры" производится настройка нейросети. Кнопкой "Сброс" происходит обнуление всех синаптических весов, при активации кнопки "Обучение" открывается стандартное окно для загрузки обучаемого файла, а кнопка "Параметры" служит для настройки параметров обучения НС. В данной системе приняты соответствующие показатели: ошибка обучения – 0,001, количество итераций – 100000, скорость обучения – 1, порог распознавания – 0,9.В левой части программы расположены кнопки: "Распознать файл", "Создать задание", "Распознать задание", отвечающие за анализ и распознавание поступающих данных. При нажатии на кнопку "Распознать файл" программа выводит стандартное окно "Windows" для загрузки распознаваемого файла. В нижней части основной страницы существуют поля "Работа" и "Результат", первое из которых отражает вовлечение программы в распознавание или обучение в данный момент времени, а во второе записывается диагноз, соответствующий максимальному выходному значению (рис. 3).

Обучение НМ производилось по части выборки (табл. 1), а тестирование – по оставшейся. При анализе результатов тестирования учитывались как величина выходных значений, так и доля "верных" и "неверных" ответов нейросети.

Таблица 1

Количество пациентов в обучаемой и тестируемой группах

Выборки	Контр. группа	Передний Q-ИМ	Задний Q-ИМ	Диафрагм. ИМ	Боковой ИМ
Объем обучаемой выборки в группах, чел.	19	16	15	7	9
Объем тестируемой выборки в группах, чел.	77	19	38	7	12

Таблиц а 2

Доля выходных значений обученной нейросети при тестировании

Тестируемая выборка/ Диагнозы	Контр. группа	Боковой ИМ	Диафраг. ИМ	Задний Q-ИМ	Передний Q-ИМ	Всего
Норма	96%	0,4%	0,1%	2,1%	1,4%	100%
Боковой ИМ	1,7%	80%	0%	7,7%	10,5%	100%
Диафрагмальный ИМ	0,2%	8,9%	81,7%	7,4%	1,7%	100%
Задний ИМ	7%	0%	4,4%	88%	0,6%	100%
Передний ИМ	8,1%	3,6%	0,9%	1,7%	85,7%	100%

При принятии выходных значений при тестировании одного больного за 100% и определения доли каждого из диагнозов, вероятность постановки правильного диагноза и высокой вероятности выходного значения оказались максимальной в группе лиц с отсутствием ССЗ– 96%, а минимальной – в группе бокового ИМ – 80% (табл. 2). Ошибки вероятности при тестировании НС равномерно распределялись среди остальных групп. Так, при боковом ИМ система показала вероятность нормы в 1,7%, заднего ИМ – в 7,7%, переднего – в 10,5%, а диафрагмального – 0%.

В практической деятельности необходимо знать вероятность наличия того или иного диагноза при использовании выбранного метода диагностики. При тестировании контрольной группы и переднего Q-ИМ НС ни разу ни ошиблась (100%), при боковом ИМ – ошиблась в 2-х случаях в сторону заднего и переднего Q-ИМ (83,3%), при заднем ИМ – в 2-х случаях в сторону нормы (94,74%), при диафрагмальном – в 1-м случае в сторону бокового ИМ (85,7%).

При сравнении группы с отсутствием ССЗ с группой, объединяющей различные локализации ИМ, получены очень высокие показатели чувствительности и специфичности – соответственно 100 и 97,4%. При сравнении контрольной группы с различными локализациями ИМ показана максимальная чувствительность во всех парах, максимальная специфичность в группах с передним, боковым и диафрагмальным ИМ (100%) и по сравнению с задним – 94,76%.

Обсуждение

Высокие результаты тестирования НМ, полученные в исследовании, позволяют с оптимизмом рассматривать будущее применение подобных систем. Дальнейшее усовершенствование НС при анализе данных КПС может быть связанно с обучением системы другим ССЗ. НМ перспективно, на наш взгляд, при сочетании нескольких диагнозов, в частности, ИМ и блокад ножек пучка и ветвей Гиса.

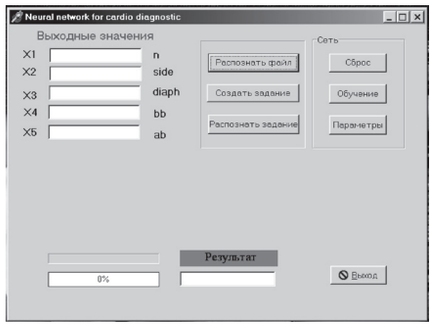


Рис. 3. Программа нейросетевого моделирования “NEYROKART”.

С начала развития систем КПС интенсивно изучалась проблема оптимизации количества и схемы расположения электродов на поверхности грудной клетки [1, 9, 10]. При анализе значений синаптических весов, отражающих степень значимости входных сигналов НС, возможно определение максимальных значений, которые будут свидетельствовать о большей значимости тех или иных грудных отведений, зубцов или сегментов.

Однако на пути развития НМ существует целый ряд проблем и ограничений. Так, существуют проблемы “исключающее или”, “паралича” сети, локальных минимумов, временной устойчивости [5]. Не существует четких критериев для подбора количества нейронов сети, а также размера шага итераций. Невозможно предсказать, насколько изменится сеть при добавлении новых диагнозов, а также количество примеров, необходимых системе для обучения. В нашем исследовании в обучаемых выборках параметры КПС достаточно резко отличались от соответствующих показателей в норме, однако можно предположить, что чувствительность и специфичность НМ будет снижаться при сравнении групп, имеющих меньшую степень различий между собой.

Заключение

Таким образом, НМ диагностики ИМ показала высокую чувствительность и специфичность как в диагностике ИМ, так и в определении локализации очага поражения. Особенную ценность, на наш взгляд, придает системе оценка степени вероятности наличия того или иного заболевания.

Информация

Научное исследование было выполнено при поддержке Госконтракта Федерального Агентства по Образованию в рамках ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" по теме "Комплексный подход к оптимизации диагностики и лечения наиболее важных социально значимых заболеваний внутренних органов и нервной системы» и в рамках научно-исследовательского проекта РГНФ «Частота сердечных сокращений как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучение аритмогенеза для улучшения благополучия человека и снижения сердечно-сосудистой смертности», проект № 12–36–01303.

Литература

1. Finlay D., Nugent C., Donnelly M. et al. Selection of optimal recording sites for limited lead body surface potential mapping: A sequential selection based approach. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2006, 6:9.
2. Ramanthan C., Ghanem R., Jia P. et al. Noninvasive electrocardiohraphic imaging for cardiac electrophysiology and arrythmia. Nature medicine. 2004; 10:4:422–8.
3. Medvegy M., MD, Preda I., Savard P. New Body Surface Isopotential Map Evaluation Method to Detect Minor Potential Losses in Non–Q-Wave Myocardial Infarction. Electrocardiographic body surface mapping: potential tool for the detection of transient myocardial ischemia in the 21st century? Ann Noninvasive Electrocardiol. 2009; 14 (2):201–10.
4. Kittnar O, Mlcek M. Analysis of the electrical heart field. Physiol Res. 2010; 59 Suppl 1: S19–24.
5. Golovenkin S.E., Shulman V.A., Gorban A.N. et al. The use of neuronet expert system for complications of myocardial infarction. IZvestiya VUZov. Priborostroenie. 2005; 5:19–22. Russian. (Головенкин С.Е., Шульман В.А., Горбань А.Н. и др. Применение нейросетевой экспертной системы для прогнозирования осложнений инфаркта миокарда. Известия ВУЗов. Приборостроение. 2005; 5:19–22).
6. Vartanov A.V. Mechanisms of semantics: human – neuron – model. Neurokompjuteri. 2011; 11:54–65. Russian (Вартанов А.В. Механизмы синематики: человек – нейрон – модель. Нейрокомпьютеры. 2011; 12:54–65).
7. Ijasov B.G., Munasypov R.A., Bulaev V.I. Neuronet structure minimization for data compression. Neurecomputors: Development, use. 2007; 10:75–81. Russian (Ильясов Б.Г., Мунасыпов Р.А., Булаев В.И. Минимизация структуры нейронной сети для решения задачи сжатия данных. Нейрокомпьютеры: Разработка, применение. 2001; 10:31–5).
8. Ijasov B.G. Zagidullin N. Sh., Munasypov P.A. et al. Computer program of myocardial infarction diagnostics "Neurokard". Patent 2005610728 RF/Applic. 11.04.2005. Russian (Ильясов Б.Г., Загидуллин Н.Ш., Мунасыпов Р.А. и др. Компьютерная программа нейросетевой диагностики инфаркта миокарда «Нейрокард». А.С. № 2005610728 РФ. Заявл. 11.04.2005).
9. Finlay D., Nugent C., McCullaghP. Mining for diagnostic information in body surface potential maps: A comparison of feature selection techniques. BioMedical Engineering OnLine. 2005, 4:51.
10. McClelland AJJ, Owens CG, Menown IBA et al. Comparison of the 80-lead body surface map to physician and to 12-lead electrocardiogram in detection of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003; 92 (3):252–7.

Neural network model for diagnosing myocardial infarction

Zagidullin B.I.[1], Nagaev I.A.[2], Zagidullin N.Sh.[3], Zagidullin Sh. Z.[3]

Body surface potential mapping (BSPM) is a non-invasive and effective method for diagnosing coronary heart disease (CHD) and acute myocardial infarction (AMI). However, most existing systems of BSPM are unable to create standard diagnostic criteria.

Aim. To develop the neural network model (NNM) for diagnosing Q-wave AMI and to assess the model effectiveness.

Material and methods. The BSPM method in 90 leads was used in 96 controls, 35 patients with anterior Q-wave AMI, 43 with posterior Q-wave AMI, 14 with inferior Q-wave AMI, and 21 with lateral Q-wave AMI. The input NNM layer was decomposed into five subsets corresponding to horizontal levels of registered signals, using amplitudes of Q, R, S, and T waves and the ST segment. The output layer produced the probability of the norm (controls) and different AMI locations.

Results. Exploring the NNM performance in controls and AMI patients, sensitivity of 100% and specificity of 97,4% was observed. Sensitivity reached 100% for anterior Q-wave AMI, 94,4% for posterior Q-wave AMI, 85,7% for inferior Q-wave AMI, and 83,3% for lateral Q-wave AMI.

Conclusion. Our data have demonstrated the effectiveness of NNM in AMI diagnostics.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 51-54

Key words: body surface potential mapping, neural network modelling, acute myocardial infarction.

[1]Tatar Republic Hospital of Emergency Medical Care, Naberezhnye Chelny; [2]Bashkir Republic Cardiology Dispanser, Ufa; [3]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Родичева О.А., Левашов С.Ю., Волкова Э.Г.

Цель. Провести сравнительную характеристику изменений липидного обмена и фосфорно-кальциевого гомеостаза у пациентов с ИБС в сочетании с аортальным стенозом и без него.

Материал и методы. В исследование включено 147 пациентов с ИБС стабильной стенокардией I–IV функционального класса в возрасте старше 60 лет в сочетании с дегенеративным кальцинированным аортальным стенозом. Группу сравнения составил 41 пациент с ИБС без признаков кальциноза и стенозирования АК. Проводилось исследование крови на липидный и фосфорно-кальциевый обмен.

Результаты. Случаи дислипидемии чаще наблюдались в группе пациентов с ИБС без стеноза аортального клапана (85,4% и 68%), а наличие порока сердца ассоциировалось с более низкими показателями общего холестерина и триглицеридов. Однако сочетание стеноза аортального клапана с кальцинозом митрального кольца характеризовалось более высокими значениями ЛПНП и ХС – не ЛВП. Увеличение степени тяжести аортального стеноза ассоциировалось со снижением концентрации ХС – не ЛВП и повышением уровня паратиреоидного гормона, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы. Выявлена прямая связь паратиреоидного гормона с кальцинированным аортальным стенозом (r=0,532, p=0,013).

Заключение. Полученные данные указывают на активный характер изменений в липидном и кальциевом обменах у больных кальцинированным аортальным стенозом, что позволяет расценивать данный порок сердца как частный случай эктопического кальциноза.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 55-59

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортальный стеноз, дислипидемия, фосфорно-кальциевый гомеостаз, кальциноз.

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, Челябинск, Россия.

Родичева О.А.* – очный аспирант кафедры терапии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Левашов С.Ю. – д.м.н., профессор кафедры терапии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Волкова Э.Г. – д.м.н., профессор, директор ООО Научно-Медицинский Центр «КОРЭН-СИНДИ», председатель Правления Челябинской областной общественной организации врачей кардиологов и функциональных диагностов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): osa74@mail.ru

АВ кольцо – атриовентикулярное кольцо, АК – аортальный клапан, АС – аортальный стеноз, ИА – индекс атерогенности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, МК – митральный клапан, ОХС – общий холестерин, ПТГ – паратиреоидный гормон, ТГ – триглицериды, ФК – функциональный класс, ХС – не ЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (атерогенный), ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 20.04.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Аортальный стеноз (АС) является наиболее частой клапанной патологией сердца и среди всех сердечно-сосудистых заболеваний по частоте занимает третье место после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Распространенность АС плохо изучена и по разным данным в индустриальных странах составляет 2–9% у лиц старше 65 лет, причем с возрастом частота его возрастает [1–4]. В настоящее время нет единого подхода в определении термина аортального стеноза, поэтому в литературе часто используются названия: дегенеративный, кальцинированный, сенильный, атеросклеротический. Независимо от степени тяжести АС приводит к повышенному риску возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти. Но, несмотря на высокую встречаемость АС, точные причины склерозирования, кальцификации аортального клапана и стенозирования аортального отверстия до сих пор не известны. Связь с традиционными факторами кардиоваскулярного риска, а также схожие морфологические особенности привели к созданию гипотезы о том, что аортальный стеноз – это атеросклерозоподобный процесс [2, 4]. В то же время, по данным ряда авторов, кальцинированный стеноз АК является частным случаем эктопической кальцификации, что определяет возможность его взаимосвязи с нарушениями костного обмена. Такая связь изучалась на примере заболеваний, характеризующихся системным расстройством кальциевого обмена – болезнь Педжета, хроническая почечная недостаточность, онкологическая патология, болезни гепатобилиарной системы, а также остеопороз [3, 5]. В то же время результаты исследований, касающиеся нарушения липидного и фосфорно-кальциевого обменов при кальцинированном АС и его связи с вышеперечисленными заболеваниями, немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования – провести сравнительную характеристику изменений липидного обмена и фосфорно-кальциевого гомеостаза у пациентов с ИБС в сочетании с аортальным стенозом и без него и оценить характер их нарушений при данной патологии.

Материал и методы

В исследование ретроспективно, методом сплошной выборки, отобрано 147 пациентов с дегенеративным АС в сочетании с ИБС стабильной стенокардией I–IV ФК в возрасте старше 60 лет из архива историй болезней кардиологического профиля МУЗ ГКБ № 3 г. Челябинска, обслуживающей около 140 тыс. населения, за 2007–2010 годы. Средний воз-

Таблица 1

Изменение липидного спектра в зависимости от степени стеноза АК

Показатели	1 степень АС (n=20)	2 степень АС (n=10)	3 степень АС (n=10)
ОХС, ммоль/л	5,14±1,3	5,31±1,5	4,64±1,4
ТГ, ммоль/л	1,36±0,6	1,18±0,4	1,34±0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,4	1,42±0,3	1,21±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,54±1,2	2,95±1,5	2,57±0,8
Индекс атерогенности	3,39±1,6	2,62±1,5	2,58±0,6
ХС – не ЛВП, ммоль/л	4,17±1,4*	3,49±1,7	3,13±0,9

Примечание: * – p < 0,05; данные представлены в виде (M±SD).

Сокращения: АС – аортальный стеноз; ИА- индекс атерогенности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ- триглицериды; ХС – не ЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (атерогенный).

раст пациентов – 73,3–6,6 лет (60–88). В контрольную группу включен 41 пациент с ИБС без признаков кальциноза и стенозирования АК по данным ЭхоКГ. Средний возраст пациентов – 68,9±6,2 лет (60–82).

Критерием включения в исследование в основную группу явилось наличие стеноза АК дегенеративного генеза различной степени тяжести, подтвержденного данными ЭхоКГ. Критериями исключения явились: ревматическая лихорадка в анамнезе, клинические и эхокардиографические признаки ревматической болезни сердца, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, сахарный диабет и другие эндокринопатии, хроническая почечная недостаточность, онкологическая патология, заболевания печени, инфекционный эндокардит в анамнезе, двустворчатый аортальный клапан, прием статинов и препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый гомеостаз.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, факторам риска, наличию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, случаев нарушения мозгового и коронарного кровообращения в анамнезе, ФК стенокардии напряжения).

Постановка диагноза кальцинированного АС дегенеративного генеза и оценка его тяжести проводилась в соответствии с рекомендациями EAE/ASE (2009) по данным ЭхоКГ (аппарат фирмы General Electrics Vivid 7 (США). Оценивались такие показатели, как максимальный градиент давления на АК, скорость трансаортального потока и амплитуда раскрытия створок АК. Все пациенты основной группы были разделены по степени тяжести стеноза АК: I степень – 110 человек (74,8%); II степень – 16 (10,9%); III степень – 21 (14,3%). Исследование крови на липидный спектр – общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности, индекс атерогенности и кальциевый обмен – ионизированный кальций ($иСа^{+2}$), общий кальций (Са), щелочная фосфатаза (ЩФ), магний (Mg), фосфор (Р) – проводили по общепринятым методикам. Концентрацию ХС – не ЛВП вычисляли по формуле: ХС – не ЛВП = общий ХС – ХС ЛПВП. Паратиреоидный гормон (ПТГ) и кальцитонин определяли методом ИФА.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics Version 17. Все значения представлены в виде M±SD при нормальном распределении и в виде Me (25 и 75 перцентиль) при распределении отличном от нормального. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности (хи-квадрат по методу Пирсона). Для оценки корреляционных взаимосвязей применяли коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Различия считались достоверными при вероятности ошибки менее 5% (p<0,05).

Результаты

При анализе полученных данных случаи дислипидемии чаще наблюдались в группе пациентов с ИБС без стенозирования АК (85,4% и 68%, соответственно), p=0,029. В этой же группе установлено преобладание всех проатерогенных показателей липидного спектра по сравнению с больными ИБС без АС, однако достоверные различия обнаружены только для ОХС и ТГ (рис. 1).

При гендерном сравнении у мужчин без АС также преобладали показатели ОХС (5,29±1,4 и 4,70±1,4 ммоль/л, p<0,05), у женщин из этой же группы преобладали показатели индекса атерогенности (3,91±1,4 и 3,03±1,3) и ТГ (1,55±0,6 и 1,31±0,5 ммоль/л, p<0,05), а уровень ЛПВП был достоверно больше у пациентов с АС (1,49±0,3 и 1,22±0,3 ммоль/л, p<0,05). По остальным параметрам липидного профиля достоверных различий не выявлено. Анализ липидного спектра в зависимости от степени стеноза АК выявил тенденции снижения всех показателей липидограммы по мере увеличения степени АС, однако различия достоверны только для ХС – не ЛВП (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа установлена обратная связь степени стеноза АК с ЛПНП (r=–0,364, p=0,052) и с ХС – не ЛВП (r=–0,352,

Таблица 2

Кальциевый обмен в зависимости от степени стеноза АК

Показатели	1 степень АС (n=20)	2 степень АС (n=10)	3 степень АС (n=10)
Общий Са, ммоль/л	2,31±0,2	2,39±0,3	2,30±0,1
Иониз. Са, ммоль/л	1,07±0,08 *	1,08±0,09	1,12±0,08
Фосфор, ммоль/л	1,14±0,1	1,08±0,08	1,19±0,1
Магний, ммоль/л	0,94±0,03	0,95±0,03	0,95±0,02
Са×Р, ммоль/л	2,63±0,3	2,59±0,4	2,75±0,4
Щелочная фосфатаза, Ед	207,8±56,1 †	154,9±23,5	217,9±47,9 §
ПТГ, пг/мл	51,5±25,4 *	70,5±35,9	84,9±8,3
Кальцитонин, пг/мл	8,78±4,1	11,3±2,5	7,56±4,2

Примечание: * – $p_{1-3} < 0,05$; † – $p_{1-2} < 0,05$; § – $p_{2-3} < 0,05$; данные представлены в виде (M±SD).

Сокращения: АС – аортальный стеноз; ПТГ – паратиреоидный гормон.

p=0,061). Сравнение пациентов основной группы в зависимости от наличия и отсутствия дислипидемии показало, что в группе лиц с АС с нормальными показателями липидного профиля уровень трансаортального градиента давления был выше 22,5 (16; 52,7) мм рт.ст., (n=47), чем у пациентов с дислипидемией 19,4 (13,9; 33,3) мм рт.ст., (n=100), p=0,045. Обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем трансаортального градиента давления и дислипидемией (r= –0,166, p=0,044).

В нашем исследовании у 68 (46,3%) человек наблюдался изолированный кальцинированный АС. Сочетание стеноза АК с кальцинозом левого АВ кольца выявлено у 79 пациентов (53,7%).

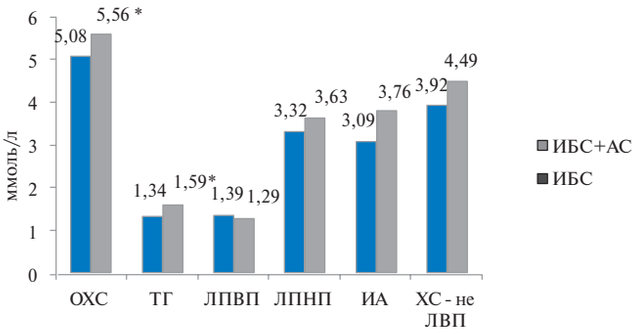
Сравнительный анализ изменений липидного спектра в зависимости от наличия кальциноза внутрисердечных структур показал преобладание уровня ЛПНП (3,67±1,3 ммоль/л) и ХС – не ЛВП (4,37±1,5 ммоль/л) в группе лиц с сочетанным кальцинозом АК и митрального АВ кольца по сравнению с изолированным АС (2,65±0,5 и 3,09±0,7 ммоль/л) соответственно, p<0,05. Статистически значимых различий в других показателях липидного спектра не обнаружено.

Анализ изменений показателей кальциевого гомеостаза в группах достоверных различий не выявил. Однако при сравнении данных групп по полу наблюдалось преобладание уровня ионизированного кальция (1,16±0,1 и 1,08±0,8 ммоль/л, p=0,017) у женщин без порока сердца, а в группе с АС преобладал показатель произведения Са×Р (2,71±0,3 и 2,42±0,3 ммоль/л, p=0,002). По остальным показателям фосфорно-кальциевого обмена статистически значимых различий среди женщин и мужчин обеих групп не получено. Анализ кальциевого гомеостаза в зависимости от кальциноза внутрисердечных структур различий также не выявил. Но с ростом степени тяжести стеноза АК обнаружено достоверное увеличение абсолютных значений Ca^{+2}, ПТГ, а также U-образный характер изменений уровня ЩФ (табл. 2).

Исследование корреляционных взаимоотношений показало наличие положительной связи уровня ПТГ со степенью АС (r=0,532, p=0,013), градиентом давления на АК (r=0,666, p=0,001) и скоростью трансаортального потока крови (r=0,666, p=0,001), а также обратной зависимости ПТГ с амплитудой раскрытия створок АК (r = –0,586, p=0,005). По данным корреляционного анализа липидного и фосфорно-кальциевого обмена в группе лиц с АС установлена положительная взаимосвязь кальцитонина с ЛПВП (r=0,608, p=0,036), с общим кальцием (r=0,486, p=0,041), а также отрицательная связь с индексом атерогенности (r=-0,587, p=0,045). С ростом уровня ионизированного Са отмечается повышение значений фосфорно-кальциевого произведения Са×Р (r=0,344, p=0,049).

Обсуждение

При анализе полученных данных случаи дислипидемии чаще наблюдались в группе пациентов с ИБС без стенозирования АК. При этом увеличение степени тяжести АС не приводило к статистически значимым сдвигам в липидном спектре, однако выявлена тенденция к снижению уровня ОХС, ЛПНП, ХС – не ЛВП, а также ЛПВП. В работе Карповой Н. Ю. также было показано, что дислипидемия при АС встречалась достоверно реже, чем в сопоставимой по полу и возрасту группе больных без изменений клапана аорты (59,3% и 92%; p<0,001) и была представлена в основном фенотипами IIa и IIb по Фридрексену. Однако максимальные концентрации атерогенных липидов были отмечены в группе больных с аортальным склерозом по сравнению с кальцинозом створок (p=0,0004), что может свидетельствовать об инициирующей роли липидов в развитии заболевания [3]. Эти данные согласуются с нашими результатами, но противоречат общепри-



Примечание: * – p < 0,05.

Сокращения: АС – аортальный стеноз; ИА – индекс атерогенности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП-липопротеиды высокой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС – не ЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (атерогенный).

Рис. 1. Показатели липидного обмена исследуемых групп.

нятому мнению о связи гиперлипидемии с развитием аортального порока у пожилых [2, 4]. В то же время некоторые авторы не обнаружили различий в липидном спектре у пациентов со склерозом АК и интактными створками, но выявили связь аортального склероза с эндотелиальной дисфункцией и кардиоваскулярными событиями [6].

Ortlepp J. R. et al. установили достоверное преобладание частоты встречаемости гиперхолестеринемии у людей без ИБС с нормальными створками АК по сравнению с пациентами с АС (49% и 67%, p=0,001). Однако при наличии ИБС в обеих группах – со стенозом и без стеноза АК – частота встречаемости гиперхолестеринемии была одинаковой (59% и 60%) [7].

Для дегенеративного АС характерно изолированное поражение аортального клапана, а также сочетание с кальцинозом митрального кольца и коронарных артерий [2]. В нашем исследовании у 46,3% лиц наблюдался изолированный кальцинированный АС, а сочетание стеноза АК с кальцинозом левого АВ кольца наблюдалось у 53,7% пациентов. Выявлена достоверная корреляционная связь кальциноза АК и АВ кольца (r=0,249, p=0,002). Мы обнаружили существенное преобладание ЛПНП и ХС – не ЛВП в липидном спектре у пациентов с сочетанием АС с кальцинозом АВ кольца по сравнению с изолированным кальцинированным стенозом АК (p<0,05), что позволяет рассматривать кальциноз АВ кольца в качестве маркера ИБС.

В своем исследовании Boon A. et al. обнаружили наличие гиперхолестеринемии при кальцинозе аортального и митрального отверстий, но чаще случаи гиперлипидемии наблюдались у лиц с кальцинозом митрального АВ кольца. Кальциноз МК и АК с обструкцией и без обструкции ЛЖ имеют схожие факторы риска кадиоваскулярных заболеваний и должны рассматриваться как манифестация генерализованного атеросклероза [8, 9].

Данных, посвященных изменению кальциевого обмена при АС, не так много и, в основном, они проведены с участием пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. В нашем исследовании при изучении кальциевого гомеостаза достоверных различий между группами с АС и без такового не выявлено. Но с увеличением степени тяжести стеноза АК отмечено достоверное увеличение концентраций уровня ПТГ, $иCa^{+2}$ и ЩФ.

По результатам других исследований, при изучении системного обмена кальция у пациентов с различной степенью кальциноза АК, впервые установлен активный характер нарушений кальциевого гомеостаза, сопровождавшийся достоверным снижением уровня общего Ca (p<0,01), повышением уровня ЩФ (p<0,05), ПТГ (p<0,05), а также снижением остеосинтетической активности – маркера костеобразования остеокальцина (r=–0,31, p=0,004) при нарастании выраженности кальциноза. Сочетанное поражение аортального и митрального клапанов в виде кальциноза створок и фиброзного кольца сопровождалось достоверным снижением уровня общего Ca в сравнении с группой пациентов с изолированным кальцинозом АК (p<0,05) [3]. Эти данные согласуются с полученными нами данными: у нас также имело место увеличение концентраций ПТГ и ЩФ с ростом степени тяжести АС, но не было выявлено статистически значимых различий в показателях кальциевого обмена при изолированном и сочетанном кальцинозе внутрисердечных структур. Кроме того, Андропова О. В. и соавт. при проведении сравнительного анализа пациентов с кальцинозом створок АК, без обструкции левого желудочка и стенозом АК, выявили атерогенный сдвиг липидного профиля за счет достоверного повышения концентраций ОХС, ЛПНП и апоВ-липопротеидов, а также снижение $иCa^{+2}$ и уровня ЩФ у пациентов с аортальным стенозом. Причем при сравнении отдельных показателей липидного и минерального обмена у пациентов с различной этиологией клапанных нарушений (ревматическая болезнь сердца) выявлен также атерогенный сдвиг плазмы и гипокальциемия [2].

По данным зарубежных авторов, обнаружено статистически значимое повышение концентрации ПТГ и снижение уровня витамина D у лиц с АС в сочетании с ИБС и сохраненной функцией почек, при неизменных концентрациях Ca×P произведения [10], однако ряд других ученых, наоборот, указали на достоверное повышение уровня Ca×P произведения. Но уровень ПТГ был значительно ниже, чем в группе сравнения и у большинства людей с АС был не более, чем 60 пг/мл [11].

Показано, что уменьшение почечного синтеза кальцитриола (витамина D) уже в начальной стадии почечной недостаточности, когда уровень кальция и/или фосфора остается в пределах нормальных значе-

ний, приводит к повышению продукции ПТГ, увеличению его сывороточной концентрации и, как следствие, костной резорбции и гиперкальциемии с развитием эктопического кальциноза. Поэтому у людей с ХПН, в том числе находящихся на гемодиализе, с высокой частотой возникает кальцификация клапанов сердца и занимает значительное место в заболеваемости и смертности этих пациентов. Установлено, что ПТГ повышает клеточную нагрузку кальцием, усугубляя атеросклеротические изменения, активирует фибробласты, обладает прямым повреждающим действием на миокард за счет нарушения метаболизма кардиомиоцитов. Это приводит к миокардиальному фиброзу, кальцификации сосудов сердца и клапанного аппарата. Так, среди факторов риска эктопического кальциноза у пациентов с ХПН имеет место произведение Ca×P более 5,5 ммоль^2/л^2, а также повышенная концентрация ПТГ, Ca и P [5, 12].

Полученные данные указывают на активный характер изменений в липидном и кальциевом обменах у больных кальцинированным АС, что позволяет расценивать данный порок сердца как частный случай эктопического кальциноза. Но не совсем ясна роль ПТГ в генезе аортального стеноза и его изменения в крови при сохраненной функции почек у пожилых пациентов, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Заключение

1. Наличие аортального стеноза у пациентов с ИБС ассоциировалось с более низкими показателями общего холестерина и триглицеридов, чем у пациентов без стеноза АК.

2. Увеличение степени тяжести стеноза АК ассоциировалось со снижением концентрации ХС – не ЛВП и увеличением концентрации паратиреоидного гормона, ионизированного кальция и щелочной фосфатазы.

3. Наличие сочетанного стеноза АК и кальциноза АВ кольца ассоциировалось с более высокими значениями ЛПНП и ХС – не ЛВП по сравнению с изолированным АС.

4. Наиболее тесная связь установлена между максимальным градиентом давления на АК и ПТГ: увеличение трансаортального градиента давления сопровождалось увеличением концентрации ПТГ.

Литература

1. Iung B., Gohlke-Barwolf C., Tornos P. Et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. ESC working group report. Eur Heart J 2002; 23 (16):1253–66.
2. Andropova O. V. Forecasting of formation and progressing of degenerative aortic stenosis on risk factors. Avtoref. M 2005, p. 31. Russian (Андропова О. В. Прогнозирование формирования и прогрессирования дегенеративного аортального стеноза по факторам риска. Автореф. дис. к. м.н. М. 2005, с. 31).
3. Karpova N.Y. The calcific aortic stenosis in clinic of internal diseases – interrelation with a system calcium and bone metabolism. Dis. MD. M 2007, p. 50. Russian (Карпова Н. Ю. Кальцинированный аортальный стеноз в клинике внутренних болезней – взаимосвязь с системным обменом кальция и костным метаболизмом. Дис. д. м.н. Москва 2007. с. 50).
4. Pohle K., Maffert R., Ropers D. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Circulation 2001; 87:807–9.
5. Milovanova L. Ju., Milovanov S. Ju., Kozlovsky L. V. Disoders of mineral metabolism in chronic renal disease stages III–IV. Clinical nephrology 2011; 1: 58–67. Russian (Милованова Л. Ю., Милованов С. Ю., Козловская Л. В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–IV стадий. Клиническая нефрология 2011; 1: 58–67).
6. Elisa Poggianti R. N., Lucia Venneri M. D. et al. Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41:136–41.
7. Ortlepp J. R., Schmitz F., Bozoglu T. et al. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case–control study. Heart 2003; 89:1019–22.
8. Boon A., Cheriex E., Lodder J. et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. Heart. 1997; 78:472–4.
9. Matthew A., Allison M. A., Cheung P., et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. Circulation 2006; 113:861–6.
10. Linhartova K., Veselka J. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. Circulation 2008; 72 (2):245–50.
11. Akat K., Kaden JJ., Ortlepp JR. et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. Am J Cardiol 2010; 15; 105 (6):862–4.
12. Milovanova L. Yu., Nikolaev A. Yu., Milovanov Yu. S. Hyperphosphataemia as a risk factor of cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients. Nephrology and dialysis. 2002; 2 (4):113–7. Russian (Милованова Л. Ю., Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе. Нефрология и диализ. 2002; 2 (4):113–7).

Lipid profile and calcium and phosphate metabolism in patients with coronary heart disease and aortic stenosis

Rodicheva O. A., Levashov S.Yu., Volkova E. G.

Aim. To compare the parameters of lipid profile and calcium and phosphate metabolism in patients with coronary heart disease (CHD) or CHD combined with aortic stenosis (AS).

Material and methods. The study included 147 CHD patients, aged over 60, with stable angina pectoris, (functional Class (FC) I–IV) and degenerative calcific AS. The comparison group included 41 CHD patients without calcification or stenosis of aortal valve. In all participants, the parameters of lipid profile and calcium and phosphate metabolism were assessed.

Results. Dyslipidemia was more prevalent in CHD patients without AS (85,4% vs. 68%). AS was linked to lower levels of total cholesterol and triglycerides. However, the combination of AS and mitral calcification was characterised by higher levels of low-density and non-high-density lipoprotein cholesterol (LDL–CH and non-HDL–CH). More severe AS was associated with decreased levels of non-HDL–CH and elevated levels of parathyroid hormone, ionized calcium, and alkaline phosphatase. There was a direct correlation between the levels of parathyroid hormone and the presence of calcific AS (r=0,532; p=0,013).

Conclusion. The results obtained confirm the disturbance of lipid and calcium metabolism among patients with calcific AS, which suggests that this cardiac valve pathology could be regarded as a manifestation of ectopic calcinosis.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 55-59

Key words: coronary heart disease, aortic stenosis, dyslipidemia, phosphorus and calcium metabolism, calcification.

Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia.

ДИНАМИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Цель. Оценить динамику вариабельности ритма сердца (ВРС) и желудочковой эктопической активности на фоне терапии ивабрадином в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии.

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХСН и стабильной стенокардией. В зависимости от антиишемической терапии пациенты были рандомизированы на 3 равные группы: 1-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и ивабрадин в комплексной терапии, 2-я группа – получавшие периндоприл, бисопролол и ивабрадин, 3-я группа – пациенты, получавшие периндоприл и бисопролол. Длительность терапии составила 6 месяцев. До и после лечения оценивали показатели вариабельности ритма сердца (среднюю суточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), SDNN, триангулярный индекс (HRVti) и средневзвешенную вариацию ритмограммы (СВВР)); среднесуточную длительность интервала QT, QTc, дисперсию интервала QTc (QTcd) и частоту желудочковой экстрасистолии (ЖЭ).

Результаты. На фоне лечения отмечено достоверно большее снижение среднесуточной ЧСС в 1 и 2 группах больных по сравнению с 3 группой (p_{mg}<0,001). В 3 группе SDNN увеличился достоверно меньше, чем в 1 и во 2 группах (p_{mg}<0,001). Группы 1 и 2 по SDNN достоверно не различались (p_{1-2}=0,091). В 3 группе СВВР также увеличилась достоверно меньше, чем в 1 и 2 группах больных (p_{mg}<0,001); 1-я и 2-я группы по СВВР достоверно не различались (p_{1-2}=0,065). HRVti увеличился во 2 группе достоверно больше, чем в 1 и 3 группах (p_{mg}<0,001). Отмечено снижение желудочковой эктопической активности: общее количество ЖЭ за сутки уменьшилось во 2 группе достоверно больше, чем в 1 и в 3 группах (p_{mg}<0,001). Динамика среднесуточных показателей QTc и QTcd достоверно по группам не различалась.

Заключение. Включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН и стабильной стенокардией обеспечило благоприятное влияние на ВРС при отсутствии достоверных изменений среднесуточных показателей QTc и QTcd и умеренный антиаритмический эффект в отношении желудочковой экстрасистолии.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 60-65

Ключевые слова: сердечная недостаточность, вариабельность ритма сердца, желудочковая эктопическая активность, комплексное лечение, ивабрадин.

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, Пермь, Россия.

Суровцева М. В. – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Козиолова Н. А.* – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Чернявина А. И. – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

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

АГ – артериальная гипертензия, ВРС – вариабельность ритма сердца, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РААС – ренинангиотензинальдостероновая система, СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма, HRVti – триангулярный индекс, SHIFT – the Systolic Heart Failure Treatment with the I (f) Inhibitor Ivabradine Trial.

Рукопись получена 15.08.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), эти заболевания попрежнему остаются наиболее частыми причинами потери трудоспособности и смертности. ИБС, особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), является основной причиной развития и прогрессирования ХСН в России и во всем мире, частота которой неуклонно увеличивается в последнее время [1].

Снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных ИБС и ХСН позволяет не только подтвердить дисбаланс вегетативной нервной системы при данной сочетанной патологии, но и определить прогноз больных, особенно в отношении внезапной кардиальной смерти, инфаркта миокарда, прогрессирования сердечной недостаточности [2]. В настоящее время уделяется большое внимание изучению не только известных показателей ВРС, таких как SDNN, но и «новых» параметров – таких, как средневзвешенная вариация ритмограммы (СВВР).

Частота, особенности и негативное прогностическое значение желудочковой эктопической активности при ИБС хорошо изучены в многочисленных исследованиях. Известно, что развитие ХСН у больных ИБС значительно увеличивает частоту и тяжесть желудочковых нарушений ритма [3]. При этом использование многих антиаритмических препаратов для подавления аритмий при наличии ХСН, особенно III–IV функционального класса (ФК), противопоказано в силу их выраженного кардиодепрессивного действия и риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4]. Одним из негативных побочных эффектов антиаритмиков III класса, которые могут быть использованы при ХСН при наличии симптомных желудочковых нарушений ритма, ограничивающих их применение, являются удлинение интервала QTc и среднесуточной дисперсии QTc.

Поэтому в настоящее время продолжается активный поиск препаратов для лечения больных ИБС в сочетании с коморбидной патологией, которые, наряду с антиишемическим эффектом, оказывали бы лечебный эффект в отношении ХСН при хорошем профиле переносимости и безопасности, прежде всего – в отношении желудочковых нарушений ритма.

Таблица 1

Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика больных по группам (n=90)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Средний возраст (год)	55,7±4,8	54,9±5,6	57,5±4,8	0,555	0,058	0,152	0,134
Пол, муж, абс./%	21/70,0	18/60,0	14/46,6	0,866	0,724	0,466	0,640
Пол, жен, абс./%	9/30,0	12/40,0	16/53,4	0,756	0,347	0,692	0,456
Продолжительность стенокардии, годы Me [LQ; UQ]	6,2 [2,4;8,9]	6,6 [2,8;10,5]	6,4 [2,1;11,8]	0,456	0,723	0,748	0,784
Продолжительность ХСН, годы Me [LQ; UQ]	6,6 [3,1;12,6]	6,8 [4,5;10,0]	6,7 [4,8;8,9]	0,720	0,851	0,854	0,934
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс./%	12/40,0	13/43,3	9/30,0	0,944	0,631	0,756	0,753
Средний ФК стенокардии, Me [LQ; UQ]	2,2 [1,8;2,6]	2,3 [1,9;2,7]	2,3 [1,8;2,7]	0,278	0,772	0,446	0,563
Средний ФК ХСН, Me [LQ; UQ]	2,4 [2.0;2,6]	2,5 [2,1;2,7]	2,5 [2,0;2,7]	0,645	0,701	0,723	0,686
Курящие пациенты абс./%	12/40,0	10/33,3	7/23,3	0,908	0,713	0,461	0,604
ИМТ, кг/м^2	32,1±9,8	30,5±11,1	29,2±10,7	0,556	0,646	0,278	0,568
Общий холестерин, ммоль/л	6,2+1,6	6,4+1,8	6,3+1,5	0,651	0,816	0,804	0,781
Наследственность по ИБС, абс./%	16/53,3	12/40,0	15/50,0	0,692	0,804	0,940	0,817
СД 2 типа, абс./%	1/3,4	2/6,7	1/3,4	0,978	0,978	0,472	0,789
АГ, абс./%	28/93,3	27/90,0	25/83,3	0,929	0,839	0,764	0,812
ХОБЛ, абс./%	3/10,0	4/13,3	2/6,7	0,967	0,726	0,971	0,846
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	2/6,7	3/10,0	2/6,7	0,971	0,971	0,606	0,788
Атеросклероз сонных артерий, абс./%	1/3,3	3/10,0	2/6,6	0,651	0,971	0,978	0,625

Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращения: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Исследования последних лет продемонстрировали не только высокую клиническую антиангинальную и антиишемическую эффективность нового препарата – ивабрадина – у больных стабильной стенокардией, но и показали его позитивное влияние на прогноз больных ИБС. Ивабрадин реализует свой антиишемический и антиангинальный эффект за счет ингибирования If-каналов клеток синусового узла, обеспечивая урежение ЧСС. На основании результатов многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart Failure Treatment with the I (f) Inhibitor Ivabradine Trial) было обнаружено, что у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в том числе более чем у 50% ишемической этиологии с фракцией выброса левого желудочка менее 35% и ЧСС в покое более 70 ударов в минуту, на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [5].

В связи с этим, изучение патогенетических механизмов влияния современных лекарственных препаратов, в том числе ивабрадина, на течение и прогноз больных ИБС и ХСН, возможно, связанных с изменением ВРС или желудочковой эктопической активности, является актуальной и перспективной задачей кардиологии, требующей решения.

Цель исследования – оценка динамики вариабельности ритма сердца (ВРС) и желудочковой эктопической активности на фоне терапии ивабрадином в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии.

Материал и методы

Проведено сравнительное открытое клиническое исследование. Обследовано 205 пациентов стабильной стенокардией II–III ФК. Из них выделена когорта больных с ХСН II–III ФК – 90 человек. Средний возраст больных составил 56,2±6,4 лет, среди них 58,8% (53) мужчин, 41,1% (37) женщин. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила 5,9±2,6 года, средний ФК – 2,27±0,37. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 37,7% (34) больных. Продолжительность ХСН – 6,2±2,1 лет. Средний ФК ХСН составил 2,52±0,08. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие стабильной стенокардии II–III ФК, подтвержденной клинически и/или диагностическими тестами; наличие ХСН II–III ФК, подтвержденной клинически в сочетании с дисфункцией миокарда левого желудочка по эхокардиоскопии или увеличением уровня N-терминального концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида более 400 пг/дл согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008); синусовый ритм на ЭКГ с ЧСС 70 ударов в минуту и более; получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были следующие: острый коронарный синдром; ХСН неишемической этиологии; вторичная стенокардия;

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца, среднесуточной ЧСС, среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd до лечения по группам обследуемых (n=90)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
SDNN, мс	111,57±22,91	112,26±18,01	114,20±21,17	0,899	0,702	0,650	0,880
HRVti, усл. ед.	30,56±4,56	29,72±3,34	28,97±4,12	0,408	0,453	0,165	0,406
СВВР, мс	776,0±82,88	768,62±119,31	780,28±95,26	0,782	0,674	0,676	0,396
Среднесуточный интервал QT, мс	364,01±2,95	363,41±18,60	369,44±18,52	0,885	0,213	0,193	0,244
Среднесуточный QTc, мс	409,47±11,72	409,21±13,51	409,41±15,92	0,937	0,958	0,980	0,136
Среднесуточная QTcd, мс	29,8±1,77	29,60±1,40	29,80±2,01	0,629	0.656	1,0	0,529
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	82,0±5,9	82,4±5,1	81,8±6,8	0,780	0,481	0,904	0,810

Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 3

Виды желудочковых нарушений ритма сердца по группам обследуемых до лечения (n=90)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Общее количество ЖЭ за сутки	n=18 1253,2±437,7	n=19 1329,5±561,7	n=15 1134,3±371,2	0,761	0,320	0,211	0,644
Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного	n=10 19,5±10,8	n=11 22,0±10,1	n=9 37,1±8,85	0,341	0,258	0,044	0,043
Среднее количество парных ЖЭ на одного больного	n=4 12,75±3,45	n=5 10,48±1,7	n=4 9,1±0,82	0,754	0,806	0,110	0,058
Среднее количество политопных ЖЭ на одного больного	n=4 99,4±18,9	n=4 99,8±9,51	n=4 99,2±8,56	1,0	0,020	0,014	0,025

Примечание: p_{mg} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращение: ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

митральный стеноз; митральная и аортальная регургитация более II степени; тахикардия более 100 ударов в минуту в покое; другие клинически значимые сопутствующие заболевания и состояния, требующие постоянного лечения; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и ивабрадина; деменция, психические заболевания и иные причины, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения.

В зависимости от выбора терапии пациенты были разделены на 3 равные группы: первая группа – пациенты, получавшие в комплексной терапии периндоприл (средняя доза – 5,9±1,8 мг в сутки) и ивабрадин (средняя доза – 11,6±1,9 мг в сутки), вторая группа – получавшие периндоприл (средняя доза – 5,7±1,6 мг в сутки), бисопролол (средняя доза –7,9±1,9 мг в сутки) и ивабрадин (средняя доза – 6,4±1,6 мг в сутки), третья группа – пациенты, получавшие периндоприл (средняя доза – 4,4±1,5 мг в сутки) и бисопролол (средняя доза – 7,2±1,6 мг в сутки). Достоверных различий между группами по использованию статинов, антиагрегантов, ситуационному использованию короткодействующих нитратов и препаратов для лечения ХСН не было выявлено. Длительность лечения составила 6 месяцев.

Всем пациентам до и после лечения было проведено суточное мониторирование (СМ) ЭКГ с помощью аппарата «Card (X)plore» («Meditech», Венгрия). По данным суточного мониторирования ЭКГ, оценивали следующие параметры: среднесуточная ЧСС; среднесуточный интервал QT (мс), корригированный интервал QTc (мс) и среднесуточная его дисперсия QTcd, желудочковая эктопическая активность в соответствии с классификацией B. Lown и M. Wolf (1971) в модификации M. Ryan et al. (1975), параметры вариабельности ритма сердца (SDNN – стандартное отклонение величин всех анализируемых интервалов NN за рассматриваемый период наблюдения, референсные значения – 141±38 мс; HRVti – триангулярный индекс интервальной гистограммы, референсные значения – 37±15 усл.ед;. СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы, референсные значения у лиц старше 40 лет – 1166 ±322 мс).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M)± и среднеквадратичное отклонение среднего (M±sdd); медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использова-

Таблица 4

Динамика желудочковых нарушений ритма сердца на фоне терапии по группам обследуемых (n=90)

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Δ общее количество ЖЭ за сутки,%	-33,00±0,64	-33,50±0,36	-7,50±0,17	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Δ среднее количество единичных ЖЭ на одного больного,%	-18,6±5,3	-16,0±6,1	-14,1±7,7	0,083	0,294	0,011	0,029
Δ среднее количество парных ЖЭ на одного больного,%	-30,0±3,4	-28,1±4,1	-2,7±1,6	0,056	<0,001	<0,001	<0,001
Δ среднее количество политопных ЖЭ на одного больного,%	-54,9±6,8	-52,6±7,1	-5,9±2,9	0,205	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_{mg} – достоверность различий между показателями в группах.

Сокращение: ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

нием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ^2. Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони p/3, по качественному признаку – при помощи критерия χ^2. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным p≤0,017.

Результаты

Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика больных по группам представлена в таблице 1.

Группа были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ИБС, тяжести стенокардии и ХСН, структуре и тяжести сопутствующих заболеваний.

У всех больных исходно отмечена низкая вариабельность ритма сердца: средняя величина SDNN составила 111,5±24,1 мс, HRVti – 28,8±9,1 усл. ед., СВВР – 782,9±109,7 мс. Достоверных различий показателей вариабельности ритма сердца, среднесуточной ЧСС, среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd по группам до лечения получено не было (табл. 2).

У 57,7% (52) пациентов выявлены желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) по СМ ЭКГ. Из них у 33,3% (30) больных выявлены единичные ЖЭ, у 14,0% (13) пациентов – парные ЖЭ, у 13,3% (12) – обнаружены политопные ЖЭ (табл. 3).

На фоне комплексной терапии ХСН, по данным СМ ЭКГ, отмечено значимое снижение среднесуточной ЧСС в первой и второй группах больных, при этом урежение ЧСС не сопровождалось появлением побочных эффектов (p_{1-2}<0,001, p_{2-3}<0,001) (рис. 1). В третьей группе среднесуточная ЧСС снизилась достоверно меньше, чем в первой группе больных (p_{1-3}<0,001). Во всех группах больных после лечения отмечена достоверная динамика суточной ВРС (p_{mg}<0,001). В третьей группе SDNN увеличился достоверно меньше, чем в первой (p_{1-3}<0,001) и во второй группах (p_{2-3}<0,001). Первая и вторая группы по SDNN достоверно не различались (p_{1-2}=0,091). В группе периндоприла и бисопролола СВВР также увеличился достоверно меньше, чем в группе больных, получающих ивабрадин и периндоприл (p_{1-3}<0,001) и в группе пациентов, получающих ивабрадин, бисопролол и периндоприл (p_{2-3}<0,001). Первая и вторая группы по СВВР достоверно не различались (p_{1-2}=0,065). HRVti увеличился во второй группе достоверно больше, чем в первой (p_{1-2}<0,001) и третьей группах (p_{2-3}<0,001). Первая и третья группы по HRVti также значимо отличались (p_{1-3}<0,001).

На фоне 6-месячного лечения отмечено снижение желудочковой эктопической активности во всех группах обследуемых (табл. 4).

Общее количество ЖЭ за сутки уменьшилось во второй группе достоверно больше, чем в первой (p_{1-2}<0,001) и третьей группе (p_{2-3}<0,001). Первая и третья группы также имели достоверные различия (p_{1-3}<0,001). Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного в первой группе достоверно уменьшилось в сравнении с третьей группой (p_{1-3}=0,011). Первая и вторая группы, а также вторая и третья группы по среднему количеству единичных ЖЭ на одного больного достоверно не различались. В третьей группе среднее количество парных и политопных ЖЭ на одного больного уменьшилось достоверно меньше, чем во второй (p_{2-3}<0,001) и первой группах (p_{1-3}<0,001). Первая и вторая группы по среднему количеству парных и политопных ЖЭ на одного больного достоверно не различались.

На фоне комплексной терапии с включением ивабрадина отмечено достоверное возрастание среднесуточного интервала QT в первой и второй группах по сравнению с третьей группой (p_{1-3}<0,001, p_{2-3}<0,001) без достоверных различий между первой и второй группами (p_{1-2}=0,582). Однако достоверной

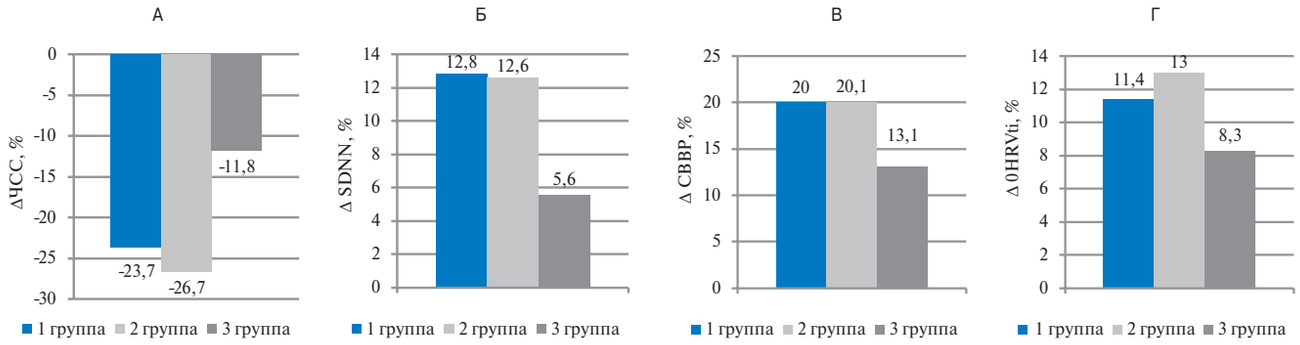


Рис. 1. Динамика показателей ЧСС и ВРС в течение суток по группам обследуемых на фоне терапии (n=90).
Примечание: А – p_{1-2}<0,001, p_{2-3}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{mg}<0,001; Б – p_{1-2}=0,091, p_{2-3}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{mg}<0,001; В – p_{1-2}=0,065, p_{2-3}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{mg}<0,001; Г – p_{1-2}<0,001, p_{2-3}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{mg}<0,001.

динамики QTc и QTcd после лечения во всех трех группах не отмечено (рис. 2).

Обсуждение

По результатам нашего исследования у всех больных стабильной стенокардией II–III ФК и ХСН исходно выявлены: повышение среднесуточной ЧСС, низкая ВРС, у 57,7% пациентов – наличие желудочковой эктопической активности. В многочисленных исследованиях показано, что при развитии и прогрессировании ХСН повышение ЧСС является ведущим симптомом заболевания, в основе которого лежит дисбаланс нейрогуморальных систем [6]. Повышение ЧСС играет важную роль в снижении ВРС у больных ХСН [7]. Хорошо известно, что у больных ИБС при формировании ХСН, особенно при снижении фракции выброса левого желудочка, возрастает частота желудочковой эктопической активности с возникновением жизнеугрожающих нарушений ритма [8].

Наличие эктопической желудочковой активности и снижение ВРС у больных ИБС и ХСН связывают с непосредственным изменением электрофизиологических свойств миокарда вследствие его ремоделирования и фиброза, а также опосредованно – за счет

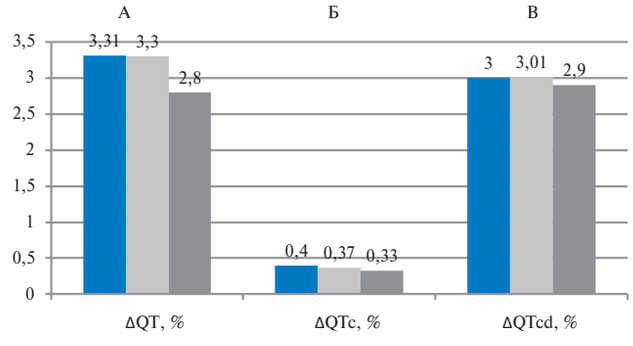


Рис. 2. Динамика среднесуточных интервалов QT, QTc и QTcd на фоне терапии по группам обследуемых (n=90).
Примечание: А – p_{1-2}=0,968, p_{2-3}=0,041, p_{1-3}=0,041, p_{mg}=0,934; Б – p1–2=0,091, p_{2-3}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{mg}<0,001; В – p_{1-2}=0,965, p_{2-3}=0,632, p_{1-3}=0,674, p_{mg}=0,752.

снижения коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункции, активации симпатической нервной системы. Большое значение в развитии жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у больных ИБС и ХСН имеет длительность интервала QTc и его дисперсия в течение суток.

Доказано, что высокая ЧСС, снижение ВРС, наличие желудочковых аритмий у больных ИБС и ХСН являются предикторами неблагоприятного прогноза в плане развития внезапной кардиальной смерти, жизнеугрожающих нарушений ритма, инфаркта миокарда и других тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности [9].

На фоне комплексной терапии ХСН с включением ивабрадина в нашем исследовании отмечено достоверное снижение среднесуточной ЧСС, благоприятная динамика показателей SDNN, HRVti и CBBP. Вероятно, действие ивабрадина на ВРС связано непосредственно с его механизмом снижения ЧСС в результате ингибирования If-каналов клеток синусового узла и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации клетки, а также с опосредованным воздействием препарата на нейрогуморальные системы – прежде всего на РААС – за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и АТ1-рецепторов к ангиотензину II [10]. Известно также, что ивабрадин способен подавлять Ca^{2+}-зависимую АТФ-азу в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью, обеспечивая улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка и, соответственно, снижение ЧСС.

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма сердца в нашей работе было обнаружено, что при включении в терапию ивабрадина достоверно больше снижалось общее количество ЖЭ за сутки, уменьшалось среднее количество парных и политопных ЖЭ на одного больного. Известно, что в ремоделированном миокарде желудочков имеет место феномен “up-regulation” If тока

и гиперэкспрессия HCN-каналов, которые рассматриваются как составная часть феномена «фетализации» фенотипа миокарда. Кардиопротективный эффект ивабрадина в отношении эктопической желудочковой активности, возможно, связан с устранением данного феномен, как одного из возможных механизмов аритмогенной активности желудочков [11]. В экспериментальной работе I. Koncz et al. было найдено, что ивабрадин с электрофизиологических позиций можно отнести с IC и III классу антиаримических препаратов по классификации Williams и Harrison (1983) [12]. Ряд авторов считают, что многие эффекты ивабрадина еще не изучены. Помимо снижения ЧСС, в некоторых исследованиях на животных получены плейотропные эффекты препарата, не связанные с его основным механизмом действия – такие, как иммуномодулилирующий, антиоксидантный, улучшение эндотелиальной дисфункции, антиатеросклеротический и другие [13].

Следует отметить важный момент, что применение ивабрадина в составе комплексной терапии у обследованных нами больных не сопровождалось такими негативными эффектами, которые проявляют антиаритмики III класса, как увеличение длительности QTc и QTcd в течение суток. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, что делает препарат ивабрадин безопасным при применении у больных стабильной стенокардией и ХСН при наличии желудочковых нарушений ритма [14, 15].

Заключение

Включение ивабрадина в комплексную терапию больных стабильной стенокардией II–III ФК в сочетании с ХСН оказывает благоприятное влияние на ВРС, подавляет желудочковую эктопическую активность при отсутствии достоверных изменений среднесуточных показателей QTc и QTcd, что может реально повлиять на улучшение прогноза пациентов данной категории.

Литература

1. Fomin I. V. Epidemiology of chronic heart failure in Russian Federation. In. Belenkov Yu. N., Ageev F. T., Arutjunov G. P., Vasyuk Yu. A. Chronic heart failure. Moscow: Geotar-Media; 2010. pp. 7–77. Russian (Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность (Беленков Б. Н., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Васюк Ю. А.) М.: ГЕОТАР-Медиа 2010,7–77.
2. Huikuri H. V., Stein P. K. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. Front Physiol 2012; 3: 41.
3. Liu Y. H., Su J. Y., Wang L. J. et al. Impact of potentially lethal ventricular arrhythmias on long-term outcome in patients with chronic heart failure. Chin Med J (Engl) 2012; 125 (4):563–8.
4. Coons J. C., Plauger K. M., Seybert A. L. et al. Worsening heart failure in the setting of dronedarone initiation. Ann Pharmacother 2010; 44 (9):1496–500.
5. Swedberg K., Komajda M., Behm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9744):875–85.
6. Tardif J. C. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. Br Med Bull 2009; 90:71–84.
7. Tanindi A., Olgun H., Celik B. et al. Heart rate variability in patients hospitalized for decompensated diastolic heart failure at admission and after clinical stabilization. Future Cardiol 2012; 8 (3): 473–82.
8. Agarwal S. K., Simpson R. J. Jr., Rautaharju P. et al. Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study). Am J Cardiol 2012; 109 (1):105–9.
9. Kapoor J. R., Heidenreich P. A. Role of heart rate as a marker and mediator of poor outcome for patients with heart failure. Curr Heart Fail Rep 2012; 9 (2):133–8.
10. Ulu N., Henning R. H., Goris M. et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (1):9–17.
11. Hofmann F., Fabritz L., Stieber J. et al. Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart. Cardiovasc Res 2012;95 (3):317–26.
12. Koncz I., Szél T., Bitay M. et al. Electrophysiological effects of ivabradine in dog and human cardiac preparations: potential antiarrhythmic action. Eur J Pharmacol 2011; 668 (3):419–26.
13. Speranza L., Franceschelli S., Riccioni G. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease. Molecules 2012; 17 (5):4924–35.
14. López-Bescós.L, Filipova S., Martos R. on behalf of the studyinvestigators. Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina. Cardiology 2007; 108:387–96.
15. Becher P. M., Lindner D., Miteva K. et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β-receptor blockade. Hypertension 2012; 59 (5):949–57.

Dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in ivabradine-treated patients with chronic heart failure

Surovtseva M. V., Koziolova N. A., Chernyavina A. I.

Aim. In patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic aetiology, to assess the dynamics of heart rate variability (HRV) and ventricular ectopic activity during the complex, ivabradine-including therapy.

Material and methods. In total, 90 patients with CHF and stable angina pectoris were examined. All participants were randomised into three equally sized groups: Group 1, receiving perindopril and ivabradine, as a part of the complex treatment; Group 2, receiving perindopril, bisoprolol, and ivabradine; and Group 3, receiving perindopril and bisoprolol. The therapy duration was 6 months. At baseline and in the end of the treatment phase, the following parameters were assessed: HRV measures (mean 24-hour hear rate (HR), SDNN, triangular index (HRVti), and mean weighted variation of rhythmogram (MWVR)); mean 24-hour QT, QTc, QTc dispersion (QTcd), and ventricular extrasystolia (VE).

Results. The treatment was associated with a significantly greater reduction of mean 24-hour HR in Groups 1 and 2 vs. Group 3 (p<0,001). In Group 3, the SDNN increase was significantly lower than in Groups 1 and 2 (p<0,001), where SDNN values were similar (p=0,091). Group 3 also demonstrated a significantly lower increase in MWVR, compared to Groups 1 and 2 (p<0,001). This parameter was similar in Groups 1 and 2 (p=0,065). The increase in HRVti was more pronounced in Group 2 than in Groups 1 and 3 (p<0,001). The reduction in the total 24-hour VE number was significantly more pronounced in Group 2 than in Groups 1 and 3 (p<0,001). The dynamics of 24-hour QTc and QTcd was similar across three groups.

Conclusion. Including ivabradine in the complex therapy of patients with CHF and stable angina pectoris was associated with improved HRV, no marked QTc or QTcd changes, and a moderate preventive effect on VE.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 60-65

Key words: heart failure, heart rate variability, ventricular ectopic activity, complex treatment, ivabradine.

Academician E. A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm, Russia.

КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТЕНОЛОЛОМ И АМЛОДИПИНОМ

Киселев А. Р.[1], Гриднев В. И.[1], Караваев А. С.[2], Посненкова О. М.[1], Шварц В. А.[1], Пономаренко В. И.[3], Прохоров М. Д.[3], Безручко Б. П.[2]

Цель. Оценка влияния комбинированной терапии атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и кровенаполнении дистального сосудистого русла (ДСР).

Материал и методы. В исследование включено 25 больных АГ 1–2 стадии в возрасте 58±8 лет. Регистрация 0,1 Гц-ритмов в вариабельности ритма сердца (ВСР) и кровенаполнении ДСР производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании с 10 – минутной продолжительностью каждого этапа пробы. Синхронизацию 0,1 Гц-ритмов оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВСР в HF и LF диапазонах. Длительность лечения – 8 недель.

Результаты. У больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией лечение атенололом и амлодипином способствовало некоторому повышению качества функционального взаимодействия 0,1 Гц-регуляции сердца и ДСР. У прочих больных АГ на фоне лечения отмечался стабильный уровень 0,1 Гц-регуляции сердца при умеренном снижении показателя синхронизации 0,1 Гц-ритмов. У всех пациентов отмечалось усиление дыхательных парасимпатических влияний.

Заключение. Комбинированное применение атенолола и амлодипина при лечении больных АГ 1–2 стадии можно признать адекватным с точки зрения коррекции вегетативной дисфункции.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 66-71

Ключевые слова: вегетативная регуляция, синхронизация, 0,1 Гц-ритм, лечение, атенолол, амлодипин.

[1] ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития России; [2] ГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, факультет нано – и биомедицинских технологий; [3] Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН, Саратов, Россия.

Киселев А. Р.* – д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Гриднев В. И. – д. м. н., руководитель Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Караваев А. С. – кандидат физико-математических наук, доцент, факультет нано- и биомедицинских технологий, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии, Посненкова О. М. – к. м. н., ст. научный сотрудник Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Шварц В. А. – к. м. н., мл. научный сотрудник Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Пономаренко В. И. – ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук, Прохоров М. Д. – ведущий научный сотрудник, доктор физико-математических наук, Безручко Б. П. – профессор, доктор физико-математических наук, базовая кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии.

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

АГ – артериальная гипертония, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДСР – дистальное сосудистое русло, ДСР – дистальное сосудистое русло, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ФПГ – фотоплетизмограмма, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма.

Рукопись получена 17.07.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Известно, что вегетативная дисфункция играет важную роль в патогенезе артериальной гипертонии (АГ). Существует представление, что 0,1 Гц-колебания в сердечно-сосудистой системе характеризуют свойства механизмов вегетативной регуляции, в частности, существуют две основных гипотезы, объясняющие их природу: центрогенная и барорефлекторная [1–4]. Ритмы с частотой около 0,1 Гц выявляются в различных отделах сердечно-сосудистой системы: ритме сердца, колебаниях уровня кровяного давления в аорте, кровенаполнения сосудов дистального сосудистого русла (ДСР) [1–5]. В наших ранее опубликованных работах было показано, что 0,1 Гц-колебания в ритме сердца и кровенаполнении сосудов ДСР могут быть синхронизованы между собой, являясь, по нашему мнению, маркером функциональной целостности системы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [5]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз основных колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы при их динамическом взаимодействии.

Комбинация антагонистов кальция и кардиоселективных β-адреноблокаторов рекомендована для лечения больных с АГ [6]. Существуют данные, что β-адреноблокаторы могут способствовать коррекции системной вегетативной дисфункции, сопровождающейся десинхронизацией 0,1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы [7]. Сведений о влиянии антагонистов кальция на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и ДСР в доступной нам литературе не найдено.

Цель данной работы – изучение влияния комбинированной терапии кардиоселективным β-адреноблокатором (атенолол) и антагонистом кальция (амлодипин) на вегетативную регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы у больных АГ на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в вариабельности сердечного ритма (ВСР) и кровенаполнении сосудов ДСР.

Материал и методы

В исследование было включено 25 некурящих пациентов с АГ 1–2 стадии (22 женщины и 3 мужчин) в возрасте 58±8 лет, находившихся на лечении и обследовании в клинике Саратовского НИИ кардиологии. Все пациенты дали добровольное инфор-

мированное согласие на включение их в данное исследование. Протокол исследования одобрен Этической комиссией Саратовского НИИ кардиологии.

Критерии включения: артериальная гипертония 1–2 стадии, возраст 18–65 лет, добровольное согласие пациента на включение в исследование, отсутствие гипотензивной терапии в течение 7 дней.

Критерии исключения: отсутствие согласия пациента, больные с ИБС, мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек, выраженный атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу ВСР, проводимая регулярная терапия β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, иАПФ с удовлетворительным контролем уровня артериального давления (АД).

Всем больным проводились следующие исследования: синхронная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), фотоплетизмограмма (ФПГ) в проходящем свете с дистальной фаланги указательного пальца и механической записи дыхания с частотой 250 Гц при 12-ти разрядном разрешении (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131–03” модель 10 с комплектом стандартных датчиков, НПКФ «Медиком-МТД», Россия), допплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра, биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии).

По результатам клинического обследования нарушений систолической функции левого желудочка сердца и зон локальной гипо- и акинезии выявлено не было, уровень креатинина находился в пределах нормальных значений, у ряда больных АГ отмечался несколько повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов. Необходимо отметить относительную однородность группы по возрасту, результатам клинического обследования и таким анамнестическим показателям, как длительность АГ, уровень САД и ДАД.

В качестве лекарственных препаратов для комбинированной терапии были использованы кардиоселективный β-адреноблокатор атенолол (доза – 50 мг/сут) и антагонист кальция амлодипин (доза – 5 мг/сут). Прием производился под контролем уровня АД. Общая продолжительность наблюдения 8 недель.

Регистрация изучаемых сигналов (ЭКГ и ФПГ) и измерение уровня АД производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью: 1) перед началом лечения атенололом и амлодипином, 2) через 8 недель лечения. Для дальнейшего анализа отбирались записи

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных АГ в группах, выделенных по влиянию комбинированной терапии атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении ДСР

Параметр	Больные АГ (n=25)	
	«+» эффект (n=12)	«-» эффект (n=13)
Пол	91% женщин	85% женщин
Возраст, лет	57 ±6	58 ±7
Данные анамнеза		
Курение,%	0	0
Длительность АГ, лет	7 (3; 9)	6 (3; 10)
Частота гипертонических кризов, в год	5 (2; 9)	4 (1; 8)
Данные клинического обследования		
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2 (4,5; 5,4)	4,8 (4,2; 4,9)
Холестерин общий, мг/дл	200 (188; 236)	207 (180; 220)
Триглицериды, мг/дл	97 (83; 148)	99 (82; 103)
Креатинин, мг/дл	0,75 (0,70; 0,78)	0,73 (0,71; 0,79)
ФВ,%	61 (56; 68)	63 (59; 68)
Гипертрофия левого желудочка (ЭхоКГ),%	67%	62%

Примечание: количественные данные представлены в виде M±σ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%).

сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа: 1) горизонтальное положение при спонтанном дыхании, 2) вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°). Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 минут. Регистрация сигналов производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы адаптации сердечной деятельности. Продолжительность регистрации сигналов ЭКГ и ФПГ на каждом этапе составляла 10 минут. Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00–10.00).

При выделении периодики в ВСР с частотой 0,1 Гц мы проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов (выделяемой из ЭКГ) в диапазоне частот 0,05–0,15 Гц. После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу ϕ_1 периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСР, используя преобразование Гильберта. При обработке сигнала ФПГ также выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, аналогичные таковым в ВСР, при этом вычислялась их фаза ϕ_2. Наличие синхронизации между ритмами с частотой 0,1 Гц, выделенными из последовательности R-R интервалов и из ФПГ, определяли путем вычисления разности фаз: $\varphi = \phi_1 - \phi_2$, где φ – обобщенная разность

Таблица 2

Динамика уровня САД и ДАД в группах больных АГ, выделенных по влиянию комбинированной терапии атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении ДСР

Этап исследования	Группа с «+» эффектом лечения на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов		Группа с «-» эффектом лечения на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Горизонтальное положение				
Исходно	140 (120; 150)	80 (80; 90)	130 (120; 145)	90 (80; 90)
8 недель лечения	130 (120; 130)*	80 (80; 85)	120 (115; 125)*	80 (80; 85)*
Вертикальное положение				
Исходно	140 (130; 150)	90 (80; 100)	130 (120; 140)	90 (85; 90)
8 недель лечения	130 (125; 130)*	80 (80; 90)*	125 (120; 130)*	85 (80; 90)

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p<0,05$) отличия от показателя до лечения.

Таблица 3

Значения суммарного процента синхронизации (S,%) и его ортостатической динамики (ΔS, ±%) на этапах исследования в группах больных АГ

Этап исследования	Группы по влиянию лечения атенололом и амлодипином на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение		
Исходно	11,9 (7,3; 14,4)	22,2 (14,2; 24,3) #
8 недель лечения	14,1 (12,7; 23,0)	12,8 (7,8; 22,6)
Вертикальное положение		
Исходно	13,1 (11,2; 21,7)	19,7 (16,3; 22,1)
8 недель лечения	21,9 (14,1; 38,6) *+	11,3 (8,6; 19,4) +#
Ортостатическая динамика		
Исходно	+2,3 (-4,7; +8,5)	-1,7 (-4,5; +16,8)
8 недель лечения	+9,6 (-4,2; +20,8)	-1,5 (-12,4; +8,9) #

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p<0,05$) отличия от показателя в горизонтальном положении; + – достоверные ($p<0,05$) отличия от показателя до лечения; # – достоверные ($p<0,05$) отличия между группами больных АГ.

фаз, или относительная фаза. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором φ колеблется около некоторого постоянного значения, т.е. имеет место фазовая синхронизация.

По показателю разности фаз подсчитывали общую длительность всех участков синхронизации и выражали в процентах от длительности всей записи – определяли суммарный процент синхронизации *S*. С помощью такого показателя характеризовалось относительное время синхронизации между 0,1 Гц-ритмами в ВСР и кровенаполнением ДСР. Вычисление значений *S* выполнялось при помощи «Программы для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008613908 от 15.08.2008).

Для получения частотных оценок ВСР использовали параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12.11.1998). Выделялись два диапазона спектра: высокочастотный (HF: 0,15–0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04–0,15 Гц), в которых вычислялась спектральная мощность (в мс^2).

Для решения задачи изучения индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции и клинического статуса все больные АГ были разделены на две группы в зависимости от влияния комбинированной терапии атенололом и амлодипином на динамику качества синхронизации 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении ДСР: 1) «положительное» влияние (48% общей группы), 2) «отрицательное» влияние (52% общей группы). Для выполнения указанного разделения общей группы больных АГ использовались условные критерии оценки динамики показателя синхронизации *S* на этапах ортостатической пробы ($S_{лежа}$, $S_{стоя}$ и его ортостатическая динамика ΔS). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считалось, когда динамика значений $S_{лежа}$ и $S_{стоя}$ была положительная на фоне приема препарата, т.е. выполняется условие $(S_{лежа\ после\ лечения} - S_{лежа\ до\ лечения}) \geq 0$ и $(S_{стоя\ после\ лечения} - S_{стоя\ до\ лечения}) \geq 0$. Во всех других случаях влияние гипотензивного препарата на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы считалось «отрицательным».

Клинико-анамнестическая характеристика больных АГ в выделенных группах представлена в таблице 1. По полу, возрасту, данным анамнеза, фракции выброса левого желудочка и биохимическим показателям крови выделенные подгруппы сопоставимы.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. С целью выбора дальнейшей методики анализа полученных данных произведена проверка соответствия их закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро-

Уилка W. Выявлено, что структура анализируемых данных не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейший анализ проводили методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполняли при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Для статистических расчетов использовали программный пакет «Statistica 6.1».

Результаты

На фоне комбинированной терапии атенололом и амлодипином отмечалось достоверное снижение значений САД и ДАД в исследуемых группах больных АГ, относительно исходного уровня (табл. 2). Статистически значимых различий между выделенными группами больных АГ по исходному уровню САД и ДАД и их динамике на фоне лечения не выявлено. Таким образом, лечение атенололом и амлодипином обеспечило удовлетворительный гипотензивный эффект у всех больных АГ, включенных в исследование.

Динамика суммарного процента синхронизации *S* изучаемых 0,1 Гц-ритмов на фоне лечения атенололом и амлодипином в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием указанного препарата на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и ДСР представлена в таблице 3.

Группа больных АГ с «положительным» эффектом комбинированной терапии атенололом и амлодипином на 0,1 Гц – регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ($p<0,05$) повышением значений показателя синхронизации *S* в положении стоя на фоне лечения (табл. 3). Кроме того, отмечалась тенденция ($p>0,05$) к повышению значений показателя $S_{лежа}$ и ΔS.

Группа больных АГ с «отрицательным» влиянием лечения атенололом и амлодипином на синхронизацию изучаемых 0,1 Гц-ритмов характеризовалась достоверным ($p<0,05$) снижением значений показателя синхронизации *S* в положении стоя на фоне приема препарата (табл. 3). Отмечалась тенденция ($p>0,05$) к снижению значений показателя $S_{лежа}$ и ΔS.

Группа больных АГ с «отрицательным» эффектом терапии атенололом и амлодипином исходно характеризовалась достоверно ($p<0,05$) более высокими, относительно группы пациентов с «положительным» эффектом, значениями показателей $S_{лежа}$. Значения $S_{стоя}$ *и* ΔS были сопоставимы в изучаемых группах больных АГ (табл. 3).

Необходимо отметить, что все больные АГ, включенные в исследование, имели достоверно низкие значения суммарного процента синхронизации *S*, относительно здоровых лиц [5], что подтверждает наличие системной вегетативной дисфункции.

В обеих исследуемых группах больных АГ наблюдалось достоверное ($p<0,05$) и сопоставимое снижение среднего уровня ЧСС и значений его ортостатической динамики ΔЧСС на фоне приема атенолола и амлодипина (табл. 4). По исходным значениям ЧСС на этапах ортостатической пробы изучаемые группы больных АГ также были сопоставимы.

Мощность LF-диапазона спектра ВСР в положении лежа была достоверно ($p<0,05$) выше в группе пациентов с «отрицательным» эффектом проводимого лечения как исходно, так и после 8 недель наблюдения (табл. 4). Значения $LF_{стоя}$ и ΔLF в ходе исследования были сопоставимы в обеих группах. Отметим, что на фоне совместного приема атенолола и амлодипина в группе больных АГ с «положительным» эффектом наблюдалось достоверное повыше-

Таблица 4

Значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), мощности низкочастотного (LF, мс^2) и высокочастотного (HF, мс^2) диапазонов спектра ВСР и их ортостатическая динамика (ΔLF и ΔHF, ± мс^2; ΔЧСС, ± уд/мин) на этапах исследования в исследуемых группах больных АГ

Этап исследования	ЧСС, уд/мин		LF-диапазон, мс^2		HF-диапазон, мс^2	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение						
Исходно	69 (63; 72)	64 (59; 70)	116 (81; 220)	281 (149; 549) $^{\#}$	100 (44; 261)	231 (169; 339) $^{\#}$
8 недель лечения	60 (54; 66) $^{+}$	57 (56; 60)	203 (131; 298) $^{+}$	256 (207; 412) $^{\#}$	185 (135; 515) $^{+}$	407 (252; 533) $^{+\#}$
Вертикальное положение						
Исходно	81 (74; 89)*	79 (71; 83)*	126 (72; 201)	178 (110; 282)*	79 (32; 143)	142 (109; 233)$^{*\#}$
8 недель лечения	66 (58; 72) $^{+}$	63 (60; 69) $^{+}$	148 (115; 212)	161 (128; 285)*	99 (72; 220)*	173 (94; 202)*
Ортостатическая динамика						
Исходно	+12 (+6; +15)	+12 (+10; +19)	-12 (-92; +50)	-57 (-172; –2)	-12 (-148; +31)	-55 (-230; –27)
8 недель лечения	+3 (+1; +10) $^{+}$	+6 (+3; +12) $^{+}$	-47 (-163; +39)	-90 (-149; –40)	-40 (-254; +1)	-242 (-420; –79) $^{+\#}$

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%); * – достоверные ($p<0,05$) отличия от показателя в горизонтальном положении; $^{+}$ – достоверные ($p<0,05$) отличия от показателя до лечения; $^{\#}$ – достоверные ($p<0,05$) отличия между группами больных АГ.

ние мощности LF-диапазона спектра ВСР в горизонтальном положении, тогда как в вертикальном положении тела пациентов данный показатель оставался на исходном уровне.

Мощность HF-диапазона спектра ВСР в положении лежа также была достоверно ($p<0,05$) выше в группе пациентов с «отрицательным» эффектом лечения на всех этапах исследования, а значения $HF_{стоя}$ были достоверно ($p<0,05$) выше в данной группе исходно (табл. 4). В обеих группах на фоне лечения достоверно ($p<0,05$) повышалась мощность HF-диапазона в положении лежа. Кроме того, в группе больных АГ с «отрицательным» эффектом проводимой комбинированной терапии достоверно снижался показатель ΔHF (табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что комбинированная терапия атенололом и амлодипином (β-адреноблокатор + антагонист кальция) у ~50% больных АГ с достаточным гипотензивным эффектом также способствует повышению времени синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и кровенаполнении ДСР, обеспечивая восстановление функциональной целостности вегетативной регуляции отделами сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и кровенаполнения ДСР у большинства больных АГ 1–2 стадии остается неудовлетворительным в течение всего наблюдения (суммарный процент синхронизации 0,1 Гц-ритмов ниже 25%).

Пациенты, у которых лечение атенололом и амлодипином сопровождалось повышением качества синхронизации 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и ДСР, характеризовались исходно более выраженной вегетативной дисфункцией, что подтверждалось более низкими значениями показателя $S_{лежа}$ и мощности низко- и высокочастотных (LF и HF) диапазонов спектра ВСР. При этом на фоне комбинированного лечения атенололом и амлодипином у данной группы больных АГ отмечались признаки повышения функциональной активности 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции, что проявлялось повышением мощности 0,1 Гц-компоненты спектра ВСР (LF-диапазон) и значений суммарного процента синхронизации *S*. Можно предположить, что использование указанной схемы комбинированной терапии в течение более длительного времени будет способствовать дальнейшему снижению выраженности вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у данной категории больных АГ.

Важно отметить, что у больных АГ с «отрицательным» влиянием атенолола и амлодипина на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний в ВСР и кровенаполнении ДСР на фоне лечения, несмотря на некоторое снижение показателя синхронизации *S*, сохраняется на стабильном уровне 0,1 Гц-регуляция функции сердца (оценивается по мощности LF-диапазона спектра ВСР). Возможно, данное явление обусловлено вазодилатирующим эффектом амлодипина. Кроме того, комбинированное лечение атенололом и амлодипином в обеих группах больных АГ сопровождается увеличением выраженности дыхательных парасимпатических влияний (HF-диапазон спектра ВСР) на структуру ВСР, преимущественно за счет β-адреноблокирующего влияния атенолола, и снижению среднего уровня ЧСС, что является благоприятным эффектом при лечении АГ.

В исследовании P. Pavithran et al. [8] было выявлено, что комбинированная терапия атенололом и амлодипином способствует повышению общей изменчивости ЧСС и мощности HF-диапазона спектра ВСР у больных с ранее нелеченной АГ. При этом внимание акцентируется на диссоциации типа изменений в ВСР со снижением уровня АД на фоне лечения. Данное наблюдение в целом согласуется с нашими результатами, однако нами также были выявлены индивидуальные особенности динамики мощности LF-диапазона спектра ВСР и синхронизации 0,1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе в зависимости от исходных особенностей системной вегетативной дисфункции.

Отметим, что P. Pavithran et al. [8] не выявили значимых изменений в ВСР на фоне монотерапии указанными препаратами. Известно, что монотерапия атенололом у большинства больных АГ способствует коррекции дисфункции вегетативной регуляции ритма сердца, оцениваемой на основе спектрального анализа ВСР и системного АД, очевидно за счет снижения симпатического тонуса и повышения эффективности парасимпатических влияний [9, 10]. Однако имеются данные о снижении ВСР у больных АГ под действием атенолола [11]. В ранее проведенном нами исследовании были показаны индивидуальные особенности влияния монотерапии атенололом на состояние вегетативной регуляции кровообращения у больных АГ [12]. При этом особенности динамики спектральных показателей ВСР в значительной мере были ассоциированы с особенностями системной вегетативной дисфункции, косвенно оцениваемой по качеству синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и вариабельности кровенаполнения ДСР.

Заключение

Таким образом, комбинированное применение атенолола и амлодипина при лечении больных АГ 1–2 стадии можно признать адекватным с точки зрения текущей коррекции вегетативной дисфункции. Данное заключение основано на том, что при достижении гипотензивного эффекта указанная комбинация лекарственных препаратов обеспечивает у больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией

некоторое повышение качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и ДСР, тогда как у остальных больных АГ 0,1 Гц-регуляция сердца сохраняется на стабильном уровне при умеренном снижении ее синхронизации с 0,1 Гц-ритмом в ДСР за счет, вероятно, вазодилатирующего эффекта амлодипина.

Ограничением исследования является относительно небольшая его продолжительность (8 недель). Исследование пролонгированных эффектов комбинированной терапии атенололом и амлодипином на состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных АГ требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. Cardiovasc Res 2006; 70: 12–21.
2. Morris K. F., Nuding S. C., Segers L. S. et al. Respiratory and Mayer wave-related discharge patterns of raphe and pontine neurons change with vagotomy. J Appl Physiol 2010; 109 (1): 189–202.
3. Finucane C., Boyle G., Fan C. W. et al. Mayer wave activity in vasodepressor carotid sinus hypersensitivity. Europace 2010; 12 (2): 247–53.
4. Kember G., Armour J. A., Zamir M. Neural control of heart rate: the role of neuronal networking. J Theor Biol 2011; 277 (1): 41–47.
5. Kiselev A. R., Bespyatov A. B., Posnenkova O. M. et al. Internal Synchronization of the Main 0.1-Hz Rhythms in the Autonomic Control of the Cardiovascular System. Human Physiology 2007; 33 (2): 188–93.
6. VNOK guidlines. Arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6), Suppl. 2 (Рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2008 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 2).
7. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Posnenkova O. M. et al. Assessment of dynamics of the autonomic cardiovascular system regulation based on low-frequency rhythm synchronization in patients with ischemic heart diseases complicated by myocardial infarction treated with metoprolol. Ter Arkh 2007; 79 (4): 23–31. Russian (А. Р. Киселев, В. И. Гриднев, О. М. Посненкова и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. Терапевтический архив 2007; 79 (4): 23–31).
8. Pavithran P., Prakash E. S., Dutta T. K. et al. Effect of antihypertensive drug therapy on short-term heart rate variability in newly diagnosed essential hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010; 37 (2): e107–13.
9. Rabbia F., Silke B., Carra R. et al. Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity during Fosinopril, Irbesartan and Atenolol Therapy in Hypertension. Clin Drug Investig 2004; 24 (11): 651–659.
10. Chiladakis J. A., Georgiopoulou E., Alexopoulos D. Autonomic effects of nebivolol versus atenolol in healthy subjects. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18 (6): 469–473.
11. Chern C. M., Hsu H. Y., Hu H. H. et al. Effects of atenolol and losartan on baroreflex sensitivity and heart rate variability in uncomplicated essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47 (2): 169–174.
12. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Karavaev A. S. et al. Comparison of fosinopril and atenolol effect on heart 0.1 Hz-rhythms synchronization and blood microcirculation in patients with arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2010; 6 (6): 803–811 (А. Р. Киселев, В. И. Гриднев, А. С. Караваев и др. Сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (6): 803–811).

Combination therapy with atenolol and amlodipine and correction of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with arterial hypertension

Kiselev A. R.[1], Gridnev V. I.[1], Karavaev A. S.[2], Posnenkova O. M.[1], Shvartz V. A.[1], Ponomarenko V. I.[3], Prokhorov M. D.[3], Bezruchko B. P.[2]

Aim. To assess the effects of the combination therapy with atenolol and amlodipine on the synchronisation of 0,1-Hz rhythms of heart rate variability (HRV) and distal vessel filling (DVF).

Material and methods. The study included 25 patients with Stage 1–2 arterial hypertension (AH), aged 58±8 years. The registration of 0,1-Hz oscillations in HRV and DVF was performed during the passive tilt test with spontaneous breathing; each test stage lasted for 10 minutes. Synchronisation was assessed by the phase difference between 0.1 Hz-rhythms in HRV and DVF. Frequency values of the HRV spectrum in LF and HF-ranges were also assessed. The duration of combination therapy was 8 weeks.

Results. In patients with AH and a markedly manifested autonomic dysfunction, the therapy with atenolol and amlodipine was associated with some improvement in the functional interaction between HRV and DVF 0,1-Hz rhythms. In the rest of AH patients, the treatment was linked to stable levels of cardiac 0,1-Hz regulation and slightly decreased synchronisation levels. All participants demonstrated an increase in the influence of respiratory parasympathetic effects.

Conclusion. The combination therapy with atenolol and amlodipine effectively corrected autonomic cardiovascular dysfunction in patients with Stage 1–2 AH.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 66-71

Key words: autonomic regulation, synchronisation, 0,1-Hz rhythm, therapy, atenolol, amlodipine.

[1]Saratov Research Institute of Cardiology; [2]N. G. Chernyshevskyi Saratov State University, Faculty of Nano- and Biomedical Technology; [3]Saratov Branch, Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia.

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Алимова Э. Э., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.

Цель. Изучить влияние различных комбинаций антигипертензивных препаратов на развитие метаболических нарушений у больных с АГ.

Материал и методы. Включено в исследование 144 пациента с АГ. Изучались 7 групп комбинированной терапии: 1 группа (n=30) – трандолаприл/верапамил SR; 2 группа (n=19) – периндоприл/индапамид; 3 группа (n=15) – фелодипин/метопролол; 4 группа (n=20) – амлодипин/атенолол; 5 группа (n=20) – ингибитор АПФ+ гидрохлортиазид; 6 группа (n=22) – телмисартан + лацидипин; 7 группа (n=18) – метопролол + гидрохлортиазид. У пациентов определяли показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Анализ влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на развитие метаболических нарушений проводили с помощью регрессионно-факторного анализа, основанного на оценке в единой схеме числовых и качественных параметров (факторов) в виде весовых функций n-го порядка.

Результаты. Наибольшее отрицательное влияние на уровень ХС, ТГ, глюкозы оказывала комбинация метопролол+ГХТ, мене выраженное неблагоприятное влияние на уровень ХС, глюкозы отмечено у комбинации амлодипин/атенолол. Комбинация ингибитор АПФ+ГХТ показала наименьшее отрицательное влияние на уровень ХС, ТГ, мочевой кислоты и способствовала понижению глюкозы. Наибольший благоприятный эффект на уровень ХС, ТГ, мочевой кислоты и благоприятный эффект на уровень глюкозы показала комбинация трандолаприл/верапамил SR. Благоприятное влияние на уровень ХС и ТГ показала комбинация периндоприл/индапамид и на уровень ХС, глюкозы – комбинация фелодипин/метопролол. Комбинация лацидипин+телмисартан показала наибольшее благоприятное влияние на уровень глюкозы, но отрицательное влияние на уровень мочевой кислоты. Неблагоприятное влияние на уровень глюкозы было отмечено у комбинации периндоприл/индапамид.

Полная доза диуретика и β-блокатора оказывала отрицательное влияние на уровень ХС, глюкозы. Полные дозы ингибиторов АПФ оказывали благоприятное влияние на уровень ХС, глюкозы.

Заключение. Комбинация β-блокатор+ГХТ наиболее нежелательна для лечения пациентов с АГ с позиций метаболической безопасности. Применение ингибиторов АПФ в комбинированной терапии характеризуется благоприятным метаболическим действием у пациентов с АГ, однако для нивелирования имеющихся МН и противодействия негативным метаболическим эффектам диуретиков требуется использование полных терапевтических доз препаратов этой группы.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 72-77

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, метаболические эффекты.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. ПИРОГОВА Минздравсоцразвития России, Москва, Россия.

Алимова Э. Э.* – ассистент кафедры клинической фармакологии, Леонова М. В. – д. м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, Белоусов Ю. Б. – член-корреспондент РАМН, д. м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии.

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

АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, ГХТ – гидрохлортиазид, МС – метаболический синдром, МН – метаболические нарушения, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС – общий холестерин.

Рукопись получена 28.09.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Артериальная гипертония (АГ) относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям в России и характеризуется неудовлетворительными результатами лечения как по степени охвата лечением пациентов, так и по его эффективности [1].

Для улучшения результатов и обеспечения главной цели лечения больных с АГ, предупреждения заболеваемости и смертности, в современных международных и национальных рекомендациях большое значение отводится применению комбинированной антигипертензивной терапии (ЕОК 2009, ВНОК 2010). С этой целью могут применяться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов [2–6]. С позиции эффективности предложены рациональные комбинации разных группа препаратов, в том числе: ингибитор АПФ/АРА + антагонист кальция, ингибиторы АПФ/АРА + диуретик, антагонист кальция + диуретик/β-блокатор, диуретик + β-блокатор, β-блокатор + α-блокатор.

Другой проблемой АГ является частое сочетание с метаболическими нарушениями (МН) – ожирением, дислипидемией, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, вплоть до развития сахарного диабета 2 типа (СД), иногда – гиперурикемией, что расценивается как метаболический синдром (МС) и требует коррекции не только АД, но и метаболических нарушений [7]. При этом важно, чтобы применяемые антигипертензивные препараты и их комбинации не оказывали негативного влияния на имеющиеся метаболические нарушения и не вызывали новых.

Некоторые классы антигипертензивных препаратов являются метаболически нейтральными; к ним относятся: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонисты кальция. Другие антигипертензивные препараты, в первую очередь β-блокаторы и тиазидные диуретики, наоборот, увеличивают риск метаболического синдрома через изменения липидного и/или углеводного обмена [7, 8]. Пациентам с высоким риском развития метаболического синдрома рекомендуется избегать назначения препаратов, неблагоприятно влияющих на обменные процессы, а также их комбинации (β-блокаторы + тиазиды). Вместе с тем до конца не ясна значимость неблагоприятных метаболических расстройств, вызываемых β-блокаторами и тиазидными диуретиками, при их использовании в ком-

бинациях с метаболически нейтральными антигипертензивными препаратами. Сравнительных исследований, посвященных изучению метаболических эффектов и объединявших несколько различных комбинаций антигипертензивных препаратов, не проводилось. Имеются лишь отдельные исследования, результаты которых не были подвергнуты систематическому анализу.

В связи с этим, целью настоящей работы явилась оценка эффективности метаболической безопасности разных схем комбинированной антигипертензивной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 144 пациента (женщин – 95, мужчин – 49) с АГ (средний возраст – 57,6±8,6 лет; диапазон – 28–77 лет) со средней продолжительностью АГ 12,8± 8,8 лет; со средним значением систолического АД 168,9±17 мм рт.ст. и диастолического АД – 100,3±7,9 мм рт.ст. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 30,8±4,8 кг/м², что свидетельствует о наличии ожирения у подавляющего большинства пациентов с АГ. Нормальный ИМТ (меньше 25 кг/м^2) имели только 17 из них, что согласуется с данными исследования ПИФАГОР III [9]. Наличие МС было отмечено у 18 человек, и у 6 имел место компенсированный СД II типа нетяжелого течения. Изучались следующие схемы комбинированной терапии: 1 группа (n=30) – фиксированная комбинация трандолаприл/верапамил SR (2 мг/180 мг; 2 группа (n=19) – фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (2 мг/0,625 мг); 3 группа (n=15) – фиксированная комбинация фелодипин/метопролол (5 мг/50 мг); 4 группа (n=20) – фиксированная комбинация амлодипин/атенолол (5 мг/50 мг); 5 группа (n=20) – свободная комбинация моэксиприла 7,5–15 мг/сут или спираприла 3–6 мг/сут и гидрохлортиазида 12,5–25 мг/сут; 6 группа (n=22) – свободная комбинация телмисартана 40 мг/сут и лацидипина 2 мг/сут; 7 группа (n=18) – свободная комбинация метопролола сукцинат CR/XL и метопролола тартат 100 мг/сут и гидрохлортиазида 12,5–25 мг/сут. Длительность лечения составляла от 12 до 24 недель в разных группах. Сравнительный анализ гипотензивной эффективности разных схем комбинированной антигипертензивной терапии был опубликован нами ранее [10]. Для выявления метаболических нарушений у пациентов определяли показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Анализ влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на развитие метаболических нарушений проводили с помощью регрессионно-факторного анализа [11, 12]. Регрессионно-факторный анализ основан на оценке в единой схеме числовых и качественных параметров (факторов) в виде весовых функций n-го порядка. При построении функции используется основной изучаемый критерий (показатель) и влияние разных факторов (демографических, клинических, лекарственных). В качестве показателей метаболических нарушений в работе использовали следующие: уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты в конце лечения. Точность полученной регрессионно – факторной весовой функции определяется по F-критерию Фишера. Основными показателями, которые использовались для анализа, были: весовой коэффициент (К (вес)) в построенной весовой функции и весовой вклад каждого фактора в значение изучаемого критерия (ВЕС (F)), который определяется: К (вес)×значение параметра. Для характеристики весового вклада имеет значение знак «–» или « + », что следует понимать как уменьшение или увеличение изучаемого показателя. Весовые вклады визуализировались в виде гистограмм. Простым корреляционным или многофакторным анализом количественно оценить влияние сразу нескольких факторов на изучаемый показатель не представляется возможным.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения значимости влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень ХС в конце лечения представлены на рисунке 1.

Анализ показал, что среди клинико-демографических факторов больных с АГ наибольшее неблагоприятное значение на конечный уровень ХС имели ИМТ, наличие исходно метаболического синдрома или метаболических нарушений: весовой вклад каждого их этих факторов в повышение уровня ХС в конце лечения составил 1,17, 0,98 и 1,12, соответственно.

Из всех изученных комбинаций антигипертензивных препаратов наибольшее отрицательное влияние на уровень ХС в конце лечения оказывала свободная комбинация метопролол + ГХТ, причем по величине весового вклада (0,95) этот фактор был сопоставим с неблагоприятными клиническими факторами (ИМТ, МС и МН).

Менее выраженное неблагоприятное влияние на уровень ХС в конце лечения отмечено для другой β-блокатор-содержащей комбинации – фиксированного препарата амлодипин/атенолол: весовой вклад в 3 раза меньше (0,25), чем у комбинации метопролол + ГХТ, что может объясняться отсутствием ГХТ и метаболической активностью антагониста кальция – амлодипина.

Свободная комбинация ингибитор АПФ + ГХТ показала наименьшее отрицательное влияние на уровень ХС (весовой вклад 0,1). Такое различие с комбинацией метопролол + ГХТ вероятно связано с неодинаковой ролью ингибиторов АПФ и β-блокаторов

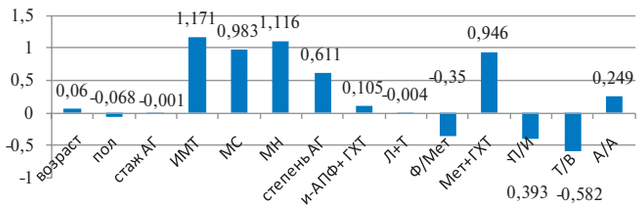


Рис. 1. Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень ХС в конце лечения. Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, МС – метаболический синдром, МН – метаболические нарушения, и-АПФ – ингибиторы АПФ, ГХТ – гидрохлортиазид, Л – лацидипин, Т – телмисартан, Ф – фелодипин, Мет – метопролол, П – периндоприл, И – индапамид, Т – трандолаприл, В- верапамил SR, А- амлодипин, А- атенолол.

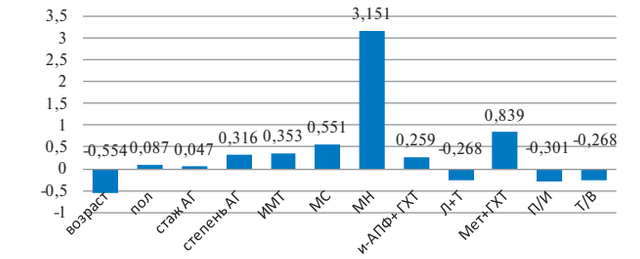


Рис. 2. Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень ТГ в конце лечения.

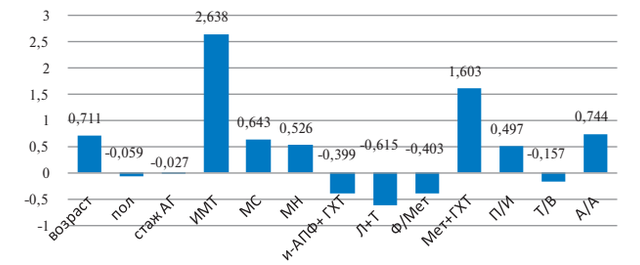


Рис. 3. Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень глюкозы в конце лечения.

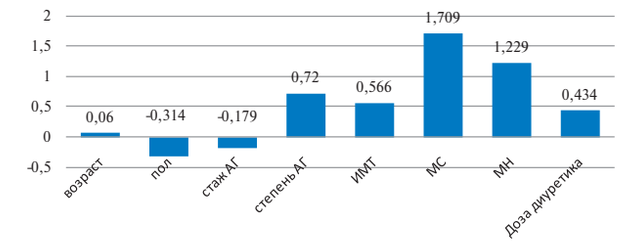


Рис. 4. Регрессионно-факторный анализ влияния дозы диуретиков на уровень ХС в конце лечения.

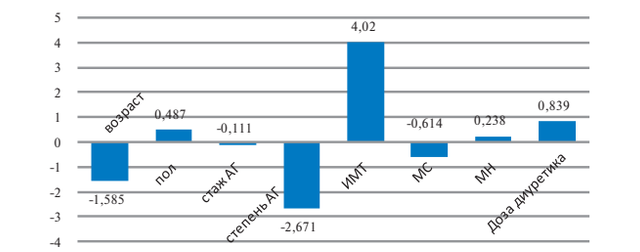


Рис. 5. Регрессионно-факторный анализ влияния дозы диуретиков на уровень глюкозы в конце лечения.

в липидном обмене: β-блокаторы однонаправленно с тиазидами повышают уровень ХС, а ингибиторы АПФ, наоборот, благодаря своей метаболической активности, возможно нивелируют неблагоприятные эффекты тиазида.

Среди всех комбинаций на основе ингибиторов АПФ наибольший благоприятный эффект на уровень ХС показала фиксированная комбинация трандолаприл/верапамил SR (весовой вклад –0,58), что можно расценивать как потенцирование метаболических эффектов ингибитора АПФ трандолаприла и антагониста кальция верапамила. Благоприятное влияние показала фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (весовой вклад –0,38), что отличает ее от комбинаций ингибиторов АПФ с ГХТ, показавших слабонегативный метаболический эффект. Выявленное различие комбинаций ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками может объясняться неодинаковой метаболической активностью тиазида ГХТ и тиазидоподобного препарата индапамида, имеющего, по данным клинических исследований, менее выраженное воздействие на липидный обмен [7].

Среди комбинаций, содержащих антагонисты кальция, влияние на показатель ХС в конце лечения было неоднозначно и определялось вторым компонентом в комбинации. Так, фиксированные комбинации трандолаприл/верапамил SR и фелодипин/метопролол показали благоприятное действие на уровень ХС и способствовали его снижению, а амлодипин/атенолол, наоборот, приводил к увеличению ХС в конце лечения. По-видимому, присутствие в комбинации β-блокатора атенолола в сравнении с метопрололом усиливает негативное воздействие на ХС. Это может объясняться фармакологическими различиями препаратов – в частности, по степени селективности действия на β_1/β_2-адренорецепторы.

Абсолютно нейтральный метаболический эффект на уровень ХС показала свободная комбинация лацидипин + телмисартан.

Результаты изучения значимости влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень ТГ в конце лечения представлены на рисунке 2.

Среди клинико-демографических факторов больных с АГ наибольшее неблагоприятное значение на конечный уровень ТГ показал фактор ИМТ (весовой вклад 3,15); другие клинические метаболические факторы имели существенно менее выраженное влияние на ТГ.

Влияние разных комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень ТГ и ХС было сходным. Так, наибольшее отрицательное влияние на уровень ТГ в конце лечения показывала свободная комбинация метопролол + ГХТ, весовой вклад был сопоставим с аналогичным по влиянию на ХС (0,84).

Свободная комбинация – ингибитор АПФ + ГХТ – имела менее значимое неблагоприятное влияние на уровень ТГ (весовой вклад 0,25), в 3 раза меньшее, чем свободная комбинация метопролол + ГХТ. Присутствие в комбинации метаболически нейтральных ингибиторов АПФ не способно полностью нивелировать эффекты ГХТ на липидный обмен. Другие комбинации на основе ингибиторов АПФ показали благоприятный эффект на уровень ТГ: весовой вклад комбинаций периндоприл/индапамид и трандолаприл/верапамил SR составил –0,3 и –0,25, соответственно, что свидетельствует о снижении уровня ТГ на фоне лечения.

Свободная комбинация лацидипин + телмисартан показала нейтральный метаболический эффект на уровень ТГ.

Результаты изучения значимости влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на уровень глюкозы в конце лечения представлены на рисунке 3.

Так же, как и по показателям липидного обмена, из клинико-демографических факторов больных с АГ ведущее неблагоприятное значение на конечный уровень глюкозы оказывал фактор ИМТ (весовой вклад 2,64).

Среди изученных комбинаций антигипертензивных препаратов наибольшее отрицательное влияние на уровень глюкозы в конце лечения оказывала свободная комбинация метопролол + ГХТ, причем весовой вклад этого фактора был почти вдвое выше (1,68), чем по влиянию на показатели липидного обмена – ХС и ТГ.

Также неблагоприятное влияние на уровень глюкозы было отмечено у комбинаций амлодипин/атенолол и периндоприл/индапамид, но их весовые вклады (0,74 и 0,49) были в 2 и 3 раза меньше, чем в случае комбинации метопролол + ГХТ.

Сравнение эффектов влияния комбинаций ингибиторов АПФ с разными диуретиками показало, что именно диуретик определяет результат. Так, свободная комбинация ингибитор АПФ + ГХТ способствовала понижению глюкозы (весовой вклад –0,4), а комбинация периндоприл/индапамид, наоборот, – повышению уровня глюкозы. Эти результаты оказались полностью противоположны влиянию комбинаций ингибиторов АПФ с ГХТ и индапамидом на липидный обмен, где присутствие ГХТ имело отрицательное, а индапамид – благоприятное воздействие на уровнь ХС и ТГ.

Наибольшее благоприятное влияние на уровень глюкозы в конце лечения оказывала свободная комбинация лацидипин + телмисартан (весовой вклад –0,62). Другие комбинации, содержащие антагонисты кальция, кроме комбинации амлодипин/атенолол, также способствовали уменьшению уровня глюкозы в конце лечения: фелодипин/метопролол (весовой вклад –0,4) и трандолаприл/верапамил SR (весовой вклад –0,16).

Регрессионно-факторный анализ влияния разных факторов на уровень мочевой кислоты в конце лечения показал, что из клинических факторов наибольшее отрицательное воздействие оказывали ИМТ (весовой вклад 370,41) и степень АГ (весовой вклад 171,54). Влияние факторов разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов имело почти в 10 роаз меньшее воздействие на динамику мочевой кислоты. Так, отрицательное влияние на уровень мочевой кислоты в конце лечения показали свободные комбинации ингибитор АПФ + ГХТ (весовой вклад 16,62) и лацидипин + телмисартан (весовой вклад 12,04). Наоборот, снижению уровня мочевой кислоты в конце лечения способствовала комбинация трандолаприл/ верапамил SR (весовой вклад –31,79).

Таким образом, наибольшее отрицательное влияние на углеводный и липидный обмен оказывает свободная комбинация метопролол + ГХТ и в меньшей степени – фиксированная комбинация амлодипин + атенолол. Наиболее благоприятное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен оказывает фиксированная комбинация трандолаприл + верапамилSR. Наибольшее отрицательное влияние на пуриновый обмен оказывают свободные комбинации ингибитор АПФ + ГХТ и лацидипин + телмисартан. Кроме того, наличие у пациентов с АГ сопутствующего ожирения крайне неблагоприятно для развития МН на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Для оценки значимости доз тиазидных диуретиков в комбинациях антигипертензивных препаратов на развитие метаболических эффектов при проведении регрессионно-факторного анализа использовались такие характеристики, как полная доза диуретика (25 мг ГХТ или 1,25 мг индапамида) и ½ дозы (12,5 мг ГХТ или 0,625 мг индапамида).

Результаты анализа значимости влияния фактора дозы диуретиков в схемах комбинированной терапии на уровень холестерина в конце лечения представлены на рисунке 4.

По результатам анализа выявлено, что полная доза диуретика оказывала отрицательное влияние на уровень ХС, увеличивая его значение в конце лечения. Хотя уровень значимости неблагоприятного влияния фактора дозы диуретика был меньший, чем наличие таких клинических факторов как МС и МН у пациентов с АГ: весовой вклад 0,43 против 1,71 и 1,23, соответственно.

Результаты исследования значимости влияния фактора дозы диуретиков в схемах комбинированной терапии на уровень глюкозы в конце лечения представлены на рисунке 5.

Значимость влияния фактора дозы тиазидных диуретиков на уровень глюкозы оказалась вдвое боль-

шей в сравнении с их влиянием на ХС. Так, полные дозы диуретика в комбинированной терапии оказывали отрицательное влияние на показатель глюкозы после лечения с весовым вкладом 0,82 (против 0,43 на ХС).

Для оценки значимости доз β-блокаторов в комбинациях антигипертензивных препаратов на развитие метаболических эффектов при проведении регрессионно-факторного анализа использовались такие характеристики, как полная доза β-блокатора (100 мг метопролола и 100 мг атенолола) и ½ дозы (50 мг метопролола и 50 мг атенолола).

По результатам регрессионно-факторного анализа выявлено, что полная доза β-блокатора оказывала отрицательное влияние на ХС, увеличивая его значение в конце лечения. Но уровень значимости неблагоприятного влияния фактора дозы β-блокатора был меньший, чем вклад фактора наличия МС и МН у пациентов с АГ: весовой вклад 0,61 против 1,42 и 1,40, соответственно.

Влияние фактора дозы β-блокаторов в схемах комбинированной терапии на уровень глюкозы в конце лечения было также отрицательным. Причем по уровню значимости эффект воздействия доз β-блокаторов на глюкозу был более выражен в сравнении с действием на глюкозу доз диуретиков (весовой вклад 1,14 против 0,81, соответственно). Вместе с тем уровень значимости отрицательного влияния фактора дозы β-блокаторов на уровень глюкозы после лечения был существенно меньше, чем вклад факторов ИМТ, МС и МН у больных с АГ (их весовой вклад 3,06, 1,81 и 1,85, соответственно).

Для оценки значимости влияния доз ингибиторов АПФ в комбинациях антигипертензивных препаратов на развитие метаболических эффектов в регрессионно-факторном анализе использовались такие характеристики, как полная доза ингибиторов АПФ (6 мг спираприла, 15 мг моэксиприла, 4 мг периндоприла) и ½ дозы (3 мг спираприла, 7,5 мг моэксиприла, 2 мг периндоприла, 2 мг трандолаприла).

В отличие от эффектов диуретиков и β-блокаторов, полные дозы ингибиторов АПФ оказывали выраженное благоприятное влияние на показатель ХС. Так, полная доза разных препаратов ингибиторов АПФ способствовала снижению уровня ХС после лечения (весовой вклад –0,62). По уровню значимости эффект полных доз ингибиторов АПФ на уровень ХС был сопоставим с эффектом факторов ИМТ и МС (весовые вклады 0,88 и 0,52, соответственно), но противоположен по направленности. Это свидетельствует о том, что только полные терапевтические дозы ингибиторов АПФ оказывают не просто нейтральное влияние на МН, но и способны нивелировать выраженность имеющихся МН у пациентов с АГ.

Влияние фактора дозы ингибиторов АПФ в схемах комбинированной терапии на уровень глюкозы в конце лечения было также положительным: полные дозы ингибиторов АПФ в комбинированной терапии способствовали снижению глюкозы (весовой вклад – 0,27).

Полные дозы ингибиторов АПФ в комбинированной терапии оказывали благоприятное влияние на уровень глюкозы после лечения. Однако, по уровню значимости это воздействие почти в 5 раз меньше, чем негативное влияние полных доз β-блокаторов и диуретиков.

Таким образом, увеличение доз β-блокаторов и диуретиков в комбинированной терапии усиливает неблагоприятное влияние на метаболические показатели, особенно на уровень глюкозы. Полные терапевтические дозы ингибиторов АПФ в комбинациях оказывают благоприятный эффект, особенно на уровень ХС в конце лечения.

Заключение

Проведен анализ метаболических эффектов наиболее часто используемых комбинаций антигипертензивных препаратов по результатам клинических исследований, приближенных к условиям реальной практики. В исследование была включена репрезентативная выборка пациентов с АГ I–III степени, которая по характеру сопутствующих метаболических нарушений соответствует реальной [9].

В результате проведенного анализа выявлено, что комбинация β-блокатор + ГХТ наиболее нежелательна для лечения пациентов с АГ с позиций метаболической безопасности. Негативные метаболические эффекты тиазидных диуретиков в комбинациях с метаболически нейтральными препаратами группы ингибиторов АПФ зависят от характеристик самого диуретика (ГХТ или индапамид) и его дозы (низкие или полные). ГХТ показал более выраженное отрицательное влияние на метаболизм липидов и углеводов, чем индапамид. Негативные метаболические эффекты β-блокаторов в комбинациях с метаболически нейтральными препаратами группы антагонистов кальция определяются характеристиками самого препарата (атенолол или метопролол) и его дозы (низкие или полные). Отрицательные метаболические эффекты атенолола более выражены в сравнении с более селективным метопрололом. Кроме того, применение более высоких доз тиазидных диуретиков и β-блокаторов в комбинированной антигипертензивной терапии усиливает негативные метаболические эффекты у пациентов с АГ. Применение ингибиторов АПФ в комбинированной терапии характеризуется благоприятным метаболическим действием у пациентов с АГ, однако для нивелирования имеющихся МН и противодействия негативным метаболическим эффектам диуретиков требуется использование полных терапевтических доз препаратов этой группы.

Литература

1. Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Konstantinov V. V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. Russ J Card 2006; 46:45–50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 46:45–50).
2. Andrushichina T. B., Morosova I. E. The intesive control of blood pressure: possibilities of the combinel therapy. System Hypertension 2009;2: 22–7. Russian (Андрущицина Т. Б., Морозова Т. Е. Интесивный контроль артериального давления: возможности комбинированной терапии. Системные гипертензии 2009;2: 22–7).
3. Linchak R. M., Shumilova K. M., Zhirova L. G. et al. The efficacy and safe of a fixed combination antihypertensive therapy in hypertensive patients with 1–2-th stages. Consilium-medicum 2006; 8; 9: 70–5. Russian (Линчак Р. М., Шумилова К. М., Жирова Л. Г. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинированной гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени. Consilium-medicum 2006; 8; 9: 70–5).
4. Ostroumova O. D., Stepura O. B., Srednjakov A. V. Combined antihypertensive therapy in the primary prevention of stroke: what are the prospect? Consilium-medicum 2010;12;5: 60–5. Russian (Остроумова О. Д., Степура О. Б., Средняков А. В. Комбинированная антигипертензивная терапия в первичной профилактике инсульта: каковы перспективы? Consilium-medicum 2010;12;5: 60–5).
5. Preobrazhenskij D. V., Stecenko T. I., Vyshinskaja I. D.. Fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs: what more preferred. Consilium-medicum 2009;11;5: 33–7. Russian (Преображенский Д. В., Стеценко Т. И., Вышинская И. Д. Фиксированные и произвольные комбинации антигипертензивных препаратов: какие более предпочтительные.Consilium-medicum. 2009;11;5: 33–7).
6. Chazova I. E., Ratova L. G. The combination therapy in patients with arte. System Hypertension 2010; 2:6–10. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии 2010; 2:6–10).
7. Scheen A. J. Drug metabolic syndrome. Mets insight 2007; 10:9–11.
8. Ernsberger P., Koletsky R. J. Metabolic effects of antihypertensive agents: role of sympathoadrenal and renin-angiotensin systems. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006; 373 (4): 245–58.
9. Leonova M. V., Belousov J. B., Shteinberg L. L. et al. The results of pharma-coepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III. System Hypertension 2010; 2:33–9. Russian (Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А. Результаты фармако-эпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии 2010; 2:33–9).
10. Alimova E. E., Leonova M. V., Belousov Ju. B. Comparative evaluation of the effectiveness of antihypertensive and metabolic safety of combined antihypertensive therapy. Clinical pharmacology & therapy. Proceedings of the conference with international participation «Achievements of clinical pharmacology in Russia» 2009; 6 supp:123–4. Russian (Алимова Э. Э., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. Сравнительная оценка гипотензивной эффективности и метаболической безопасности комбинированной антигипертензивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения клинической фармакологии в России» 2009; 6 дополнительный:123–4).
11. Scientific session of the MIFI – 2001, collection of scientific papers. Научная сессия МИФИ – 2001. Том 1: 162–3).
12. Leonova M. V. Comparative efficacy of modern antihypertensive drugs in patients with hypertension. Diss. Dr. med.on competition. M.,1998. Russian (Леонова М. В. Сравнительная эффективность современных гипотензивных препаратов у больных с артериальной гипертонией. Дисс. на соискание доктора мед.наук. М., 1998).

Metabolic effects of various antihypertensive drug combinations

Alimova E. E., Leonova M. V., Belousov Yu. B.

Aim. To investigate the effects of various antihypertensive combinations on metabolic parameters in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 144 AH patients and 7 groups of combination therapy: Group 1 (n=30) – trandolapril/verapamil SR; Group 2 (n=19) – perindopril/indapamide; Group 3 (n=15) – felodipine/metoprolol; Group 4 (n=20) – amlodipine/atenolol; Group 5 (n=20) – ACE inhibitor/hydrochlorothiazide (HCT); Group 6 (n=22) – telmisartan/lacidipine; and Group 7 (n=18) – metoprolol/HCT. In all participants, the parameters of lipid, carbohydrate, and purine metabolism were assessed. The effects of antihypertensive combinations on the risk of metabolic disturbances were studied using the factor regression analysis of quantitative and qualitative parameters (factors) as weighted ordered functions.

Results. The negative effects on the levels of cholesterol (CH), triglycerides (TG), and glucose were most pronounced for the combination of metoprolol and HCT, while the combination of amlodipine and atenolol demonstrated the weakest negative effects on CH and glucose levels. The levels of CH, TG, and uric acid were affected to the least extent by the combination therapy with ACE inhibitor and HCT, which was also associated with a reduction in glucose levels. The combination of trandolapril and verapamil SR had the largest positive effect on the levels of CH, TG, and uric acid, together with a beneficial effect on glucose levels. The combination therapy with perindopril and indapamide was the most beneficial for the levels of CH and TG, while the felodipine/metoprolol combination had the most pronounced positive effects on TC and glucose levels. The combination of lacidipine and telmisartan was the most beneficial for glucose levels, but negatively affected the levels of uric acid. The perindopril/indapamide combination demonstrated negative effects on glucose levels.

The full doses of diuretics and β-blockers negatively affected the levels of TC and glucose, while the full doses of ACE inhibitors benefited these metabolic parameters.

Conclusion. The combination of a β-blocker and HCT was the least desirable, in terms of metabolic safety, for the treatment of AH patients. Including ACE inhibitors in the combination therapy demonstrated beneficial metabolic effects. To minimise the pre-existing metabolic disturbances and prevent the negative metabolic effects of diuretics, full doses of ACE inhibitors are required.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 72-77

Key words: Arterial hypertension, combination therapy, metabolic effects.

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ «ОБЩЕЙ СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ» ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАМКАХ ОТКРЫТОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОБСЕРВАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ «ПРОРЫВ»

Тарловская Е. И., Мальчикова С. В.

Цель. Сравнение общей стоимости болезни в зависимости от программы лечения и степени контроля уровня АД у пациентов с АГ.

Материал и методы. Фармакоэкономический анализ «общей стоимости болезни» проводили для двух программ лечения 4115 больных, включенных в открытую многоцентровую обсервационную программу «ПРОРЫВ»: ретроспективный анализ затрат за 12 недель, предшествующих включению в программу и проспективный анализ затрат за 12 недель исследования.

Результаты. Лечение, в состав которого вошла фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина (Престанс), обошлось для больных дороже, чем стоимость предшествующей включению в исследование фармакотерапии (955,15±849,96 руб. на 1 человека в месяц против 566,78±432,70 руб.). Несмотря на более дорогую стоимость фармакотерапии, общие прямые затраты у больных, получающих Престанс, оказались в 2,6 раза ниже (8245,33/чел. за 12 недель против 3164,07 руб.). Дешевле оказалась и общая стоимость лечения – 3463,47 руб. на 1 больного за 12 недель и 14226,03 руб. соответственно). Переход на более эффективное лечение (Престанс) приводит к изменению структуры расходов на лечение больных АГ: сокращение расходов за счет уменьшения частоты и длительности госпитализаций, количества вызовов скорой медицинской помощи и визитов к врачу, что сопровождается перераспределением затрат в сторону фармакотерапии.

Заключение. Снижение расходов на лечение АГ и изменение их структуры дает возможность шире использовать более качественные и эффективные лекарственные средства: экономия средств при переводе 1 пациента с неэффективной терапии на Престанс позволяет дополнительно в течение 12 недель пролечить 310% пациентов (12757 человек).

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 78-83

Ключевые слова: общая стоимость болезни, артериальная гипертензия.

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия.

Тарловская Е. И.* – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии, Мальчикова С. В. – д. м. н, доцент кафедры госпитальной терапии.

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

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ВВП – внутренний валовый продукт, ВУТ – временная утрата трудоспособности, ЖНВЛП – жизненно-необходимые важные лекарственные препараты, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛС – лекарственные средства, СМП – скорая медицинская помощь.

Рукопись получена 08.10.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Появление новых медицинских технологий и современных эффективных, нередко дорогостоящих лекарственных средств (ЛС) с одной стороны, и незначительный рост экономических ресурсов здравоохранения с другой, делает актуальной проблему обеспечения пациентов качественной и достаточной медицинской помощью. Фармакоэкономический анализ и, в частности, анализ «стоимости болезни» является одним из инструментов, способствующих принятию решений в системе здравоохранения в вопросах финансирования различных нозологий [1].

Анализ «стоимости болезни» (cost of illness) подразумевает оценку прямых (direct cost) и непрямых затрат (indirect cost), выраженных в денежных единицах. Прямые затраты определяются как непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи. Их можно разделить на медицинские и немедицинские [2].

Прямые медицинские затраты включают:

- расходы на содержание пациента в лечебном учреждении (гостиничные услуги) или стоимость оказываемых ему на дому услуг, в том числе – средним медицинским персоналом;
- стоимость профессиональных медицинских услуг (плата за врачебные консультации, оплата рабочего времени врачей и медицинских сестер);
- стоимость ЛС;
- стоимость лабораторного и инструментального обследования;
- стоимость медицинских процедур (таких, как хирургические операции, реабилитационные мероприятия, санитарно-противоэпидемические мероприятия);
- стоимость транспортировки больного санитарным транспортом;
- стоимость питания больного в стационаре;
- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета);
- коррекция побочных эффектов ЛС.

Более сложным представляется учет непрямых (косвенно-социальных) затрат, к которым относят следующие:

- затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность;
- «стоимость» времени отсутствия на работе членов семьи пациента или его друзей, связанного с его болезнью;
- экономические потери от снижения производительности труда на месте работы;
- экономические потери от преждевременного наступления смерти;
- потеря дохода для семьи.

Для заболеваний, развивающихся в молодом трудоспособном возрасте, доля косвенных расходов

составляет, как правило, наибольшую часть общих затрат. В случаях с заболеваниями, характерными преимущественно для лиц пожилого возраста, доля косвенных расходов будет менее значительной. Вместе с тем, при заболеваниях пожилых, требующих постоянного ухода со стороны родственников, косвенные расходы могут составлять существенную часть общих затрат.

Нематериальные (неосязаемые) затраты представляют собой такие факторы, которые нельзя точно количественно измерить – например, боль и страдания, испытываемые пациентом вследствие проходимого им курса лечения. Факторы такого рода измерять количественно крайне трудно и поэтому они обычно остаются за рамками исследования. Единственным исключением являются разработанные в настоящее время методы фармакоэкономического анализа, включающие использование критериев оценки качества жизни.

Согласно базе данных «Российская медицина» ГЦНМБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, из 224 фармакоэкономических работ, опубликованных в период с 1995 по 2007 гг включительно, в 73% исследований учитывались только прямые затраты; 18% исследователей анализируют в своих работах, помимо прямых затрат, еще и непрямые затраты [3].

Таким образом, сущность анализа «стоимость болезни» заключается в расчете затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с полученными результатами лечения. По этой причине (отсутствие анализа результатов) данная методика не может, по мнению многих авторов, считаться полноценным вариантом клинико-экономического анализа. Тем не менее, в условиях российского здравоохранения, в котором до сих пор точно не известна истинная стоимость лечения, профилактики, реабилитации, размер экономического ущерба в связи с заболеваемостью и смертностью, этот вид экономической оценки также представляет существенный методологический интерес. При этом информация, полученная в исследованиях по расчету стоимости болезни, должна рассматриваться как основа для дальнейшего анализа уже с учетом последствий, а не как информация для незамедлительного принятия решений [4].

Одной из наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) – одного из самых распространенных и дорогих заболеваний сердечно-сосудистой системы [5]. Хотя сама АГ не вызывает существенного ухудшения качества жизни и работоспособности, она является основным фактором риска развития ряда серьезных сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего инфаркта миокарда и инсульта), лечение которых требует больших денежных затрат [6]. В базе MEDLINE содержится значительное количество статей и тезисов по фармакоэкономическому анализу АГ [7, 8]. Однако результаты экономических расчетов, в отличие от клинических исследований, не могут быть безоговорочно экстраполированы на нашу страну из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на услуги и лекарственные средства, оплате труда медперсонала и т. п. То, что выгодно здравоохранению США, может оказаться нерациональным для Великобритании и, тем более, для России. Все вышеизложенное и предопределило цель нашего исследования.

Цель настоящего исследования – сравнение общей стоимости болезни в зависимости от программы лечения и степени контроля уровня АД у пациентов с АГ.

Материал и методы

Анализ общей стоимости болезни проводили для двух программ лечения больных, включенных в открытую многоцентровую обсервационную программу «ПРОРЫВ» [5]:

1) ретроспективный анализ затрат за 12 недель, предшествующих включению в программу;

2) проспективный анализ затрат за 12 недель исследования.

В исследование были включены 4115 больных эссенциальной АГ старше 18 лет, из них 38,5% мужчин и 61,5% женщин. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Большинство больных (54,9%) имели 2 степень повышения АД, высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистой смерти (41,8% и 46,8%, соответственно). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний были выявлены: курение – 25% больных, избыточный вес – у 56%, наследственность – у 34%, дислипидемия – у 43% пациентов. У 13% больных имел место сахарный диабет 2 типа, у 42% – ИБС, у 6% – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, 7% перенесли в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В специально разработанной карте фиксировались торговые названия назначенных ЛС, их дозы, кратность и длительность приема. Статистическая обработка полученных данных проведена с применением стандартного пакета SPSS V.10 и включала создание базы данных и статистический анализ.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Значение
Возраст, годы	58,1±10,6
Продолжительность АГ, годы	10,8±6,9
Систолическое АД, мм рт.ст.	166,0±14,6
Диастолическое АД мм рт.ст.	97,1±8,6
Степень повышения АД: 1 степень	974 (23,7%)
2 степень	2259 (54,9%)
3 степень	882 (21,4%)
Частота сердечных сокращений, мин	74,7±8,2
Креатинин, мкмоль/л	87,0±19,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,2

Расчет «общей стоимости болезни» производился по формуле [9]:

$$COI = DC + IC,$$

где: COI – показатель стоимости болезни; DC – прямые затраты; IC – непрямые (косвенные) затраты.

Расчёт средней стоимости болезни – тарифа заболевания (т.е. стоимости 1 случая заболевания) – выполнялся по формуле:

$$Тариф = (COI_1 + COI_2 + COI_3 + ... + COI_n): N,$$

где: $COI_{1,2,3..n}$ – показатель стоимости заболевания у 1-го, 2-го, 3-го n-го больного; N – число пациентов, принятых в расчёт.

При расчете прямых затрат на амбулаторное ведение больных АГ учитывались: стоимость лекарственной терапии на больного за 12 недель; стоимость посещений врача с целью контроля АД и коррекции фармакотерапии, затраты на вызовы скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализацию по поводу ухудшения течения АГ. Поскольку в данной работе для анализа затрат существовал ряд ограничений, в частности – 12-недельный временной горизонт, определенные критерии исключения из исследования и строгое следование протоколу, то затраты на диагностические мероприятия и лечение осложнений не учитывались.

К косвенным затратам были отнесены: потери валового внутреннего продукта (ВВП) в результате отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни и выплаты по листам нетрудоспособности для работающего населения.

В качестве источника информации о ценах на ЛС для анализа затрат на фармакотерапию использовались реестр зарегистрированных цен (в случае, если ЛС входило в перечень ЖНВЛП [10] и данные электронного ресурса aptechka.ru (для всех остальных ЛС) [11]. Нелекарственные прямые затраты были рассчитаны с помощью данных из Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 год (утв. постановлением Правительства РФ от 4 октября 2010 г. № 782) [12]. Стоимость стационарного лечения оценивались с введением поправочного коэффициента, равного 3 [4].

Расчет непрямых затрат осуществлялся на основании данных о численности населения, объема ВВП и среднедушевого дохода Федеральной службы государственной статистики [13].

Результаты

Было рассчитано, что стоимость предшествующей включению в исследование фармакотерапии за 12 недель составила 6 996 927 руб. (566,78 ± 432,70 руб. на 1 человека в месяц). Лечение Престансом обошлось для больных дороже: на него было затрачено 11 791 377 руб. (955,15 ± 849,96 руб. на 1 человека в месяц).

В таблице 2 суммированы все **прямые затраты**, учитываемые в исследовании.

Как видно из таблицы 2, суммарные прямые затраты на лечение больных составили:

$DC_{1\,п} = 6996927 + 5770 \times 218{,}1 + 2177 \times 1710{,}1 + 6270 \times 1167 \times 3 = 33929521{,}7 = 8245{,}33$/чел. за 12 недель.

$DC_{2\,п} = 11791377 + 873 \times 218{,}1 + 165 \times 1710{,}1 + 216 \times 1167 \times 3 = 13020160{,}8 = 3164{,}07$/чел. за 12 недель.

Следовательно, несмотря на более дорогую стоимость фармакотерапии, общие прямые затраты у больных, получающих Престанс, оказались в 2,6 раза ниже.

Структура прямых затрат представлена на рисунке 1.

Было установлено, что 65% всех прямых затрат до включения в исследование составляли расходы на пребывание в стационаре. В структуре прямых затрат расходы на фармакотерапию составили всего

Таблица 2

Прямые затраты в сравниваемых группах

Виды затрат, руб.	До включения в исследование		Получающие Престанс	
Затраты на фармакотерапию	n=4115 больных	6996927	n=4115 больных	11791377
Затраты на дополнительные визиты к врачу	n=5770 визитов	1258437	n=873 визитов	190401,3
Затраты на вызовы СМП	n=2177 вызовов	3722887,7	n=165 вызовов	282166,5
Затраты на госпитализации	n=6270 дней	21951270	n=216 дней	756216
Итого:	n=4115	33929521,7	n=4115	13020160,8

20%. На визиты к врачу больные потратили 4% прямых затрат, на вызовы СМП – 11%.

Напротив, при анализе структуры прямых затрат у больных, получающих Престанс, было выявлено, что основные расходы (91%) – это стоимость ЛС.

Другой составляющей анализа «стоимости болезни» являлся учет **непрямых затрат** при лечении больных АГ. Оценка потерь ВВП, связанных с временной утратой трудоспособности (ВУТ), осуществлялась на основе сведений о заболеваемости среди экономически активного населения и о среднем ВВП на душу населения. Количество больных в экономически активном (трудоспособном) возрасте – 55,1% от общего числа исследуемых.

Затраты, обусловленные выплатами по листу нетрудоспособности

До включения в исследование 802 человека (19,5%) в течение 12 недель получили больничные листы по поводу неконтролируемой АГ, суммарное количество дней нетрудоспособности составило 11366. Число больных, которые имели бы за 12 недель исследования признаки временной нетрудоспособности, сократилось до 57 (1,4%) человек (суммарное количество дней нетрудоспособности – 569).

Для расчета средней стоимости 1 дня нетрудоспособности принимался размер средней заработной платы в РФ за 2011 г., составивший, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, 23693 руб. в месяц [13]. Компенсация по болезни трудоспособному пациенту за каждый календарный день ВУТ выплачивается в размере, в среднем, 80% от дохода и составляет 631,81 руб./день.

Компенсация по болезни за каждый календарный день ВУТ:

23693: 30 дней × 0,8 = 631,81 руб./день.

Средние затраты на выплаты по больничным листам составили:

У больных до включения в исследование = 631,81 × 11366 = 7181152,46 руб. или 1745,12 руб. на 1 чел.

У больных, получающих Престанс = 631,81 × 569 = 359499,89 руб. или 87,36 руб./чел.

Убытки государства от потери трудоспособности

Объем ВВП России за 2011 год составил в текущих ценах 54369,1 млрд рублей (380,3 тыс. руб. на душу населения) [13]. В 2011 году регистрировалось 248 рабочих дней [14]. Тем самым производительность труда за 1 рабочий день составила = 380300/248 = 1533,47 руб. на одного человека. Расчет потерь ВВП проводился с учетом дней нетрудоспособности для экономически активного населения.

Средняя стоимость недополученного общественного продукта у больных до включения в исследование = 1533,47×11366 = 17429420,02 руб. или 4235,58 руб./чел.

У больных, получающих Престанс = 1533,47×569 = 872544,43 руб. или 212,04 руб./чел.

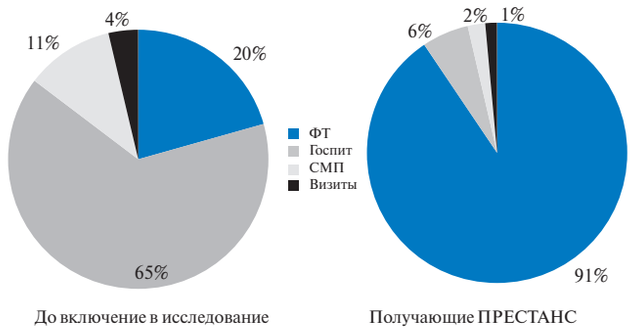


Рис. 1. Структура прямых затрат на ведение больных АГ в течение 12 недель.

Для вычисления общих непрямых затрат лечения АГ необходимо суммировать экономические потери вследствие недополученного общественного продукта и расходы на выплаты по больничным листам.

$IC_{1\,п}$ = 1745,12 + 4235,58 = 5980,7 руб./на 1 пациента за 12 недель.

$IC_{2\,п}$ = 87,36 + 212,04 = 299,4 руб./на 1 пациента за 12 недель.

Средняя полная стоимость лечения АГ, равная сумме прямых и непрямых расходов, составила:

$COI_{1\,п}$ = 8245,33 + 5980,7 = 14226,03 руб. на 1 больного за 12 недель или 4742,01 руб./мес.

$COI_{2\,п}$ = 3164,07 + 299,4 = 3463,47 руб. на 1 больного за 12 недель или 1154,49 руб./мес.

По полученным данным о затратах двух стратегий лечения, можно рассчитать показатели «экономии денежных средств» [15]. При сравнении расчеты оказались следующими:

$\Delta C = C_{high} - C\,l_{ow}$,

где: ΔC – экономия денежных средств при применении менее затратной лекарственной стратегии; C_{high} – затраты на лечение более затратной лекарственной стратегией; C_{low} – затраты на лечение менее затратной лекарственной стратегией.

$\Delta C = C_{1\,c} - C_{2\,c}$ = 14226,03–3463,47 = 10762,56 руб.

Установлено, что переход при лечении 1 пациента с АГ с предшествующей терапии на лечение с применением Престанса сопровождается экономией денежных средств в размере 10762,56 руб. за 12 недель или 3587,52 руб. в месяц.

Показатель «упущенных возможностей» рассчитывался по формуле:

$Q = \Delta C/C_{low}$;

где: ΔC – экономия денежных средств при применении менее затратной лекарственной стратегии; Q – упущенные возможности; C_{low} – затраты на лечение менее затратной лекарственной стратегией.

$Q = \Delta C/C_{2\,п}$ = 10762,56/3463,47 = 3,1 или 310%.

Тем самым было определено, что переход в лечении пациентов с АГ с предшествующей неэффективной терапии на лечение с применением Престанса позволило бы дополнительно в течение 12 недель пролечить

310% пациентов (в абсолютном выражении приблизительно 12787 человек).

Обсуждение

Как показывают результаты проведенного исследования, повышение контролируемости АГ приводит к значительному перераспределению расходов и изменению структуры затрат. Если у больных с неконтролируемой АГ распределение прямых и непрямых затрат было примерно равным (58% и 42%), то в случае хорошего контроля АД резко снижаются расходы (до 9% в структуре общих затрат), связанные с потерей ВВП в результате отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни и выплатами по листам нетрудоспособности. Это позволяет больше ресурсов выделять непосредственно на расходы, связанные с оказанием медицинской помощи.

В настоящее время имеются существенные различия в представлении о доле непрямых затрат в лечении АГ. По данным U. Kiiskinen et al. [16], стоимость лечения АГ на 90% обусловлена непрямыми затратами. Напротив, K. Schmerbach [17] сообщает, что из общих затрат на АГ в США ($66,4 млрд) непрямые затраты составляют $17,1 млрд. Учет этих затрат при проведении стандартизированного фармакоэкономического исследования при АГ, как и при другой патологии, является весьма затруднительным в связи с отсутствием методик их унифицированного учета, а также с отсутствием однородной статистически достоверной базы исходных данных [7, 18].

Прямые затраты неконтролируемой АГ (до 65%) сопряжены с очень высокими расходами на госпитализацию. Полученные данные по стационарному лечению согласуются с результатами оценки общей стоимости лечения АГ, проведенного Ягудиной Р. И. [19]. В этом исследовании отчетливо показана высокая затратность госпитализации больных АГ, которая более чем на 90% обусловлена нелекарственными затратами стационара (лабораторное обследование, инструментальная диагностика, койко-день).

Согласно иностранным данным, стоимость ЛС в структуре прямых затрат составляет 51,2% в Канаде [8], 46% – в Италии [11] и только 17–19% – в США [15]. Соответственно, траты, связанные с госпитализацией составляют 23,5%; 15% и 42–33%. Расходы, связанные непосредственно с врачебными визитами, в данных странах сопоставимы (около 20%).

Повышение эффективности лечения приводит к сокращению частоты и длительности госпитализаций, количества вызовов скорой медицинской помощи и визитов к врачу, что сопровождается перераспределением затрат в сторону фармакотерапии и ростом возможностей использования более качественных и эффективных лекарственных средств.

Кроме изменения структуры расходов было показано, что использование «более затратной» терапии с применением Престанса вместо «типичной более дешевой» антигипертензивной терапии приводит к прямой экономии денежных средств. Было определено, что переход в лечении 1 пациента с АГ с предшествующей неэффективной терапии на лечение с применением Престанса сопровождается экономией денежных средств в размере 3587,52 руб. в месяц, что позволило дополнительно в течение 12 недель пролечить 12787 человек.

Заключение

1. «Общая стоимость болезни» значительно снижается при применении более эффективной антигипертензивной терапии Престансом как за счет прямых, так и непрямых расходов на лечение.

2. Переход на более эффективное лечение (Престанс) приводит к изменению структуры расходов на лечение больных АГ: сокращение расходов за счет уменьшения частоты и длительности госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и визитов к врачу, что сопровождается перераспределением затрат в сторону фармакотерапии.

3. Снижение расходов на лечение АГ и изменение их структуры дает возможность шире использовать более качественные и эффективные лекарственные средства: экономия средств при переводе 1 пациента с неэффективной терапии на Престанс позволяет дополнительно в течение 12 недель пролечить 310% пациентов (12787 человек).

Литература

1. Yagudina R. I., Zinchuk I. Yu., Litvinenko M. M. Analysis of «illness cost»: types, methodology, features of carrying out in the Russian Federation. Pharmacoeconomics 2012; 1:4–9. Russian (Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Литвиненко М. М. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации. Фармакоэкономика 2012; 1:4–9).
2. Grakovich A. A., Brovko I. V., Reutsky L. A., et al. Order of carrying out clinicoeconomy researches. Minsk; 2008. Russian (Гракович А. А., Бровко И. В., Реутская Л. А. и др. Порядок проведения клинико-экономических исследований. Минск; 2008).
3. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Krysanov I. S., et al. Features of methodology of pharmacoeconomy researches in the conditions of health care of the Russian Federation (the review of publications from 1995 for 2007). Pharmacoeconomics 2009; 1:3–6. Russian (Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Крысанов И. С. и др. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). Фармакоэкономика 2009; 1: 3–6).
4. Vorobjov P. A., Avksentyev M. V., Vyalkov A. I. et al. Clinicoeconomy analysis. M: Nyyudiamed; 2008. Russian (Воробьев П. А. Авксентьева М. В., Вялков А. И. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2008).
5. Karpov Yu. A., Deyev A. D. An uncontrollable arterial hypertension – new possibilities in a solution of the problem of increase of efficiency of treatment. Cardiology 2012; 2:29–35. Russian (Карпов Ю. А., Деев А. Д. Неконтролируемая артериальная гипертония – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012; 2:29–35).

6. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. Clinical Therapeutics 2004; 26:631–48.
7. Bramlage P., Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review. Cardiovascular Diabetology 2009; 8:18.
8. Maetzel A., Li L. C., Pencharz J.et al. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. Annals of the Rheumatic Diseases 2004; 63 (4):395–401.
9. Graden S. E. National estimate of cost of illness for hypertension and non-persistence with drug therapy using the medical expenditure panel survey: dissertation. The Ohio State University; 2003.
10. http://www.minzdravsoc.ru
11. http://www.aptechka.ru
12. http://www.gks.ru
13. Russia' 2012: Stat. directory. Russian Federal Service of State Statistics. M.; 2012. Russian (Россия` 2012: Стат. Справочник. Росстат. М., 2012).
14. http://www.buh.ru/info-47
15. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu. Theoretical bases of a pharmacoeconomy method: analysis «influences on the budget». Pharmacoeconomics 2011; 2:9–12. Russian (Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». Фармакоэкономика 2011; 2:9–12).
16. Kiiskinen U., Vartiainen E., Puska P. et al. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. J. Hypertension 1998; 16 (8):1103–12.
17. Schmerbach K., Unger T. Pharmacoeconomics and quality of life analysis of telmisartan in hypertension treatment. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcome Research 2007; 7 (5):435–44.
18. Posylkina O. V., Zaychenko A. V. Methodical problems pharmacoeconomy. Standardization problems in health care 2000; 4:88. Russian (Посылкина О. В., Зайченко А. В. Методические проблемы фармакоэкономики. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2000;4:88).
19. Yagudina R. I. The pharmacoeconomy analysis of treatment of arterial hypertension Bisoprolol's preparations at stationary and out-patient stages. Pharmacoeconomics 2009; 1:25–31. Russian (Ягудина Р. И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами Бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. Фармакоэкономика 2009;1:25–31).
20. Berto P., Degli Esposti E., Ruffo P. et al. The pandora project: cost of hypertension from a general practitioner database. Blood Pressure 2002; 11 (3):151–6.
21. Hodgson T. A., Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. Med Care 2001; 39 (6):599–615.

Comparative analysis of total disease costs in patients with arterial hypertension: the results of the open, multi-centre observational programme "PRORYV"

Tarlovskaya E. I., Mal'chikova S. V.

Aim. To compare total disease costs by the treatment regimen and blood pressure (BP) control levels among patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. Pharmacoeconomic analyses of total disease costs were performed for two treatment regimens and 4115 patients participating in the open, multi-centre observational programme "PRORYV": a retrospective cost analysis for the 12 pre-inclusion weeks and a prospective cost analysis for the 12 weeks of the programme participation.

Results. The treatment with a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine (Prestance) was more expensive for the patients than the pre-inclusion treatment (955,15±849,96 vs. 566,78±432,70 RUB per person per month). However, total direct costs for the Prestance-treated patients were 2,6 times lower (3164,07 vs. 8245,33 RUB per person for 12 weeks). Total treatment costs were also lower: 3463,47 vs. 14226,03 RUB per person for 12 weeks, respectively. Switching to a more effective treatment regimen (Prestance) modifies the distribution of the therapy costs, due to decreased incidence and duration of hospitalisation episodes and reduced number of medical visits and ambulance calls.

Conclusion. The reduction in the AH treatment costs and modification of their distribution provides an opportunity for a wider use of more effective medications. Switching one patient from ineffective treatment to Prestance covers the costs of additional treatment of 310% patients (n=12757) for 12 weeks.

Russ J Cardiol 2012; 6 (98): 78-83

Key words: total disease costs, arterial hypertension.

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia.

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия медицинских наук, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Департамент здравоохранения г. Москвы, Департамент здравоохранения Московской области, Национальное общество кардиоваскулярная профилактика и реабилитация, Российское кардиологическое общество, Национальное общество доказательной фармакотерапии

Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
«НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»,
посвященная 25-летию создания Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации
16–17 мая 2013 г, г. Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», посвященной 25-летию создания Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации совместно с заседанием Профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине, которая состоится 16–17 мая 2013 г в здании ГНИЦ профилактической медицины по адресу: г. Москва, Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка»

Адрес Оргкомитета:
101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10,
(ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России),
http://www.gnicpm.ru

Тезисы принимаются на электронный адрес:
tesisi-ncd@gnicpm.ru **до 15 марта 2013 г.**

Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются

Ответственный секретарь – Метельская Виктория Алексеевна, тел. (495) 628–94–17; 625–02–50, vmetelskaya@gnicpm.ru

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА КАК ОРГАН-МИШЕНЬ. ЧАСТЬ III*

Потешкина Н. Г.

Статья посвящена проблеме оценки влияния потребления соли на сердечно-сосудистую систему в клинической практике. Рассмотрены терапевтические возможности регрессии структурных сердечно-сосудистых изменений при снижении потребления поваренной соли. Установлено, что повседневное использование обычных, а тем более повышенных объемов соли приводит к комплексному нарушению макро- и микроархитектуры всех компонентов сердечно-сосудистой системы (камер сердца, сосудов артериального и венозного русла, сосудов микроциркуляции) у лиц как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением. Эти влияния опосредуются как гемодинамическим, так и негемодинамическим путем и проявляются даже в отсутствии повышенного артериального давления. Показано, что уменьшение потребления соли приводит к регрессии измененной архитектоники сердца и сосудов.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 84-90

Ключевые слова: артериальная гипертензия, потребление соли, сердечно-сосудистая система, орган-мишень.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России), кафедра общей терапии ФУВ, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. – д. м.н., профессор, заведующая кафедрой.

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

АГ – артериальная гипертензия, ВСОЖ – внутрисосудистый объем жидкости, ГЛП – гипертрофия левого предсердия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГПЖ – гипертрофия и правого желудочка, КДРЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОС – общая смертность, ОТСЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СТСЛЖ – средняя толщина стенки левого желудочка, СС – сердечно-сосудистые, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССС – сердечно-сосудистую система, ЦВД – центральное венозное давление.

Рукопись получена 02.10.2012
Принята к публикации 06.11.2012

Последние десятилетия во всем мире активно развивается система научного обоснования ведения здорового образа жизни среди населения территорий, регионов, определенных социально-экономических групп, с учетом их половых, этнических, образовательных и иных особенностей. В США на период 2010–2020 гг разработана и вводится новая концепция «идеального кардиоваскулярного здоровья» (ideal cardiovascular health) [1]. Регулирование потребления соли включено во все критически важные компоненты идеального кардиоваскулярного здоровья [1, 2]. Исследования о влиянии режима потребления соли на состояние органов-мишеней так их как сердце, головной мозг, почки изучались давно. Детальность исследований во многом связана с внедрением тех или иных современных технологичных методов изучения конкретных органов и систем [12].

Наши предшествующие работы по этой теме затрагивали вопросы потребления соли, риски развития артериальной гипертензии (АГ), других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, а так же обоснования рекомендаций по потреблению соли у различных групп населения. Цель настоящей статьи – анализ доступных научных данных по клинической оценке поражения органов-мишеней при избыточном потреблении соли как в зависимости, так и вне зависимости от уровня АД.

Однако прежде чем обсуждать вопрос о влиянии потребления соли на ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), справедливо отметить, что АГ вносит существенный вклад в процессе ремоделирования сердца и сосудов. Существенные особенности изменений в строении и функционировании сердца при АГ объединены единым термином «гипертоническое сердце» [13], включающее в себя изменения массы миокарда, размеров полостей и конфигурации сердца, как единого органа, так и влияние этих изменений на кардиальные и некардиальные события и смертность [3, 12].

Отмечено, что при росте массы левого желудочка (ЛЖ) с 75 до 150 г/м^2 риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых (СС) осложнений увеличивается в 5,1 раза – с 0,85 до 4,34 на 100 пациентов/год ($p<0,0001$), а смертность в 4,4 раза – с 0,19 до 0,83 ($p<0,0001$) [4]. При этом концентрическая геометрия вызывает большее число СС осложнений, чем эксцентрическая (3,53 против 2,06 ($p<0,01$)). Несмотря на более выраженную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) у мужчин, в отличие от женщин (116,2±31 г/м^2 против 99,5±25 г/м^2 ($p<0,01$)), рост массы ЛЖ более опасен для женщин. На каждые 25 г/м^2 у женщин и 31 г/м^2 у мужчин риск развития СС осложнений увеличивается на 1,49 и 1,22, соответственно ($p<0,02$) [4].

В целом ГЛЖ встречается в 24,1% случаев у больных неосложненной АГ [4], у лиц с пограничной АГ в 12% случаев и от 15% [23] до 20% [5] при неосложненной АГ. Кроме этого, у 22% пациентов определя-

* Продолжение публикации цикла статей:

1. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть I. Российский кардиологический журнал 2011; 3 (89):87–95. http://www.roscardio.ru/ru/archive-rjc/item/46-rkj-3–81–2011.html
2. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91):93–102. http://www.roscardio.ru/ru/archive-rjc/item/48-rkj-5–91–2011.html

ется относительное утолщение стенок ЛЖ без гипертрофии [23], а также эксцентрическая форма гипертрофии [6]. У больных АГ, имеющих более высокие цифры АД (175/98 мм рт.ст.) ГЛЖ встречается в 54,1% случаев [7]. ГЛЖ вызывается как гемодинамическими, так и негемодинамическими факторами [6, 8-10, 12]. При АГ одновременно с ГЛЖ развивается и гипертрофия правого желудочка (ГПЖ), несмотря на отсутствие значимых гемодинамических факторов [9, 13]. Развитие ГПЖ связывают с процессами накопления коллагена (фиброзирования) при формировании гипертонического сердца вне зависимости от гемодинамических факторов [13]. Гипертрофия левого предсердия (ГЛП) при АГ рассматривается как единый процесс, сопряженный с ГЛЖ [10].

Относительно влияния антигипертензивной терапии на регресс гипертрофии миокарда в настоящее время складывается двойственное мнение. С одной стороны установлено, что ГЛЖ является независимым предиктором кардиальных и некардиальных событий и смертности [12], а ее уменьшение носит протективное значение [3]. При АГ снижение исходно имеющейся ГЛЖ приводит к снижению общей смертности (ОС) на 28%, СС смертности на 38%, смертности от инфаркта миокарда (ИМ) на 15%, а от инсульта на 22% в периоде наблюдения 4,6 лет [3]. При этом важно отметить, что большое значение имеет не только снижение массы миокарда, но и исходно наличие или отсутствие ГЛЖ как таковой [3, 27]. У пациентов с исходной ГЛЖ ОС была выше на 66%, СС смертность на 64%, смертность от ИМ на 52%, а от инсульта на 28%, чем при отсутствии ГЛЖ [3]. При этом локальные гипертрофические процессы в миокарде не полностью регрессируют даже при адекватном устранении гемодинамического фактора, т.е. при должном контроле АД [11], а риск развития СС осложнений у адекватно леченных больных АГ остается более высоким, чем у здоровых лиц [6, 10].

С другой стороны, при очевидных успехах в отношении снижения смертности при успешном контроле АД [11], в настоящее время не удается надежно уменьшить такие проявления поражения органов-мишеней при АГ, как нарушенная кардиальная анатомия [11], сердечная (как систолической, так и диастолической природы) и почечная недостаточность [10]. Все это говорит о том, что не только гемодинамические аспекты влияют на развитие и регресс изменений, свойственных гипертоническому сердцу [2].

Принимая во внимание тот факт, что потребление соли коррелирует с уровнем АД, стоит ожидать выявление связи между повреждениями органов-мишеней, в частности сердца, и потреблением соли [12].

Экспериментальные данные указывают на то, что Na^+ является одним из критических кофакторов развития гипертрофии миокарда [13], особенно при избытке минералокортикоидов, и оказывает влияние, как при наличии, так и при отсутствии повышенного АД. При этом гипертрофия миокарда, вызванная повышенным потреблением соли, может быть уменьшена большим потреблением солей K^+ [8]. ГЛЖ, как проявление универсальных механизмов ремоделирования миокарда, развивается так же вследствие прямой активации солями Na^+ тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [12–14] и симпатической нервной системы как у соль-чувствительных, так и у соль-резистентных пациентов [12]. При избытке Na^+ в межуточной ткани увеличивается Na^+/H^+ мембранный обмен, что уменьшает Na^+ трансмембранный градиент и усиливает Na^+/Ca^{++} обмен с последующей перегрузкой кардиомиоцита ионами Ca^{++} [15]. Рост внутриклеточной концентрации Na^+ приводит к активизации генов, регулирующих клеточный рост [9].

Особенно важно эти данные звучат на фоне широко обсуждаемых свойств тканевой РААС, выступающей и как тканевая гормональная субстанция, и как внутриклеточный (интракринный) медиатор образующийся и действующий во внутриклеточном пространстве самых различных тканей организма, включая сердце и сосуды [16]. Ангиотензин, как эндокринный фактор, попадает из системной циркуляции в межуточное пространство и действует на клеточные структуры извне. Либо, предшественники ангиотензина, такие как проренин или ренин, проникают в клетку, в клетке трансформируются до ангиотензина и действуют как интракринный компонент РАСС. Интракринная РААС самостоятельно вызывает развитие кардиальной или сосудистой патологии. Предполагается, что интракринная РААС выполняет в клетке три главных действия: действует как внутриклеточный регулятор, формирует определенную клеточную память и опосредует сигналинговые (связные) функции клетки [16]. В частности, ангиотензин, посредством реализации сигналинговых функций, стимулирует процессы так называемой патологической малоадаптивной формы гипертрофии миокарда, приводящей, в свою очередь, к аритмогенности и трансформации в сердечную недостаточность [15].

Признано, что рецепторы другого компонента РААС, альдостерона, содержатся как в эпителиальных, так и в неэпителиальных (мозг, сердце, кровяные сосуды) структурах тканей, стимуляция которых вызывает оксидативный стресс, с последующим развитием воспалительной реакции, фиброза и структурных изменений миокарда [17]. Кроме того, альдостерон усиливает провоспалительный эффект ангиотензина II. Интересно, что провоспалительный эффект и альдостерона и ангиотензина II усиливается NaCl в такой степени, что при отсутствии соли негативные эффекты названных гормонов не проявляются [17, 28]. Этот тезис подтверждается и данными больших эпидемиологических исследований, согласно которым при

низком потреблении соли, влияние повышенных уровней компонентов РААС на структурное построение ССС не проявляется [18]. В соответствии с данными INTERSALT, при ежедневном потреблении соли на уровне 60–70 ммоль/сут Na^+ (3,51–4,09 г/сут NaCl) и выше начинают проявляться неблагоприятные эффекты как собственно соли, так и РААС [18, 19, 28].

Поэтому неудивительно, что гипертрофические процессы, затрагивающие только кардиомиоцит с его структурным ремоделированием, дополняются другими коморбидными изменениями, такими как вентрикулярный и периваскулярный фиброз экстрацелюллярного матрикса, приводящий к скрытым нарушениям коронарного кровообращения, эндотелиальной дисфункции, тромбозу и ускоренному апоптозу кардиомиоцитов [2, 10, 13, 15]. По мнению Frohlich E. D., [13] и других авторов [2, 11], именно эти компоненты прямо влияют на риск развития СС осложнений и не могут быть устранены даже при должном уровне исключительно медикаментозного контроля АД.

Избыток потребления соли непосредственно приводит к увеличению фиброгенного цитокина TGF-β_1 в интерстициальном матриксе интрамиокардиальной ткани, что также обеспечивает развитие интерстициального и периваскулярного фиброза [10, 20]. Миокардиальный интерстициальный фиброз, увеличивающий жесткость миокарда, а также периваскулярный фиброз интрамиокардиальных артерий каждый в отдельности и совместно снижают коронарный резерв у больных АГ [13, 20]. Интересно, что развитие фиброза прямо коррелирует с изменением как коронарного резерва, так и почечной микроциркуляции [13, 20]. Установленные экспериментальные и статистические данные по негативному взаимовлиянию NaCl с эндокринными и интракринными компонентами РААС на структурные изменения ССС находят подтверждение в клинических исследованиях. В последней работе Jin Y. [25] установлено, что влияние Na^+ и компонентов РААС имеют общее следствие – гипертрофические процессы в миокарде, но разные точки приложения в сердце с точки зрения влияния на гипертрофические процессы.

Первые объективные исследования сердца при АГ подразумевали изучение его размеров на рентгенограммах и изменений характеристик волн ЭКГ. В частности еще 50-е годы XX века в работе Corcoran A. C. выявлено, что исходно увеличенные размеры сердца снижались при снижении потребления соли (уменьшение размеров сердца, коррекция АД) [21].

В конце 80-х годах XX века Schmieder R. E. с соавт. изучили вопросы структурной адаптации ЛЖ при АГ [22]. При исследовании 37 лиц среднего возраста 48,2 лет, с нелеченой АГ I и II стадии установлена корреляция слабой силы между суточным Na^+-урезом и массой ЛЖ ($r=0,37$, $p<0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,38$, $p<0,05$), толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,64$, $p<0,001$). При исключении из расчета лиц с изолированной септальной ГЛЖ, корреляция по толщине межжелудочковой перегородки выросла с $r=0,38$ до $r=0,78$ ($p<0,001$). Величина суточной экскреции Na^+ являлась наиболее сильным регрессионным коэффициентом для толщины стенки ЛЖ $\beta=0,495$ ($p<0,02$) и для относительной толщины стенки ЛЖ $\beta=0,379$ ($p<0,05$). Авторы считали, что гипертрофические процессы в миокарде связаны как с гемодинамическим влиянием избытка потребления соли, так и с негемодинамическими ее влияниями [22].

В составе исследования The Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Liebson P. R. с соавт. у 844 больных умеренной АГ выявили, что на степень развития ГЛЖ повышенное потребление соли влияет так же, как и уровни повышенного систолического АД [23]. Kupari M. с соавт. исследовали влияние потребления соли на массу ЛЖ у 93 человек (42 мужчин и 51 женщина) в возрасте 36–37 лет в Финляндии [24]. Установлена достоверная связь между потреблением NaCl и САД ($p<0,001$). Отмечено что при САД более 121,0 мм рт.ст. положительная взаимосвязь была средней силы ($r=0,61$, $p<0,001$), а при САД менее 121,0 мм рт.ст. корреляция отсутствовала ($r=0,06$, $p<0,71$). При разделении пациентов на четыре группы: две группы с высоким потреблением соли (Na^+>148 ммоль/сут и САД>121,0 мм рт.ст.; Na^+>148 ммоль/сут и САД<121,0 мм рт.ст.) и две группы с низким потреблением соли (Na^+<148 ммоль/сут и САД<121,0 мм рт.ст.; Na^+<148 ммоль/сут и САД>121,0 мм рт.ст.) получили, что у пациентов первой группы масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) составила 186±42 г ($p\leq0,004$) и была достоверно выше по сравнению с лицами второй, третьей и четвертой групп (165±29 г, 161±20 г, 153±18 г, соответственно) [24]. Согласно выводам авторов на массу миокарда влияет как повышенное АД, так и обязательно сопутствующее высокое потребление соли.

Другое исследование, выполненное Jin Y. с соавт. в Бельгии включало 317 нелеченых лиц (143 женщины и 174 мужчины) в возрасте 48,2 года, из которых 21,1% имели АГ, что близко к распространенности АГ среди всей популяции [25]. Установлено, что при четырех уровнях Na^+-уреза – низком 97,1±29,4 ммоль/сут (5,68 г/сут NaCl), умеренно низком 146,3±26,8 ммоль/сут (8,56 г/сут NaCl), умеренно высоком 181,5±31,3 ммоль/сут (10,61 г/сут NaCl) и высоком 259,2±54,9,4 ммоль/сут (15,16 г/сут NaCl), уровни САД/ДАД в названных группах были относительно невысокими 124,9/73,3 мм рт.ст., 128,8/76,8 мм рт.ст., 124,4/75,6 мм рт.ст., 130,9/77,9 мм рт.ст., соответственно. По мере роста потребления соли ММЛЖ увеличилась от 159,8±459, 159,1±4,2, 173,0 ±5,4 до 182,7±5,3 г ($p<0,001$), соответственно. Кроме этого, увеличился индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) с 87,4±16,3, 85,7±16,7, 93,0±21,1 до 93,9±19,8 г/м^2 ($p\leq0,011$), средняя толщина стенки

ЛЖ (СТСЛЖ) с 8,83±1,21 мм, 8,97±1,34 мм, 9,47±1,58 мм до 9,50±1,52 мм (p≤0,003) и относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) от 0,35±0,05, 0,36±0,07, 0,38±0,07 до 0,37±0,07 (p=0,05), соответственно. Выявлена слабая положительная, но высоко достоверная корреляция между ИММЛЖ (r=0,19, p=0,001) и толщиной СТСЛЖ (r=0,16, p=0,005) с уровнем потребления соли. Корреляции между конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДРЛЖ) и уровнем потребления соли не найдено (r=0,03, p=0,6). При проведении многофакторного анализа (пол, возраст, рост, САД) установлено, что каждое увеличение потребления Na^+ на 70 ммоль/сут приводит к увеличению ММЛЖ на 3,56 г (p=0,038) и ИММЛЖ на 2,39 г/м^2 (p=0,007).

При том, что ИММЛЖ независимо увеличивается как при росте экскреции Na^+ на 2,48 г/м^2 (p=0,005), так и при росте экскреции альдостерона на 2,63 г/м^2 (p=0,004), влияние этих двух составляющих на сердце реализуется разными путями. Высокая экскреция Na^+ сочетается с ростом СТСЛЖ на 0,126 мм (p=0,054) и отсутствием влияния на КДРЛЖ (+0,12 мм, p=0,64). Увеличение же экскреции альдостерона приводит к росту КДРЛЖ (+0,54 мм, p=0,017), но отсутствием изменения СТСЛЖ (+ 0,070 мм, p=0,28) [25]. Эти данные позволяют судить о том, что солевая нагрузка, видимо, напрямую влияет на гипертрофические процессы в миокарде, тогда как активация РААС опосредует свое «гипертрофическое» действие через рост преднагрузки сердца.

На основании собранной информации была проведена оценка возможности терапевтического воздействия снижения потребления соли на гипертрофию миокарда [12, 27].

Так, в 4-х летнем исследовании TOMHS, у 844 больных умеренной АГ при сравнении групп получавших и не получавших антигипертензивную терапию, Liebson P. R. с соавт. выявили, что степень уменьшения ГЛЖ при изменении образа жизни, включая снижение потребления соли, была практически одинакова (p=0,65) [26]. Было показано, что у больных АГ, получавших антигипертензивную терапию в течение 48 месяцев наблюдения масса ЛЖ снизилась на 26,1 г, тогда как у пациентов изменивших только стиль жизни на 27 г (p=0,65). Интересно, что начальные изменения наблюдались уже после 3-х месяцев исследования (масса ЛЖ = – 21,3 г и – 23,9 г в группах, соответственно, p=0,62). САД/ДАД уменьшилось в группе, получавшей медикаментозное лечение на –12,3/-15,9 мм рт.ст., а Na^+-урез на 10,1 ммоль/8ч (0,59 г/8ч NaCl), что соответствует 30,3 ммоль/сут Na^+ (1,77 г/сут NaCl). В группе, не получавшей медикаментозной терапии, САД снизилось на –8,6/-9,1 мм рт.ст., а Na^+-урез на 10,6 ммоль/8ч (0,62 г/8ч NaCl), что соответствует 31,8 ммоль/сут Na^+ (1,86 г/сут NaCl) [26].

При наличии исходной ГЛЖ (n=699), в группе пациентов получавших медикаментозную терапию и в группе больных изменивших только стиль жизни регрессия массы миокарда была одинакова (на 69,9 г/м^2 и 72,7 г/м^2, соответственно, p=0,85). При отсутствии ГЛЖ (n=120) регресс массы ЛЖ составил 18,9 г/м^2 и 18,4 г/м^2 соответственно, (p=0,85) [26]. Показано, что при наличии исходной ГЛЖ степень снижения массы миокарда в три раза более выражена, чем при ее отсутствии. Проведя многофакторный анализ Liebson P. R. с соавт. установили, что по прошествии 48 месяцев, снижение экскреции Na^+ на 25 ммоль/8ч (1,46 г/8ч NaCl) является более значимым фактором, определяющим снижение массы ЛЖ, чем снижение САД на –10,0 мм рт.ст. Коэффициент β составил 3,7 (p=0,007) и 3,1 (p=0,01), соответственно [23].

Авторы считают, что снижение потребления соли и контроль веса в условиях умеренной, неосложненной АГ (до САД <150 мм рт.ст.) почти так же эффективны, как и медикаментозная терапия АГ [23]. Интересно, что среди различных пяти групп препаратов, диуретики (chlorthalidone), по сути обеспечивающие дополнительный Na^+-урез, наиболее сильно способствует снижению массы ЛЖ [23]. Эти данные корреспондируются с данными Adrogue H. J. с соавт. [29] о механизмах влияния диуретиков на ремоделирование сосудов.

С другой стороны, проведенный Schmieder R. E. с соавт. [11] мета-анализ 39 клинических исследований с оценкой 84 различных лечебных режимов (71 – лекарственные и 13 плацебо (немедикаментозное лечение АГ)) показал, что достоверно более выраженное снижение АД достигнуто при медикаментозном контроле, чем при плацебо режимах (11,6/13,9 мм рт.ст. против 5,2/5,3 мм рт.ст., p<0,001). В группах, получавших медикаментозную терапию, достоверно снизился только индекс массы ЛЖ (8,7 г/м^2 против 2,0 г/м^2, p=0,03), тогда как иные показатели гипертрофических изменений миокарда (толщина задней и септальной стенок ЛЖ) достоверно не изменились.

Интересны результаты работы Jula A. M. с соавт. [27]. Обследовали 38 больных, средний возраст 44 года с нелеченой, неосложненной умеренной АГ (149,3/97,6 мм рт.ст.) с исходным потреблением соли на уровне 195 ммоль/сут Na^+. Схожие характеристики были в контрольной группе (n=38), в которой солевой режим не изменялся. В исследуемой группе потребление соли снизили до 94 (p<0,01) и 109 (p<0,01) ммоль/сут Na^+ на 6-й и 12-й месяц, что привело к снижению САД на 14,6/15,5 мм рт.ст. (p<0,001/p<0,001) и ДАД на 9,6/8,8 мм рт.ст. (p<0,001/p<0,001), к 6-му и 12-му месяцу соответственно. Авторы выявили снижение ГЛЖ по показателю массы ЛЖ на 5,4% (p<0,01), а по показателю ИММЛЖ на 4,7% (p<0,01) через 12 месяцев после начала исследования (на рубеже 6 месяцев изменения были недостоверными) [27]. Данные изменения произошли в группе снизившей потре-

бление соли при отсутствии изменений в контрольной группе. Отмечено, что более выраженный регресс ГЛЖ наблюдался у пациентов с исходно большей ГЛЖ. Если исходная масса ЛЖ у мужчин была выше 133 г/м^2, а у женщин 107 г/м^2, то снижение по показателю индекса масса ЛЖ составило 8,7% ($p<0,01$) и 7,1% ($p<0,01$), соответственно [27].

Таким образом, установлено, что потребление соли является строгим, АД-независимым предиктором регулирования массы ЛЖ [12, 15, 26]. По мнению Frohlich E. D. [10], регулирование гипертрофических процессов в миокарде является следствием не только адекватного медикаментозного гемодинамического контроля АД. Достигнутые этим путем успехи в снижении смертности от мозговых и кардиальных катастроф не должны заменять собой иных, не менее важных аспектов лечения АГ. К таким аспектам относят контроль процесса малоадаптивной гипертрофии [15] в составе медленно развивающихся фиброзных процессов в интерстиции и периваскулярных областях миокарда, ускоренного апоптоза [10, 15], напрямую активируемые тканевой РААС под воздействием избытка солей Na^+ [12–14].

Кровообращение, осуществляемое посредством транзита крови по аорте и крупным артериальным и венозным сосудам, существенно изменяется при переизбытке потребления соли. Значимым является вопрос увеличивающейся жесткости аорто-артериального русла, приводящей к нарушению пульсирующего артериального кровотока и систолической гипертензии, особенно в возрасте старше 50 лет, а так же измененного венозного возврата [28].

У больных АГ определяется повышенная жесткость всей артериальной системы, что проявляется снижением ее вместимости для внутрисосудистого объема жидкости (ВСОЖ). Установлено, что в ответ на одинаковое увеличение преднагрузки (посредством кратковременного увеличения ВСОЖ) у больных АГ сердечный выброс увеличивается в 1,5 раза больше, чем у лиц с нормальным АД. Показатель эффективной сосудистой податливости, отражающей способность увеличить ВСОЖ без увеличения центрального венозного давления (ЦВД), ВСОЖ/ ЦВД (мл/мм рт.ст.) у больных АГ составляет 118±6, против 148±6 ($p<0,001$) у лиц с нормальным АД [28]. При АГ наблюдается снижение потенциальных резервных способностей ССС к восприятию увеличивающейся водно-солевой нагрузки при неконтролируемом применении соли. Через систему кардиопульмональных рецепторов стимулируется симпатическая система и формируется гипердинамический тип кровообращения. У здоровых лиц снижается выброс ренина юкстагломеруллярным аппаратом почек [2]. При АГ процессы, приводящие к формированию жесткости сосудистой стенки, затрагивают места расположения рецепторов высокого давления кардиопульмональной, каротидной области и сигналы по снижению продукции ренина не генерируются или генерируются ошибочно, а сам процесс его продукции начинает контролироваться иными сигналами, сформированными на базе региональных потребностей тканей [28].

Собственные причины увеличения жесткости аорто-артериального звена ССС лежат в гипертрофии клеточных элементов, изменения их функциональных свойств и разрастания экстрацелюллярного матрикса сосудистой стенки, увеличения содержания коллагена, а также увеличение точек контакта между гладкомышечными клетками и фиброзными волокнами. Эти процессы напрямую зависимы от Na^+, носят обратимый характер при снижении потребления соли и/или назначении диуретиков [29], блокаде РААС, а также независимы от уровня АД [28].

Впервые увеличение жесткости аорто-артериального звена выявил Avolio A. P. с соавт. в 1985 г при исследовании в КНР лиц с различным потреблением соли и низким уровнем холестерина [30]. Сравнили сельское население Шанхая, где преваленс АГ составил 4,9%, потребление Na^+ 132 ммоль/сут (7,72 г/сут NaCl) и городское население Пекина, где соответствующие показатели были 15,6%, 230 ммоль/сут Na^+ (13,45 г/сут NaCl). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была значительно ниже на аорте, плече и бедре у лиц с низким потреблением соли. Сравнения двух групп показало, что при сопоставимом возрасте и уровне АД растяжимость аорты была достоверно выше в группе с низким потреблением соли. Авторы заключают, что соль является независимым фактором, влияющим опосредованно на рост артериального тонуса и прямо на увеличение жесткости сосудистой стенки [30].

В другой работе этот же автор наблюдал в Австралии 57 здоровых лиц с разными солевыми режимами в течение 28,4±2,5 месяцев. Низкосолевая диета обеспечивала потребление соли в пределах 68, 41, 22 ммоль/сут Na^+, соответственно, возрастным группам (до 19 лет, 29–44 и 45–66 лет). При обычном питании потребление соли составило в пределах 130–200 ммоль/сут Na^+. Было установлено, что при потреблении Na^+ ниже 44 ммоль/сут (2,57 г/сут NaCl) можно существенно снизить жесткость артериальной стенки и этот эффект будет влиять на уровень АД [31]. Вместе с тем жесткость стенки снижается и тогда, когда влияние низкосолевой диеты практически не отражается на уровне АД. В возрасте до 19 лет различия в СРПВ практически не наблюдались. У пациентов, в возрасте 29–44 лет, получавших низкосолевую диету СРПВ была ниже на аорте на 21,8% ($p<0,001$), на плече на 10,7% ($p<0,05$) и на бедре на 13,3% ($p<0,05$) в отличие от контрольной группы. В возрасте 45–66 лет наблюдалась схожая картина, СРПВ на аорте была на 22,7% ($p<0,05$) и на бедре на 22,3% ($p<0,05$) ниже среди пациентов получавших низкосолевую диету [31].

Последние десятилетия степень эндотелиальной дисфункции рассматривают как «барометр» кардиоваскулярного здоровья и используется как руководство по выбору терапевтических стратегий [32]. Избыток потребления NaCl приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к нарушению NO-опосредованной дилатации крупных артерий. Эти данные выявлены в исследовании Dickinson K. M. с соавт. [33]. Обследовав 29 лиц с повышенной массой тела без высокого АД (116/73 мм рт.ст.) исследователи определили, что NO-опосредованная дилатация брахиальной артерии была высокодостоверно лучше (p=0,001) при применении в течение двух 2-х недельных циклов низкосолевой диеты (50 ммоль/сут Na^+) в сравнении с обычной американской диетой (150 ммоль/сут Na^+). Эти эффекты проявлялись независимо от уровня АД и характеристикам движения крови по аорте и крупным артериям. Вместе с тем, даже на таких низких цифрах АД удавалось добиться более низкого САД при низкосолевой диете, чем при обычной диете (112 против 117 мм рт.ст., p=0,002) [33].

В исследовании Gates P. E. с соавт. [34] установлено, что у нелеченых больных с систолической АГ в возрасте 64±2 лет снижение потребления Na^+ на 60% (с 135±18 ммоль/сут Na^+ до 52±4 ммоль/сут Na^+) через 1 и 2 недели привело к снижению САД/ДАД с 148/84 мм рт.ст. на 5/3 мм рт.ст. (p<0,05) и 12/6 мм рт.ст. (p<0,001), соответственно. За период наблюдения увеличивалась эластичность каротидной артерии на 27% (p<0,05) и 46% (p<0,001), а каротидное пульсовое давление снизилось на 10 мм рт.ст. с 50±6 до 40±6 мм рт.ст. (p<0,05) [34]. Авторы связывают это со снижением активности РААС и симпатической нервной системы, а также снижением оксидативного стресса, увеличением продукции NO и поддерживают мнение, что улучшение эластичности крупных артерий является одним из ключей целевой антигипертензивной терапии, в том числе у пожилых лиц.

Изменениям так же подвержена и система микроциркуляции. В малых артериях изменения затрагивают не только гладкомышечный компонент, описанный в соответствии с теорией Blaustein [28, 29]. Избыточное присутствие ионов Na^+ в межуточной жидкости приводит к перегрузке и недостаточности Na^+/K^+ обмена, с последующей гипополяризацией клеточной мембраны, компенсаторному усилению механизма Na^+/Ca^{++} обмена, с перегрузкой ионами Ca^{++} цитоплазмы гладкомышечных клеток [29]. Вместе с тем, структурным изменениям подвержены и эндотелиальные и медиальные части сосудистой стенки. Повышение содержания Na^+ во внеклеточной жидкости, даже при сохранении ее изоосмолярности, вызывает увеличение жесткости эндотелия [28] и снижает продукцию эндотелием природного вазодилататора – оксида азота [33], в том числе и путем увеличения продукции его эндогенного ингибитора диметил L-аргинина [29, 33, 35].

Нарушение продукции NO происходит уже при уровне потребления 250 ммоль/сут Na^+ [33]. Наследуемый и/или приобретенный (возраст, воспалительный процесс в стенке артерий) дефект продукции NO позволяет не препятствовать действию тканевого фактора роста (TGF-β_1) [35, 36], снижается чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к NO [33]. Избыток соли, приводя даже к незначительному росту АД и тканевого кровотока, активирует «стрижущие силы» кровотока вызывая тем самым растяжение эндотелия, который как биосенсор через сигнальные механизмы увеличивает продукцию TGF-β_1 [35]. В свою очередь TGF-β_1 гипертрофирует гладкие мышцы сосудов, увеличивает продукцию первичных коллагеновых волокон и усиливает их взаимодействие с гладкомышечными клетками, глюкозамингликанами и другими коллагеновыми волокнами, формируя перекрестные связи, что и приводит к росту жесткости малых артерий. Увеличение адгезии молекул фибронектина и $\alpha_5\beta_1$ интегрина, участвующих в описанном выше процессе, напрямую стимулируется Na^+ и, более того, не прекращается при блокаде ангиотензина II и альдостерона [28, 35]. Кроме этого, TGF-β_1 ингибирует активность металлопротеиназ, вызывающих разрушение коллагеновых волокон [35]. Присутствующий персистирующий оксидативный стресс и воспалительный процесс способствует формированию фиброза [28]. Интересно, что по мнению Adrogue H. J. с соавт. [29], антигипертензивный эффект малых доз диуретиков связан не со снижением объема циркулирующей крови как таковым, а со снижением резистивности малых артерий вследствие нормализации ионных компонентов в сосудистой стенке, происходящих, в свою очередь, вследствие дополнительного медикаментозного Na^+-уреза.

Стоит отметить, что у человека сосудистая стенка в 1000 раз более насыщена ангиотензинном II, чем системная циркуляция и, в связи с этим, любые стимулирующие факторы, а NaCl к ним относится, вызывают целую серию каскадных реакций, многие из которых блокируются ингибиторами и/или блокаторами РААС [28].

Таким образом, система микро- и макроциркуляции всех органов и тканей изменяется при АГ однонаправлено в сторону повышения сосудистой жесткости и во многом это происходит вследствие прямого стимулирующего влияния соли на целый ряд реакций сосудистого ремоделирования (таких как продукция TGF-β_1, нарушенный синтез NO, оксидативный стресс, провоцирующий неспецифические воспалительные реакции). Клинические и субклинические проявления поражения того или иного органа определяются особенностями его микро- и макроархитектуры и происходят как по гемодинамическим, так и по негемодинамическим причинам.

Заключение

1. Уровень потребления соли постоянно и существенно влияет на структуру и функционирование сердечно-сосудистой системы.

2. Снижение потребления соли приводит к снижению оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, уменьшает и вызывает обратимость пролиферативных изменений межуточной ткани в стенках крупных, средних и мелких сосудов, системе микроциркуляции.

3. Уменьшение потребления соли влияет на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы как гемодинамическим, так и негемодинамическим путем, что приводит к снижению гипертрофии камер сердца, увеличению эластических свойств сосудов.

4. Для формирования позитивного гемодинамического ответа на уменьшение потребления соли требуется до 2-х недель, тогда как для регрессии поражений органов-мишеней требуется более длительное время.

Литература

1. Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. AHA Special Report. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. Circulation. 2010; 121:586–613.
2. Appel L.J., Frohlich E.D. et al. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. Circulation. 2011; 123:1138–43.
3. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E., et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 17:2350–6.
4. Schillaci G., Verdecchia P. Porcellati C. et al. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. Hypertension. 2000; 35:580–6.
5. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. J Am Coll Cardiol, 1986; 7:639–50.
6. Mancia G., Carugo S., Grassi G.et al. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Without and With Blood Pressure Control. Data From the PAMELA Population. Hypertension. 2002; 39:744–9.
7. Dahl f B., Devereux R.B.; Julius S.; et al.; for the LIFE Study Group. Hypertension. 1998; 32:989–97.
8. Burnier M., Phan O., Wang Q. High salt intake: a cause of blood pressure-independent left ventricular hypertrophy? Nephrol. Dial. Transplant., September 1, 2007; 22 (9):2426–9.
9. Schmieder R.E. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. Nephrol. Dial. Transplant., December 1, 2005; 20 (12): 2610–2.
10. Frohlich E.D. Left ventricular hypertrophy: a "factor of risk". J Am Coll Cardiol, 2004; 43:2216–8.
11. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Double-blind Studies. JAMA, 1996; May 15, 275 (19):1507–13.
12. Messerli F.H., Schmieder R.E., Weir M.R. Salt: A Perpetrator of Hypertensive Target Organ Disease? Arch Intern Med, November 24, 1997; 157 (21): 2449–52.
13. Frohlich E.D. Risk Mechanisms in Hypertensive Heart Disease. Hypertension. 1999;34:782–9.
14. Takeda Y., Yoneda T., Demura M., et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. Endocrinology 2000; 141:1901–4.
15. Frey N., Katus H.A., Olson E.N., et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? Circulation. 2004; 109:1580–9.
16. Re R.N. Intracellular Renin and the Nature of Intracrine Enzymes. Hypertension. 2003; 42:117–22.
17. Kotchen T.A. Sodium Chloride and Aldosterone: Harbingers of Hypertension-Related Cardiovascular Disease. Hypertension, 2009; September 1, 54 (3):449–50.
18. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. BMJ 1988; 297:319–28.
19. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener Hugh E., et al. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. Physiol. Rev. 2005; 85:679–715.
20. Yu H.C., Burrell L.M., Black M.J. et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. Circulation 1998; 98:2621–8.
21. Corcoran A.C., Taylor R.D., Page I.H. Controlled Observations on the Effect of Low Sodium Dietotherapy in Essential Hypertension. Circulation 1951; 3:1–16.
22. Schmieder R.E., Messerli F.H., Garavaglia G.E., et al. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. Circulation. 1988; 78: 951–6.
23. Liebson P.R., Grandits G., Prineas R., at al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1993; 87:476–86.
24. Kupari M., Koskinen P., Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. Circulation 1994; 89: 1041–50.
25. Jin Y., Kuznetsova T., Maillard M., et al. Independent Relations of Left Ventricular Structure With the 24-Hour Urinary Excretion of Sodium and Aldosterone. Hypertension, September 1, 2009; 54 (3): 489–95.
26. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of Five Antihypertensive Monotherapies and Placebo for Change in Left Ventricular Mass in Patients Receiving Nutritional-Hygienic Therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; February 1, 91 (3): 698–706.
27. Jula M., Karanko H.M. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. Circulation 1994; 89:1023–31.
28. Safar M.E., Temmar M. Kakou A. et al. Sodium Intake and Vascular Stiffness in Hypertension. Hypertension. 2009; 54: 203–9.
29. Adrogue H.J., Madias N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med. 2007; 356:1966–78.
30. 3. Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. Circulation 1985; 71;202–10.
31. Avolio A.P., Clyde K.M., Beard T.C., et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. Arteriosclerosis 1986; 6:166–9.
32. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr., et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003; 42:1149–60.
33. Dickinson K.M, Keogh J.B, Clifton P.M. Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans. Am J Clin Nutr 2009; February 1, 89 (2): 485–90.
34. Gates P.E., Tanaka H., Hiatt W.R., et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. Hypertension 2004; 44:35–41.
35. Sanders P.W. Vascular consequences of dietary salt intake. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, August 1, 297 (2): F237-F243.
36. Sanders P.W. Dietary Salt Intake, Salt Sensitivity, and Cardiovascular Health Hypertension 2009, March 1, 53 (3):442–5.

Salt consumption. Cardiovascular system as a target organ. Part III

Poteshkina N.G.

The review discusses the clinical impact of salt consumption on the cardiovascular system status. The therapeutic potential of reduced salt intake, in order to facilitate regression of cardiovascular disturbances, is also discussed. Daily consumption of standard or increased amounts of salt results in the complex multilevel changes of cardiac chambers, arterial and venous vessels, and microcirculation in individuals with normal and elevated blood pressure (BP). The underlying mechanisms, both hemodynamic and non-hemodynamic, are present even in normotensive people. Reduced salt consumption is associated with the regression of structural cardiovascular disturbances.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 84-90

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

N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Post-diploma Medical Education Faculty, Therapy Department, Moscow, Russia.

РЕСТЕНОЗ И ТРОМБОЗ ВНУТРИ СТЕНТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Березовская Г. А.[1], Ганюков В. И.[2], Карпенко М. А.[1]

В статье рассматриваются различные аспекты развития осложнений после чрескожного коронарного вмешательства – рестеноза и тромбоза внутри стента. Необходимость такой комплексной оценки существующей проблемы продиктована тем, что, несмотря на все усилия, включающие расширение как технических, так и терапевтических возможностей, она остаётся далёкой от окончательного решения.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 91-95

Ключевые слова: рестеноз и тромбоз внутри стента, тромбоциты, апоптоз, фибронектин, лептин, антиагреганты.

[1] ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург; [2] ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», Кемерово, Россия.

Березовская Г. А.* – к. м. н., старший научный сотрудник НИЛ острого коронарного синдрома, Ганюков В. И. – д. м. н., руководитель НИЛ интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Карпенко М. А. – д. м. н., руководитель НИЛ клинической ангиологии.

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

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, РВС – рестеноз внутри стента, ГМК – гладкомышечные клетки, PS – phosphatidylserine, ANV – annexin V, aANVAs – antibody annexin V, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПЭК – прогенеторные эндотелиальные клетки, NO – nitric oxide, eNOS – endothelial NO synthase, oxiLDL – oxidized lipoprotein, АДМА – ассиметричный диметиларгинин, mTOR – mammalian target of rapamycin, ФН – фибронектин, ГМК – гладкомышечные клетки, PI3K – Phosphatidylinositol 3-kinases.

Рукопись получена 13.06.2012
Принята к публикации 06.11.2012

В последние годы, по мере увеличения частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием, всё больше внимания приковано к решению проблем, связанных с тромбозом и рестенозом внутри стентов. Рестеноз внутри стента (РВС) (in-stent restenosis – ISR) – процесс заживления повреждённого сосуда после стентирования выявляют приблизительно у 10–40% пациентов [1]. Тромбоз внутри стента наблюдается примерно в 0,87–2,2% случаев и развивается, как правило, в течение первого года после постановки стента [2, 3].

Основными патогенетическими механизмами развития РВС являются эластическое спадание просвета сосуда, пристеночное тромбообразование и гиперплазия неоинтимы, приводящие к патологическому ремоделированию стенки сосудов. В качестве пускового момента рассматривается механическое повреждение интимы и медии артерий [4], а также гиперчувствительность к материалам стента [5]. Хорошо известно, что травма сосудистой стенки во время вмешательства приводит к развитию местной воспалительной реакции, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и реэндотелизации, а также к синтезу компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, фибронектина, остеопонтина и вибронектина) [6]. Все эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению гиперплазии неоинтимы и хронической вазоконстрикции. По мнению ряда авторов, стентирование предотвращает эластическую отдачу, но не препятствует развитию тромбоза, воспаления и гиперплазии неоинтимы.

Хорошо известно, что утрата части эндотелия при постановке стента делает доступным взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и фактором Виллебранда, расположенными в субэндотелии, что приводит к их активации и агрегации. В результате этого также происходит усиленное образование тромбина, который вызывает не только запуск коагуляционного каскада, развитие воспалительной реакции и пролиферации, но и активацию фибринолитической системы крови и **апоптоз тромбоцитов**.

О том, что тромбоциты способны подвергаться апоптозу, известно около 20 лет. Установлено, что в основе этого явления лежит деполяризация мембран митохондрий ($\Delta\psi m$), усиление влияния проапоптотических (Bax и Bak) и уменьшение влияния антиапоптотических (Bcl-2) белков, активация каспазы-3 и транслокация фосфотидилсерина (PS) с внутренней поверхности мембран тромбоцитов на внешнюю [7]. Тромбин, при этом, является самым мощным индуктором этого процесса, а способность плазмы генерировать данный фермент представляет интерес и с позиции контроля над эффективностью антитромбоцитарных препаратов.

Среди факторов, препятствующих апоптозу тромбоцитов, с уверенностью можно назвать аннексин V (ANV). В ряде экспериментальных работ установлено наличие у данного белка способности предотвращать образование венозных и артериальных тромбов. ANV и высокое содержание в крови антител к этому гликопротеину (aANVAs) напрямую связаны с гиперкоагуляцией и могут рассматриваться в качестве независимых факторов риска развития инфаркта миокарда [8]. Данное явление представляет большой интерес в контексте изучаемой проблемы, так как уже в самом начале апоптоза тромбоцитов, в результате транслокации PS, обладающего мощ-

ным прокоагулянтным и тромбиногенным потенциалом, приводит к гиперкоагуляции и может явиться причиной тромбозов стентов. Однако большинство известных механизмов апоптоза тромбоцитов ускользает от действия большинства антиагрегантов и, возможно, именно это обстоятельство является причиной так называемой резистентности к данным препаратам. Предполагается также, что данный процесс опосредованно оказывает влияние на формирование рестеноза внутри стента.

Известно, что не все тромбоциты в одинаковой мере подвержены апоптозу. Механизмы формирования генерации тромбоцитов, наиболее подверженных апоптозу, попросту ускользают от действия известных антиагрегантов. Речь, прежде всего, идёт о механизмах, приводящих к образованию популяции тромбоцитов, экспрессирующих PS и альфа-гранулярные белки на своей поверхности в процессе их активации, а также внутриклеточные пути сигнализации, регулирующие формирование гетерогенности тромбоцитов при их активации (активация фосфоинозитид-3-киназы и Src-тирозинкиназы). Кроме того, ингибирование тканевой трансглутаминазы, играющей ведущую роль в процессе развития гетерогенности тромбоцитов, приводит к 3–7 кратному снижению образования подобных тромбоцитов в эксперименте [9]. Однако условия, при которых тромбоциты становятся более подвержены апоптозу, остаются до конца не изученными.

Тромбоциты, как известно, являются не только активными участниками тромбообразования, но и источниками большого количества биологически активных веществ: факторов роста (PD-EGF – эпидермального фактора роста тромбоцитов; PDGF A+B – тромбоцитарного фактора роста, TGF-β – трансформирующего фактора роста, IGF-I, II – инсулиноподобного фактора роста, VEGF – фактора роста эндотелия сосудов, ECGF – фактора роста эндотелиальных клеток, bFGF – основного фактора роста фибробластов. EGF – эпидермального фактора роста), адгезивных белков (фибриногена, фибронектина, витронектина, тромбоспондина-1), факторов свёртывания (фактора V, фактора XI, белка S, антитромбина), фибринолитических факторов (плазминогена, ингибитора урокиназы, α-2 антиплазмина), протеаз (тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-4) и антипротеаз (металлопротеиназы-4, α-2 антитрипсина), основных белков (тромбоцитарного фактора-4, β-тромбоглобулина, эндостатинов), мембранных гликопротеинов (CD-40, P-селектина), а также биологически активных молекул, содержащихся в плотных гранулах тромбоцитов (серотонина, гистамина, допамина, АДФ, АТФ, Ca^{2+}, катехоламинов) [10]. Подобная многофункциональность делает эти клетки ключевыми фигурами, как в системе гемостаза, так и в регуляции репаративных процессов. Попыткой преодолеть некоторые нежелательные явления, связанные с активацией тромбоцитов, а также регламентировать их участие в различных патологических состояниях, обусловлено назначение антитромбоцитарных препаратов. Однако в ряде случаев, несмотря на применение данных препаратов, развиваются события, ухудшающие течение как самой ИБС, так и в значительной мере снижающие эффективность различных методов лечения данной патологии, прежде всего – ЧКВ со стентированием.

Установлено также, что появление в крови комплексов тромбоцитов со стромальными клетками-предшественницами, экспрессирующими маркер остеогенной дифференцировки – остеонектин, является независимым и одним из наиболее значимых признаков стенозирующих поражений артерий [11]. По мнению авторов, у таких пациентов большую прогностическую ценность имеет определение количества остеонектин-положительных клеток с CD40-позитивностью, способных связывать тромбоциты.

Повреждение эндотелия сосудов в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция образующегося вновь эндотелия оказывают значительное влияние на формирование рестеноза и тромбоза внутри стента. Современное представление о дисфункции эндотелия включает все аспекты проблемы от сосудистого эндотелия до источника его происхождения – **прогенеторных эндотелиальных клеток (ПЭК)**. В последние годы активно изучается роль этих клеток в патогенезе стенозирующих поражений коронарных артерий (атеросклероза) [12]. По мнению ряда авторов, именно дефицитом эндотелиоцитоподобных, как гемопоэтической, так и негемопоэтической линии, а также нарушением мобилизации и адгезии этих клеток, обусловлена несвоевременная эндотелизация люминальной поверхности интракоронарных стентов, приводящих к развитию поздних тромбозов [13, 14]. Принято считать, что основными источниками этих клеток являются костный мозг и собственно стенки артерий (интима и адвентиция – $CD34^{+}CD31^{-}$, $CD44^{+}CD90^{+}CD105^{+}$) [15, 16]. Но точное происхождение циркулирующих ПЭК остаётся предметом для дебатов [17], а стремление открыть новые маркеры и механизмы их мобилизации и адгезии – стимулом к новым исследованиям.

Не теряет свою актуальность в свете изучаемой проблемы и основной показатель дисфункции эндотелия – **оксид азота (NO)**. Хорошо изучены и не подвергаются сомнению его основные функции вазодилататора и антиагреганта. Последнее обеспечивается активацией фибринолиза, ингибированием адгезии тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию. Кроме того, он препятствует миграции моноцитов в субэндотелиальный слой и трансформации их в макрофаги и пенистые клетки, а также регулирует уровень стресс-белков (HSP72i) [18]. Дефицит NO, как известно, приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, пролиферации ГМК, усилению интерстициального роста и рестриктивных процессов. Однако известно и то, что при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом он образует пероксинитрит, который по своему

повреждающему действию превосходит исходные соединения в несколько раз. В настоящее время доказано наличие обратной корреляционной связи между уровнем NO и липидами (общим холестерином и липопротеидами низкой плотности) [19].

Известно также, что окисленные формы **липопротеидов низкой плотности (oxiLDL)** повышают продукцию супероксидного анион-радикала, образование эндотелина и уровень эндогенного ингибитора eNOS **АДМА (асимметричного диметиларгинина)**, что и приводит к активации свободно-радикальных процессов, вазоконстрикции и угнетению образования NO [20]. Известно также, что oxiLDL способствуют усилению синтеза **Р-селектинов**, участвующих в образовании тромбоцитарно-моноцитарных комплексов, наиболее точно отражающих активность тромбоцитов. Известно также, что высокий уровень данного белка является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [21].

Дальнейшее изучение роли дисфункции эндотелия представляется чрезвычайно интересным и перспективным. Остаётся актуальным не только возможность влияния на сроки эндотелизации стентов, устраняя, тем самым, фон для развития поздних тромбозов, но и создание условий для появления функционально состоятельного эндотелия. Последнее обстоятельство связано с экспериментальными данными, свидетельствующими о наличии парадоксальной реакции стентированных коронарных артерий на введение вазодилятаторов (ацетилхолина), что, по мнению ряда исследователей, отражает распространённость дисфункции эндотелия [22].

В последние годы активно изучается и роль регуляторов клеточного цикла в патогенезе РВС. К числу наиболее интересных соединений относится энергочувствительная протеин-зависимая киназа – TOR, разновидность которой, обнаруженная в клетках млекопитающих, называется **mTOR** (mammalian target of rapamycin). В организмах млекопитающих mTOR интегрирует различные сигнальные пути, в том числе инсулина, ростовых факторов и митогенов. Параллельно с этим происходит повышение синтеза проколлагена и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). Напротив, угнетение пролиферации ГМК после повреждения сосудистой стенки происходит при участии игнибиторов циклинзависимых киназ – **$p27^{kip1}$** и **$p21^{Cip1.}$** Механизм действия стентов с антипролиферативным покрытием, препятствующих пролиферации человеческих ГМК при неоинтимальном росте и содержащих сиролимус (рапамицин), связан с торможением активности данной киназы [23, 24]. Однако молекулярные эффекты ингибирования mTOR рапамицином изучены недостаточно.

Накопление компонентов внеклеточного матрикса, как известно, является важным патогенетическим механизмом ремоделирования сосудистой стенки. К числу наиболее интересных и недостаточно изученных относится адгезивный гликопротеин – **фибронектин (ФН).** Известны две формы ФН: растворимая, или плазменная, синтезируемая гепатоцитами, и нерастворимая, или тканевая, источником которой являются в основном фибробласты, эндотелиоциты, глиоциты, эпителиальные клетки, тромбоциты, макрофаги и нейтрофилы. Обе формы способствуют адгезии и распространению эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимулируют пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток, контролируют дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, активно участвуют в воспалительных, иммунных реакциях и репаративных процессах. ФН способен также оказывать влияние на свободно-радикальные процессы путём регулирования продукции нейтрофилами анион-радикала [25]. Повышение уровня этого гликопротеина выявлено на ранних стадиях развития атеросклероза, что, по мнению ряда авторов, отражает процесс формирования бляшки и нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [26], поскольку участки специфического связывания фибронектина обнаружены на активированных тромбоцитах в составе рецепторов IIв/IIIа. Установлено также, что ФН участвует в регуляции внутриклеточного распределения митохондрий [27], а также снижает риск тромбообразования в условиях дефицита фибриногена и фактора Виллебранда [28].

Роль ФН в развитии рестеноза внутри стента, вероятно, может быть связана и с тем, что одним из известных механизмов угнетения миграции ГМК рапамицином через mTOR-опосредованные пути является подавление фибронектин-индуцированной миграции ГМК (рис. 1). Установлено также, что не только образование самого фибронектина и его рецепторов зависит от активности mTOR, но и процесс альтернативного сплайсинга, ведущего к образованию сывороточной и тканевой формы данного гликопротеина. Совершенно очевидно, что на данный момент остаётся много непонятного и неоднозначного не только в отношении функций этого гликопротеина, но и его роли в патогенезе сердечно-сосудистой патологии.

Одним из факторов, роль которого в развитии рестеноза внутри стента считается вполне доказанной, является **лептин** [29]. Он не только способствует активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и mTOR, приводящих к миграции и пролиферации ГМК, но и активно участвует в повышении агрегационной способности тромбоцитов, развитии воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. Гиперлептинемию принято считать одной из причин недостаточной эффективности рапамицина у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [30], а одновременное подавление активности mTOR и PI3K в эксперименте на животных (крысах), позволило значительно снизить риск развития рестеноза внутри стента [29].

Активно ведутся исследования и генетических аспектов изучаемой проблемы. На данный момент известно, что полиморфизм гена eNOS (Glu298Asp

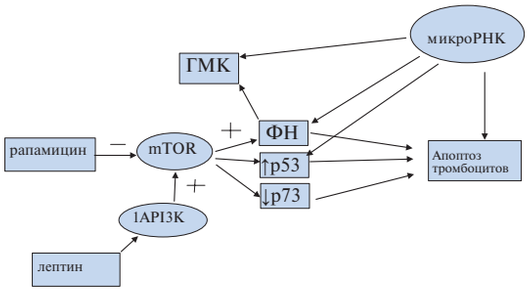


Рис. 1. Механизмы развития рестеноза и тромбоза внутри стента при использовании сиролимус-элюирующих стентов.
Сокращения: ФН – фибронектин, 1API3K – 1 APhosphatidylinositol 3-kinases, mTOR- mammalian Target Of Rapamycin, ГМК – гладкомышечные клетки.

и –786T >C) [31], ядерных рецепторов Nurr1 [32], ИЛ-8 (T (251) T (781)) [33] ассоциируется с риском развития РВС. Установлено также, что генетическое разнообразие промоутеров RANTES не влияет на частоту возникновения данного осложнения [34]. По мнению некоторых авторов, наличием p27 (kip1)-838AA-генотипа, одного из регуляторов клеточного цикла (p27), обусловлена устойчивость к развитию РВС [35]. Однако другие исследования не установили подобной связи с полиморфизмом генов, кодирующих синтез p27 и p53 [36].

В настоящее время ведётся поиск качественно новых уровней регуляции как физиологических, так и патологических процессов, в том числе и сердечно-сосудистой системы. К числу таких факторов относятся активно изучаемые в последние годы **микро РНК (miRNA или miR)** – короткие некодирующие РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов и играют важную роль в различных биологических процессах – таких, как развитие, дифференциация, пролиферация и апоптоз [37, 38]. На данный момент известно более 200 вариантов подобных молекул и уже доказанным является их участие в таких процессах, как рестеноз внутри стента (miR-21), неоваскуляризация и дестабилизация атеросклеротических бляшек (miR-222), миграция и пролиферация ГМК (miR-143/145, miR-26A), регуляция продукции компонентов внеклеточного матрикса – фибронектина (miR-377), пролиферации и апоптоза (miR-21, miR-133, miR-497, miR-885–5p, let-7/miR-98. miR-605), формирования гетерогенности тромбоцитов, определяющей различную степень их готовности к активации (miR-96) и апоптозу (Let-7b, miR-16, miR-7, miR-145), а также экспрессии P2Y12 на поверхности тромбоцитов (miR-223) [39–44]. В контексте изучения осложнений после ЧКВ подобные механизмы регуляции относятся скорее не к малоизученным, а к не учитываемым в клинической практике факторам, что даёт право надеяться на возможность использования данных соединений в качестве предикторов изучаемых осложнений.

Остаётся открытым вопрос о лабораторных методах определения недостаточной эффективности антитромбоцитарных препаратов и о том, насколько корректно использовать с этой целью методы, в основе которых лежит определение лишь индуцированной агрегации тромбоцитов [45–47]. В связи с этим является чрезвычайно актуальным поиск новых маркеров, наиболее точно отражающих процессы, приводящие к развитию осложнений, которые невозможно преодолеть назначением антиагрегантных препаратов.

Слабым звеном в решении данной проблемы является верификация рестенозов и тромбозов внутри стента. Это связано, прежде всего, с определённым риском инвазивных (коронароангиография, внутрисосудистое УЗИ) и недостаточной информативностью неинвазивных (стресс-ЭхоКГ) методов, а также дороговизной достоверных методов диагностики (оптическая когерентная томография и метод виртуальной гистологии (Volcano Corporation)). В связи с этим чрезвычайно актуальным является оценка прогностической и диагностической значимости биохимических маркеров – таких, как кардиальный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP) [48], липопротеин-ассоциированная секреторная фосфолипаза А2 II типа (ЛП-ФЛА2) и липопротеин (а) [49, 50], используемых для стратификации риска при атеротромбозе.

Таким образом, несмотря на большое количество данных, многочисленные направления и подходы, используемые в изучении процессов рестенозов и тромбозов внутри стента, а также недостаточной эффективности антиагрегантных препаратов, остаётся актуальным поиск взаимосвязи между известными и мало изученными участниками событий с целью выявления новых патогенетических механизмов, позволяющих существенно повлиять на решение данной проблемы.

Литература

1. van der Hoeven B. L., Schalij M. J., van der Wall EE. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease; lessons from an observational study. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; Dec 17; 149 (51):2837–40.
2. Urban P., Gershlick A. H., Guagliumi G. et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. Circulation 2006; 113:11:1434–41.
3. Roy P., Torguson R., Okabe T. et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets. Catheter Cardiovasc. Interv. 2007; 70: 2: 167–72.
4. Lemos P. A., Saia F., Ligthart J. M. et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. Circulation 2003; 108:3:257–60.
5. Svedman C., Ekqvist S., Moller H. et al. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries. Contact Dermatitis 2009; 60:158–64.
6. Farb A., Kolodgie F. D., Hwang J. Y. et al. Extracellular matrixe changes in stented human coronary arteries. Circulation 2004; 110:940–7.
7. Leytin V., Mykhaylov S., Starkey A. F. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits anti-GPIIb-induced platelet apoptosis in a murine model of ITP. Br J Haematol 2006; 133:78–82.
8. Shojaie M., Sotoodah A., Roozmeh S. et al. Annexin V and anti-Annexin V antibodies: two interesting aspects in acute myocardial infarction. Thromb. 2009; Jul 21;7:13.
9. Kotova Y. N., Kostanova E. A., Rosenfeld M. A. et al. Effect of inhibitors of cysteine proteases in platelet and plasma units of blood coagulation system. Biol. Membrany 2009; 26 (5):1–7. Russian (Котова Я. Н., Костанова Е. А., Розенфельд М. А. и др.. Влияние ингибиторов цистеиновых протеиназ на тромбоцитарное и плазменное звенья системы свертывания крови. Биол.мембраны 2009; 26 (5):1–7).
10. Shitikova A. S. Thrombocytopathies, congenital and acquired.; edited by L. P. Papayan, O. G. Golovina. SPb. IRC MMA 2008; p. 320. Russian (Шитикова А. С.

Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные; под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. СПб. ИИЦ ВМА 2008; с.320).
11. Titov V.N., Lyakishev A.A., Kozlov S.G. et al. Stromal progenitor cells and blood leukocytes after implantation of drug-eluting stents. Kardiologiia 2010; 1:36–41. Russian (Титов В.Н., Лякишев А.А., Козлов С.Г. и др. Стромальные клетки-предшественники и лейкоциты крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Кардиология 2010; 1:36–41).
12. Gabbasov Z.A., Koslov S.G., Saburova O.S. et al. Stromal progenitor cells and blood leukocytes after implantation of drug-eluting stents. Kardiologiia 2010; 50 (1):36–41.
13. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C. et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor calls. Nat.Med. 2003; 9 (11):1370–6.
14. Ganz P., Vita J.A. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotenent molecule. Circulation 2003; 108 (17); 2049–53.
15. Siow R.C.M., Churchman A.T. Adventitial growth factor signalling and vascular remodeling: potential of perivascular gene transfer from the outside-in. Cardiovasc Res 2007; 75:659–68.
16. Pasquinelli G., Tazzari P.L., Vaselli C. et al. Thoracic aortas from multiorgan donors are suitable for obtaining resident angiogenic mesenchymal stromal cells. Stem Cells 2007 Jul; 25 (7):1627–34.
17. Kovacic J.C., Macdonald P., Feneley M.P. et al. Safety and efficacy of consecutive cycles of granulocyte-colony stimulating factor, and an intracoronary CD133+ cell infusion in patients with chronic refractory ischemic heart disease: the G-CSF in angina patients with IHD to stimulate neovascularization (GAIN I) trial.Am Heart J. 2008 Nov; 156 (5):954–63.
18. Mudau M., Genis A., Lochner A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc J Aft 2012 May; 23 (4):222–31. doi: 10.5830/CVJA-2011–068.
19. Bulanova E.L., Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S. Prognostic significance of nitric oxide in cardiac patients. Rosiyskie medicinskie vesti 2007; 3:44–51. Russian (Буланова Е.Л., Драпкина О.М., Гацолаева Д.С. Прогностическое значение оксида азота у кардиохирургических больных. Российские медицинские вести 2007; 3:44–51).
20. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. The clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins. M.: GEOTAR- Media 2011. p. 376. Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011. 376 с).
21. Kisucka J., Chauhan A.K., Zhao B.Q. et al. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke, and promote atherosclerosis. Blood 2009 Jun 4;113 (23):6015–22.
22. Hofma S.H., van der Giessen W.J., van Dalen B.M. et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J 2006 Jan; 27 (2):166–70.
23. Martin K.A., Rzucidlo E.M., Merenick B.L. et al. The mTOR/p70 S6K1 pathway regulates vascular smooth muscle cell differentiation. Am J Physiol Cell Physiol. 2004 Mar; 286 (3): 507–17.
24. Kandzari D.E., Leon M.B., Popma J.J. et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2006 Dec 19; 48 (12):2440–7.
25. Chesnokova N.P., Mikhailov A.V., Morrison V.V. et al. The Infectious Process. – Publ. Academia estestvoznania. M. 2006. p.484. Russian (Чеснокова Н.П., Михайлов А.В., Моррисон В.В. и др. Инфекционный процесс. Изд-во Академия естествознания. М.2006. 484 с).
26. Ni H., Yuen P.S., Papalia J.M. et al. Plasma fibronectin promotes thrombus growth and stability in injured arteriolesroc. Natl Acad Sci U S A 2003. 100: 5:2415–9
27. Nekrasova O.E., Minin A.A., Kulik A.V. et al. Fibronectin regulation mitochondria`s shape and intracellular distribution. Biologicheskie membrany 2005; 22:105–12. Russian (Некрасова О.Е., Минин А.А., Кулик А.В. и др. Регуляция фибронектином формы и внутриклеточного распределения митохондрий. Биологические мембраны 2005; 22:105–12).
28. Reheman A., Hong Yang., Zhu G. et al. Plasma fibronectin depletion enhances platelet aggregation and thrombus formation in mice lacking fibrinogen and von Willebrand factor. Blood 2009 Feb 19;113 (8):1809–17.
29. Shawn J., Nguyen T.B., Tatary-Jain H. et al. Leptin-enhanced neointintinal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2008; 105 (48):19006–11.
30. Legrand V. Therapy insight: Diabetes and drug-eluting stents. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4:143–50.
31. Okumura K., Imamura A., Murakami R. et al. Endothelial function and early atherosclerotic changes. Future Cardiol. 2005 Jul;1 (4):501–8.
32. Bonta P.I., Pols T.W., van Tiel C.M. et al. Nuclear receptor Nurr1 is expressed in and is associated with human restenosis and inhibits vascular lesion formation in mice involving inhibition of smooth muscle cell proliferation and inflammation. Circulation 2010 May 11; 121 (18):2023–32.
33. Vogiatzi K., Apostolakis S., Voudris V. et al. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. J Thromb Thrombolysis 2010 Jan; 29 (1):134–40.
34. Vogiatzi K., Voudris V., Apostolakis S. et al. Genetic diversity of RANTES gene promoter and susceptibility to coronary artery disease and restenosis after percutaneous coronary intervention. Thromb Res. 2009 May; 124 (1):84–9.
35. van Tiel C.M., Bonta P.I., Rittersma S.Z. et al. A single nucleotide polymorphism is associated with restenosis risk after coronary stenting and modulates p27kip1 promoter activity. Circulation 2009 Aug 25; 120 (8):669–76.
36. Tiroch K., Koch W., Mehilli J. et al. P27 and P53 gene polymorphisms and restenosis following coronary implantation of drug-eluting stents. Cardiology 2009; 112 (4):263–9.
37. Bavan L., Midwood K., Nanchahal J. MicroRNA epigenetics: a new avenue for wound healing research. BioDrugs. 2011 Feb 1;25 (1):27–41.
38. Qin S., Zhang C. MicroRNAs in vascular disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Jan; 57 (1):8–12.
39. Silvestri P., Di Russo C., Rigattieri S. et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2009 Jun; 4 (2):109–18.
40. Kannan M., Mohan K.V., Kulkarni S. et al. Membrane array-based differential profiling of platelets during storage for 52 miRNAs associated with apoptosis. Transfusion. 2009 Jul; 49 (7):1443–50.
41. Kondkar A.A., Bray M.S., Leal S.M. et al. VAMP8/endobrevin is overexpressed in hyperreactive human platelets: suggested role for platelet microRNA. J Thromb Haemost. 2010 Feb; 8 (2):369–78.
42. Zhu W., Zhu D., Lu S. et al. miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2. Med Oncol. 2012 Mar; 29 (1):384–91.
43. Xiao J., Lin H., Luo X. et al. miR-605 joins p53 network to form a p53: miR-605: Mdm2 positive feedback loop in response to stress. EMBO J. 2011 Feb 2; 30 (3):524–32.
44. Wang S., Tang Y., Cui H. et al. Let-7/miR-98 regulate Fas and Fas-mediated apoptosis. Genes Immun. 2011 Mar; 12 (2):149–54.
45. O'Donoghue M., Wiviott S.D. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? Circulation 2006 Nov 28; 114 (22): e600–6.
46. Ben-Dor I., Kleiman N. S,. Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. Am J Cardiol. 2009 Jul 15; 104 (2):227–33.
47. Can M.M., Tanboğa I.H., Türkyılmaz E. et al. The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: Comparision of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays. Thromb Res. 2010 Apr; 125 (4): e132–7.
48. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006 Aug 8; 114 (6):550–7.
49. Khuseyinova N., Imhof A., Rothenbacher D. et al. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease: focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. Atherosclerosis. 2005 Sep; 182 (1):181–8.
50. Koenig W., Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. Cardiovasc Drugs Ther. 2009 Feb;23 (1):85–92.

Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers

Berezovskaya G.A.[1], Ganyukov V.I.[2], Karpenko M.A.[1]

The paper focuses on various aspects of restenosis and in-stent thrombosis, as complications of percutaneous coronary intervention. The complex assessment of this problem is warranted, as it remains far from being resolved, despite the recent technical and therapeutic advances.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 91-95

Key words: restenosis and in-stent thrombosis, platelets, apoptosis, fibronectin, leptin, antiaggregants.

[1]V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg;[2]Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.

АРОНОВУ ДАВИДУ МЕЕРОВИЧУ – 80 лет

Аронов Давид Меерович – Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор. Он является основателем школы реабилитологии больных инфарктом миокарда и другими формами ишемической болезни сердца в СССР и России.

После окончания лечебного факультета Ташкентского государственного медицинского института (1955) Аронов Д. М. работал главным врачом районной больницы, терапевтом областной больницы г. Бухары (1955–1959). В 1959–1962 гг. учился в аспирантуре в Институте Терапии АМН СССР. В дальнейшем работал научным сотрудником этого института (1963–1968), старшим научным сотрудником Всесоюзного кардиологического научного центра в Москве (1968–1988). С 1988 г. он занимает должность руководителя отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ.

Основные направления профессиональной деятельности Аронова Д. М. связаны с изучением атеросклероза и ишемической болезни сердца, разработкой методов реабилитации и вторичной профилактики, фармакотерапии при атеросклерозе и ИБС. Аронов Д. М. дал научное обоснование и разработал практические методы реабилитации больных инфарктом миокарда, которые легли в основу Государственной поэтапной системы реабилитации в СССР. В результате применения новых подходов к ведению больных ОИМ в СССР сроки пребывания их в стационаре сократились с 81 койко-дня до 52 койко-дней. Активизация больных стала происходить на 1–3-й день от начала болезни (ранее – через 21 день). Стало возможным переводить больных ОИМ в реабилитационные отделения местных кардиологических санаториев прямо с больничной койки. Число трудоспособных больных ОИМ после реабилитации возросло до 81%.

Аронов Д. М. первым в СССР разработал нагрузочную электрокардиографическую пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда, первым начал длительные физические тренировки больных ИБС после инфаркта миокарда на диспансерном этапе. Обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983), что в последующие годы вошло во все международные и национальные рекомендации.

В середине 1990-х Аронов Д. М. был инициатором возрождения реабилитационного направления в кардиологии: проводились регулярные российские конференции по кардиореабилитации и вторичной профилактике, завершившиеся организацией Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Он автор изобретения, более 10 монографий, более 600 статей в отечественных и зарубежных научных журналах, соавтор нескольких отечественных руководств по кардиологии. Создал школу по кардиореабилитации и вторичной профилактике. Под его руководством подготовлено более 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Давид Меерович Аронов – член Международного Научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике при Всемирной федерации кардиологов, Президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, председатель правления секции Российского кардиологического общества (РКО) «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейского общества кардиологов, член правления международной ассоциации «Друзья сердца по всему миру» (с 1993 г), член редакционного совета нескольких отечественных и двух международных журналов, Главный редактор журнала «Кардиосоматика».

Коллеги, друзья и ученики Давида Мееровича сердечно поздравляют его с юбилеем и желают здоровья, радости жизни и творчества!

Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям.

ОГАНОВУ РАФАЭЛЮ ГЕГАМОВИЧУ – 75 лет

Рафаэлю Гегамовичу Оганову – врачу-кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, академику РАМН и РАЕН, Заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР в области киноискусства (за цикл фильмов о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний), кавалеру Ордена «Знак почета», лауреату премии «Профессия – жизнь» в номинации «Мэтр мировой медицины» (2008 г), лауреату премии правительства Российской Федерации в области науки и техники (2008 г), главному специалисту-эксперту кардиологу (2005–2008 гг) и главному специалисту-эксперту по профилактической медицине (2008–2011 гг) МЗ и СР РФ, Президенту Всесоюзного (1986–1991 гг), а позже – Всероссийского научного общества кардиологов (1999–2011 гг), члену президиума ВАК Министерства образования и науки, исполнилось 75 лет!

Оганов Р. Г. родился 9 декабря 1937 г. в г. Москве. Окончил два высших учебных заведения: Всесоюзный институт физической культуры, а затем – 2-й Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова, факультет «лечебное дело». Оба института он окончил с красными дипломами. По- сле окончания мединститута обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова, возглавляемой известным терапевтом, академиком АМН СССР Павлом Евгеньевичем Лукомским, где и началась его научная карьера с защиты кандидатской, а потом и докторской диссертаций.

По приглашению академика Е. И. Чазова, с 1976 г. Р. Г. Оганов работает в должности ученого секретаря Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР, а в 1982 г. назначается директором Института профилактической кардиологии того же центра, на базе которого в 1988 г. был создан Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения России.

Начиная с 1982 г., научная карьера Рафаэля Гегамовича набирает новые обороты в связи с развитием в нашей стране эпидемиологических и профилактических исследований, основой которых становятся клинические научные исследования. Почти 30 лет академик РАМН Оганов Р. Г. на посту директора ГНИЦ ПМ формирует и развивает одно из перспективных направлений в области медицины и здравоохранения в РФ – эпидемиологию и профилактику неинфекционных заболеваний, которое для кардиологии 80-х годов, выражаясь модными ныне терминами, было своего рода «ноу-хау». Благодаря усилиям Р. Г. Оганова в Российской Федерации создается научная школа по профилактической медицине, осуществляющая подготовку специалистов для проведения научно-обоснованных исследований в области эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний, изучения и оценки факторов риска их развития и прогрессирования, разработки и проведения профилактических программ как в России, так и в республиках Советского Союза (с 90-х годов – уже бывших).

Выполненные под руководством академика Р. Г. Оганова научные исследования позволили получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска последних в российской популяции. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5–10 лет вперед. Активно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска этих заболеваний среди школьников и студентов, проводились программы по формированию здорового образа жизни и профилактике неинфекционных заболеваний в детском и подростковом возрасте.

Основываясь на результатах эпидемиологических исследований, под руководством академика Р. Г. Оганова в России проводились крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, развивающейся в виде международной программы СИНДИ, которая получила широкую известность и признание за рубежом. Программа СИНДИ позволяла разрабатывать политику, стратегические цели и межсекторальные взаимодействия, необходимые при планировании и проведении эпидемиологических исследований и профилактических вмешательств в российских регионах.

Признанием международного авторитета Р. Г. Оганова является назначение его Генеральным секретарем IX Всемирного конгресса кардиологов (Москва, 1982), Вице-президентом 1-й международной конференции по профилактической кардиологии (Москва, 1985), координатором межправительственного (Россия – США) сотрудничества в области эпидемиологии и профилактики сердечно-легочных заболеваний (1988–1998 гг), избранием членом Европейского общества кардиологов (1991-н/вр.) и членом Американского колледжа кардиологов (2011-н/вр.). Проведение Центром крупномасштабных эпидемиологических работ позволило Р. Г. Оганову войти в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний «SCORE», которая в настоящее время широко используется в Европейских странах, включая Россию.

Под руководством Р. Г. Оганова подготовлено и защищено 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций; он автор и соавтор более 400 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, 16 книг и монографий, 8 патентов, главный редактор ряда журналов: «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Профилактическая медицина» (профилактика заболеваний и укрепление здоровья) (2001–2011 гг), член редколлегии журнала «Кардиология».

Академик Р. Г. Оганов обладает широкой научной эрудицией, огромной творческой энергией и организаторскими способностями, а его человеческие качества, чувство достоинства и глубокого уважения к людям позволяют не разъединять, а объединять кардиологов, терапевтов, врачей других специальностей и научных сотрудников вокруг генерируемой им научной идеи и проблем современной медицины, не разрушать, а творить и реализовать все новое и передовое ради здоровья людей.

С Юбилеем Вас, дорогой Рафаэль Гегамович! Крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов на ниве науки! С неизменным глубоким уважением и благодарностью, что Вы были, есть и будете с нами!

Ваши ученики, коллеги, сотрудники Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям и желает Рафаэлю Гегамовичу здоровья, бодрости духа и новых творческих свершений в его благородном труде на благо здоровья россиян!

ФАТЕНКОВУ ВЕНИАМИНУ НИКОЛАЕВИЧУ – 75 лет

Вениамин Николаевич Фатенков – профессор, известный ученый-кардиолог и Заслуженный врач России, родился 1 декабря 1937 г в селе Платоновка Приморского края.

В 1961 г с отличием окончил лечебно-профилактический факультет Куйбышевского медицинского института имени Д. И. Ульянова. Со студенческих лет начал заниматься научно-исследовательской работой под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Шестакова С. В., которого по праву можно назвать основоположником кардиологической школы в Самаре. В 1963 г Фатенков В. Н. впервые в СССР обнаружил аутоаллергические реакции у больных инфарктом миокарда. Многочисленные экспериментальные исследования подтвердили это явление. По этой проблеме Фатенков В. Н.защитил кандидатскую и докторскую диссертации, в которых детально описал морфологические и гистохимические изменения в миокарде при экспериментальном инфаркте миокарда. Они характеризовали аутоиммунное воспаление в участках миокарда, удаленных от зоны некроза. Была подтверждена классическая триада: некроз, воспаление, формирование рубца. Он также разработал схему противовоспалительной терапии при этом заболевании и доказал ее эффективность.

Основным направлением научной деятельности на доверенной ему в 1970 г кафедре пропедевтической терапии тогда еще Куйбышевского медицинского института стало изучение заболеваний сердечно-сосудистой системы. В те годы, чтобы кафедру возглавил 32-летний ученый, считалось ЯВЛЕНИЕМ...

Он всячески стремился создать необходимые условия для научно-исследовательской деятельности: оснастил кафедру самыми современными аппаратами диагностики, различными приборами для проведения сложных исследований – велоэргометрии, поликардиографии, фонокардиографии, тетраполярной грудной реографии; внедрил принципиально новые лабораторные методики. Было начато сотрудничество со специалистами по вычислительной технике и разработаны программы компьютерной обработки полученных данных. Кафедра одна из первых в институте была оснащена компьютерами.

Профессор Фатенков В. Н. предлагает своим сотрудникам изучить центральную гемодинамику и фазовую структуру сердечного цикла у больных с постинфарктным кардиосклерозом, ожирением, аортальными пороками сердца, сочетанными митральным пороком, тиреотоксикозом, ИБС, осложненной аритмиями и гемиблоками, вегето-сосудистой дистонией, инфарктом миокарда. Все исследования убедительно доказали нарушения и гемодинамики, и фазовой структуры сердечного цикла, а главным образом – диастолической функции сердца.

Полученные данные соответствовали существовавшим стандартам кардиологии того времени. Но они касались только изменений ударного объема и длительности фаз – косвенных показателей биомеханики. Детально анализируя все выполненные работы, Фатенков В. Н. пришел к твердому убеждению – начальные нарушения функции сердца развиваются в диастолу, но не в систолу, как было принято в литературе того времени. Он изучил анатомическую структуру сердца по работам зарубежных и отечественных авторов, сам многократно препарировал сердца животных и убедился в наличии трех мышечных слоев, образующих стенки желудочков. Мышцы сердца поперечно-полосатые. Следовательно, существующее мнение: систола – сокращение мышц, диастола – расслабление, противоречит общебиологическому закону функции поперечно-полосатых мышц.

Во второй половине 70-х годов Фатенков В. Н. после многочисленных экспериментов сформулировал положения оригинальной теории биомеханики сердца, в которой он предлагал совершенно новый взгляд на его работу. Не боясь противостоять общепринятому мнению, что диастола сердца – это пассивное расслабление миокарда, Вениамин Николаевич предложил по-иному взглянуть на сердечные сокращения, доказывая, что и систола, и диастола являются активными процессами, происходящими в результате работы различных мышечных слоев сердечной мышцы.

Работы профессора Фатенкова В. Н. и его коллег открыли новое понимание механизмов различных заболеваний сердца. Так, к примеру, именно нарушения диастолы стали рассматриваться как основной фактор, приводящий к недостаточности кровообращения. Вслед за этим изменились и подходы к лечению больных.

Следующим этапом стало изучение биомеханики малого круга по реопульмонограмме легочной артерии, которую регистрировали на полиграфах. Фатенков В. Н. предложил будущим авторам проводить комплексное исследование больных с применением анализа апекскардиограмм, реопульмонограмм и эхокардиограмм. Были описаны биомеханика сердца и малого круга у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью. Сотрудники кафедры выявили четкую корреляцию нарушений биомеханики левого желудочка и малого круга кровообращения при прогрессировании ИБС и развитии хронической сердечной недостаточности и установили новые количественные диагностические критерии этих состояний.

С 1996 г Фатенков В. Н. приступил к разработке компьютерного анализа биомеханики артерий большого круга. Детальный анализ данных литературы по анатомической структуре артерий различного типа, их механической активности, формированию пульсовой волны и артериального давления показал основную роль артерий по перемещению крови. Под руководством Фатенкова В. Н. был разработан метод компьютерной сфигмографии. Было установлено различие фазовой структуры и биомеханики, зависящее от строения артерий: возрастание пропульсивной функции от центра к периферии.

На протяжении 80-х и 90-х годов Фатенков В. Н. являлся членом Правления ВНОК. Более 30 лет он возглавлял кафедру пропедевтической терапии СамГМУ. Он сам и его коллеги смогли внести ясность во множество сложных, до сих пор нерешённых вопросов в диагностике и лечении ряда

сердечно-сосудистых заболеваний; а сотни пациентов, которым удалось помочь, благодарны опытным, грамотным врачам, работавшим и продолжающим работать на кафедре.

Результаты исследований представлялись на всех кардиологических конференциях и конгрессах в СССР и Российской Федерации, а также за рубежом. Профессор Фатенков В. Н. с сотрудниками являются авторами более 3000 работ в различных изданиях, авторами свыше 100 рационализаторских предложений. Последние десятилетия были очень плодотворны для кафедры. Под руководством Фатенкова В. Н. защищены 10 докторских и 40 кандидатских диссертаций, изданы 21 монография, получены патенты на 8 изобретений.

С 2000 по 2004 гг Фатенков В. Н. интенсивно занимается методической работой: издан ряд учебных пособий для студентов медицинских вузов. В результате этой работы им подготовлен и издан в 2008 г учебник «Внутренние болезни» для студентов медицинских вузов, одобренный учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России.

Вениамин Николаевич Фатенков – признанный учёный, влюбленный в науку, грамотный, чуткий врач, талантливый организатор, необыкновенно эрудированный человек. У него за плечами – долгая и самоотверженная работа в терапевтических клиниках; тяжелые больные, которым он помогал справляться с недугом; сотни монографий, изученных от корки до корки; научные проблемы, на которые он искал ответы и находил решения.

Коллектив кафедры пропедевтической терапии Самарского государственного медицинского университета считает большой честью работать рядом с таким талантливым ученым и врачом как Вениамин Николаевич, и желает ему дальнейших успехов и крепкого здоровья!

Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям и желает Вениамину Николаевичу радости жизни и творчества на благо России!

ГОВОРИНУ АНАТОЛИЮ ВАСИЛЬЕВИЧУ – 60 лет

29 декабря 2012 г. исполняется 60 лет заведующему кафедрой факультетской терапии, Заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору, ректору Читинской государственной медицинской академии Говорину Анатолию Васильевичу.

Говорин А. В. родился в с. Нер-Завод Читинской области. После окончания лечебного факультета Читинского государственного медицинского института работал в городской клинической больнице № 1 врачом-ординатором в кардиологическом отделении, а с сентября 1979 г. – ассистентом кафедры госпитальной терапии. В 1984 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-диагностическое значение экскреции гликозаминогликанов и фукозосодержащих гликопротеинов при остром инфаркте миокарда» в ММА им. И. М. Сеченова. С апреля 1989 г возглавляет кафедру факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии. В 1992 г защитил докторскую диссертацию на тему: «Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений» и в этом же году получил звание профессора.

В мае 1999 г. избран на должность ректора Читинской государственной медицинской академии. С 2007 года – председатель Совета ректоров вузов Забайкальского края.

Говорин А. В. много лет занимается проблемой психосоматических взаимоотношений в кардиологии: в своих исследованиях он выявил распространенность и характер психопатологических нарушений у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, установил негативное влияние тревожно-депрессивных расстройств на их клиническое течение и разработал патогенетическое обоснование лечения этих пациентов.

Важным направлением научной деятельности Говорина А. В. является изучение механизмов развития и прогрессирования некоронарогенных поражений сердца при климаксе, тиреотоксикозе и гипотиреозе, нейроциркуляторной дистонии, железодефицитной анемии, сахарном диабете, подагре, остеоартрозе, отравлении уксусной кислотой, алкоголем, лекарственными препаратами с кардиотоксическим действием (вератрин); разработаны критерии ранней диагностики и прогнозирования этих кардиопатий, а также подходы к лечению указанных состояний. Большое количество научных публикаций посвящено прогнозированию развития внезапной смерти при нестабильной стенокардии и остром алкогольном поражении сердца, выявлению и профилактике сердечной недостаточности при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

Анатолий Васильевич Говорин – известный ученый: им создана научная школа кардиологов в Забайкалье, под его руководством защищено 8 докторских и 24 кандидатских диссертации, он – автор 11 изобретений, 9 монографий, 480 научных работ. Он член редколлегий 4-х российских журналов, является главным редактором журнала «Забайкальский медицинский вестник», много лет возглавляет научное общество кардиологов Забайкальского края.

Заслуги Говорина А. В. высоко оценены государством: ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации» (1997 г), он избран академиком Российской академии естественных наук (РАЕН) в 2002 г., награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2004 г), удостоен звания «Почетный гражданин города Читы» (2009 г).

Редколлегия и редакционный совет Российского кардиологического журнала от всего сердца поздравляет юбиляра и желает ему здоровья и новых научных свершений!

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2012 ГОДУ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ . . . . . 1 (93): 4–9

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 . . . . . 2 (94): 5–14

Лопатин Ю. М.
ИНГИБИТОР If-КАНАЛОВ ИВАБРАДИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ВРЕМЯ ДЕБАТОВ ПРОШЛО, ПОРА ДЕЙСТВОВАТЬ . . . . . 4 (96): 6–11

Гордеев И. Г., Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.
СИНДРОМ АПНОЭ ВО СНЕ И КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД . . . . . 6 (98): 5–11

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

1 (93): 10, 2 (94): 15, 3 (95): 6, 4 (96): 12, 5 (97): 5, 6 (98): 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Акрамова Э. Г.
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ . . . . . 1 (93): 41–47

Акинина С. А.
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ МВ-ФРАКЦИИ И ТРОПОНИНА Т ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА . . . . . 3 (95): 19–24

Аракелян М. С., Потешкина Н. Г., Могутова П. А.
КОРРИГИРУЕМЫЕ И НЕКОРРИГИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ . . . . . 6 (98): 34–38

Артамонова Г. В., Максимов С. А., Огарков М. Ю., Макаров С. А., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Янкин М. Ю., Мулерова Т. А., Козырева Н. Н.
ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОФЕССИЯ . . . . . 3 (95): 62–67

Баирова Т. А., Долгих ВВ., Колесникова Л. И., Мункоева Д. М.
ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА А1 И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ . . . . . 6 (98): 19–23

Барбараш О. Л., Усольцева Е. Н., Шафранская К. С., Зыков М. В., Груздева О. В., Поликутина О. М., Кашталап В. В.
ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКОГО ПРОПЕПТИДА КАК МАРКЕРА МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST . . . . . 3 (95): 12–18

Барт Б. Я., Дергунова Е. Н., Вартанян Е. А., Кульбачинская О. М.
РАННИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ . . . . . 3 (95): 33–37

Батюшин М. М., Левицкая Е. С., Терентьев В. П., Сависько А. А., Дюжиков А. А., Куликовских Я. В.
ПОЧЕЧНЫЕ И КОРОНАРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА . . . . . 6 (98): 45–50

Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н., Зыков М. В., Кашталап В. В., Ганюков В. Н., Барбараш О. Л.
ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ВЫБРАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ . . . . . 5 (97): 17–24

Василец Л. М., Туев А. В., Хлынова О. В., Вустина В. В., Ратанова Е. А.
РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ СИНУСНОГО УЗЛА . . . . . 2 (94): 43–48

Волков В. П.
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ . . . . . 3 (95): 68–73

Воробьёва Н. М., Панченко Е. П., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Ермолина О. В., Балахонова Т. В., Хасанова З. Б., Постнов А. Ю., Кириенко А. И.
ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ПОВЫШЕНИЕМ Д-ДИМЕРА У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ . . . . 4 (96): 18–24

Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинкин М. Н., Мазур Е. С.
РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ . . . . . 3 (95): 25–27

Епифанов В. Г., Долгих В. Т.
ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ . . . . . 1 (93): 35–40

Завьялова Л. Г., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Потеряева О. Н., Иванова М. В.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЕ АССОЦИАЦИИ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ (ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) . . . . . 4 (96): 37–42

Загидуллин Б. И., Нагаев И. А., Загидуллин Н. Ш., Загидуллин Ш. З.
НЕЙРОСЕТЕВАЯ МОДЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА . . . . . 6 (98): 51–54

Зайцев Д. Г., Волов Н. А., Лебедева А. Ю., Филатов А. А., Клыков Л. Л., Люсов В. А.
ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ .... 1 (93): 17–23

Зыков М. В., Барбараш О. Л., Зыкова Д. С., Каретникова В. Н., Тавлуева Е. В., Кашталап В. В.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШКАЛ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....1 (93): 11–16

Иванов А. П., Клюквин Д. В., Росторопкая В. В., Эльгардт И. А.
ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
В АНАМНЕЗЕ В СВЯЗИ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА .....2 (94): 21–26

Илюхин О. В., Тарасов Д. Л., Пром А. К., Калганова Е. Л., Термисултанова Т. Х., Илюхина М. В.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....1 (93): 24–30

Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М.
ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I–II ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ .....5 (97): 46–51

Касаткина С. Г., Панова Т. Н.
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ
sICAM-1 и sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. .....3 (95): 47–50

Касумова Ф. Н.
ГОРМОНАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ..... 5 (97): 81–83

Каштанова Е. В., Воевода М. И., Куимов А. Д., Полонская Я. В., Ложкина Н. Г., Рагино Ю. И.
СЕРДЕЧНЫЙ БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ. .....1 (93): 31–34

Кириченко А. А., Аверьянова И. М.
МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И НА ФОНЕ НОРМАЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
С ПОМОЩЬЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. .....3 (95): 38–41

Краснова О. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Федотов П. А.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЭТТЛСКОЙ МОДЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ХСН ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОГО ПРОГНОЗА
МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....5 (97): 58–62

Лишманов Ю. Б., Панькова А. Н., Завадовский К. В.
К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ ДИССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ОБЪЕМОМ ТРОМБОЭМБОЛИИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ЛЕГКИХ
И СТЕПЕНЬЮ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....3 (95): 28–32

Лунина Е. Ю., Петрухин И. С.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРДИАЛЬНОЙ
АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА .....3 (95): 42–46

Макоева М. Х., Семитко С. П., Автандилов А. Г.

*ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В СРАВНЕНИИ С ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ. .....5 (97): 25–29*

Маллион Ж-М., Омбони С., Бартон Дж., ван Миегхем В., Наркиевич К., Панцер П-К., Пуиг Х. Г., Стефанадис Х., Цвикер Р., от имени Рабочей группы исследования
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА И РАМИПРИЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ
И УМЕРЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....3 (95): 74–84

Мартынов А. И., Воевода М. И., Арутюнов Г. П., Кокорин В. А., Спасский А. А.
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ БЕЛКА,
СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ .....3 (95): 7–11

Олесин А. И., Белова А. В., Смолин З. Ю.
ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ КИНЕЗОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. .... 2 (94): 38–42

Осадчий В. А., Сергеев А. Н., Рассказова Ю. В., Буканова Т. Ю.
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ, И ЗНАЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ИХ ГЕНЕЗЕ .....5 (97): 34–39

Осипенко А. Н., Акулич Н. В.
АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ЖИРНЫХ АЛЬДЕГИДОВ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АТЕРОСКЛЕРОЗЕ .....2 (94): 34–37

Падыганова А. В., Чичерина Е. Н.
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК У Б ЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ЕГО КОРРЕКЦИИ .....5 (97): 75–80

Петросов С. Л.
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ ..... 6 (98): 29–33

Погодина А. В., Долгих В. В., Валявская О. В.
ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИЛТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ КАРДИОИНГИБИТОРНЫХ ОБМОРОКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.... 2 (94): 49–54

Провоторов В. М., Шевченко И. И.
ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ И ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА .....5 (97): 40–45

Прокофьева Е. Б., Автандилов А. Г.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ДО- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.... 6 (98): 24–28

Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Иванова М. В., Щербакова Л. В., Малютина С. К., Никитин Ю. П., Воевода М. И.
ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ АССОЦИАЦИИ С НЕКОТОРЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА ..... 3 (95): 56–61

Родичева О. А., Левашов С. Ю., Волкова Э. Г.
ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ..... *6 (98): 55–59*

Романова М. М., Бабкин А. П.
ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА У Б ОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ДИСПЕПСИИ ..... 4 (96): 30–36

Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Бояринова М. А., Морошкина Н. В., Яковлева О. И., Солнцев В. Н., Конради А. О., Шляхто Е. В.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗНЫХ ГОРОДАХ РФ ..... 2 (94): 55–62

Сабирова Э. Ю., Чичерина Е. Н.
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ПОЗДНЕМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ..... 3 (95): 51–55

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 ..... 2 (94): 16–20

Стаценко М. Е., Болотов Д. В.
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА, ПОЧЕК И КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ..... 6 (98): 39–44

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 ..... 2 (94): 27–33

Сумин А. Н., Осокина А. В., Кочергина А. М.
ПРОБЛЕМЫ «ЛИСТА ОЖИДАНИЯ»: ПРИЧИНЫ ОТКАЗОВ ПАЦИЕНТОВ ОТ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ..... 5 (97): 63–69

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Шатунова И. М.
АНАЛИЗ МАРКЁРОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ..... 5 (97): 52–57

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Мамонтова А. С., Малева О. В., Барбараш О. Л.
ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЯМУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА ..... 4 (96): 25–29

Шайдюк О. Ю.
ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА АПНОЭ ВО СНЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 5 (97): 70–74

Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Концевая А. В., Деев А. Д., Капустина А. В., Худяков М. Б., Шляхто Е. В., Бойцов С. А.
АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В 12 РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ» ..... 5 (97): 6–11

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю., Мартынова Е. А., Демкина А. И., Орлов П. С., Максимов В. Н., Воевода М. И.
ПРЕДИКТОРНАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ХРОМОСОМЫ 9Sp21.3 И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА ..... 6 (98): 14–18

Эрлих А. Д., Грацианский Н. А., от имени участников регистра РЕКОРД
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И АНЕМИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД ..... 5 (97): 12–16

Ярощук Н. А., Кочмашева В. В., Дитятев В. П.
ОЦЕНКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИССИНХРОНИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ..... 4 (96): 13–17

Ярощук Н. А., Кочмашева В. В., Дитятев В. П.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЙ ОБЪЕМОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В З АВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ ..... 5 (97): 30–33

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Алимова Э. Э., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.
ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... 6 (98): 72–77

Асташкин Е. И., Глезер М. Г., Петров Е. А., Соколова И. Н.
ВЛИЯНИЕ ИНДАПАМИДА НА УРОВЕНЬ РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ФАГОЦИТАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ..... 4 (96): 43–47

Борджи К., Амбросиони Е., Ново С., Винереану Д., Амбросио Дж от имени Рабочей Группы исследования SMILE-4
СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ И РАМИПРИЛОМ В СОЧЕТАНИИ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ (SMILE-4) ..... 4 (96): 48–55

Гарганеева А. А., Багреева С. М.
АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ..... 4 (96): 62–68

Горохова С. Г., Ряженов В. В.
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛМЕСАРТАНА ПРИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ..... 4 (96): 56–61

Джанаева Р. Л., Астахова З. Т., Макоева В. Ю.
РОЛЬ НЕБИВОЛОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ . . . . . 1 (93): 48–51

Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. С., Посненкова О. М., Шварц В. А., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П.
КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТЕНОЛОЛОМ И АМЛОДИПИНОМ . . . . . 6 (98): 66–71

Мазур Н. А., Ломоносова А. А., Золозова Е. А., Саютина Е. В., Чигинева В. В.
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЫСОКОЙ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕРАПИИ ДЕЗАГРЕГАНТАМИ . . . . . 4 (96): 74–78

Малакко Э., Омбони С., Вульпе М., Отье А., Занчетти А., от имени Рабочей группы исследования ESPORT
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И РАМИПРИЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ESPORT . . . . . 1 (93): 52–62

Мамедов М. Н.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МАГНИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ . . . . . 2 (94): 72–74

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Мазина Г. Г., Саласюк А. С., Барыкина И. Н.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИНДОПРИЛА А И ЛОЗАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ . . . . 1 (93): 63–69

Нечаева Г. И., Москвина Ю. В., Бунова С. С.
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ КУРСОВОМ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТА МАГНИЯ . . . . . 4 (96): 69–73

Тарловская Е. И., Мальчикова С. В.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ «ОБЩЕЙ СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ» ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАМКАХ ОТКРЫТОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОБСЕРВАЦИОННОЙ ПРОГРАМЫ «ПРОРЫВ» . . . . . 6 (98): 78–83

Саката Я., Накатани Д., Шимицу М., Сунна Ш., Усами М., Матсумото С., Хара М., Сумитсуй С., Кавано Ш., Ивакура К., Хамасаки Т., Сато Х., Нанто Ш., Хори М., Комуро И., от имени Рабочей Группы исследования OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study).
СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА СВЯЗАННОЕ С ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ НИКОРАНДИЛОМ ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА . . . . . 5 (97): 90–97

Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В., Голицин С. П., Бакалов С. А., Сердюк С. Е.
ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИОДАРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ) . . . . . 2 (94): 63–71

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И.
ДИНАМИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИВАБРАДИНОМ . . . . . 6 (98): 60–65

Филиппова Т. В., Мельникова Ю. А., Ефремушкин Г. Г.
ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕРИНДОПРИЛА/ИНДАПАМИДА И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ . . . . . 5 (97): 84–89

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Анджелик Сладяна
СИНДРОМ БРУГАДА: КОГДА СЕРДЦЕ ПЕРЕСТАЕТ БИТЬСЯ . . . . . 2 (94): 75–78

Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Щендрыгина А. А.
КОРРЕКЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С АКЦЕНТОМ НА ПЕРИНДОПРИЛ . . . . . 3 (95): 85–87

Жук Е. А., Кириченко Н. В., Мясоедова С. Е., Побединская Т. А., Васильева В. П.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНО-ОККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ . . . . . 3 (95): 88–90

Железнякова Н. А., Соколов И. М., Гафанович Е. Я.
ПРИМЕНЕНИЕ ИВАБРАДИНА У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ . . . 1 (93): 70–74

Ковалева Ю. В., Колпаков Е. В., Тарасов А. В.
УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНОГО С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ . . . . . 4 (96): 79–81

Чичерина Е. Н., Падыганова А. В.
ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ . . . . . 1 (93): 75–76

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Аверков О. В.
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИВАЛИРУДИНА ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ ВНУТРИКОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ . . . . . 3 (95): 102–112

Аверков О. В.
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК СРЕДСТВО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВЫБОР ФОРМЫ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА . . . . . 4 (96): 82–86

Адашева Т. В., Задионченко В. С., Гринева З. О., Щикота А. М.
РЕНЕССАНС МОНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – МЕСТО ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ . . . . . 5 (97): 105–111

Березовская Г. А., Ганюков В. И., Карпенко М. А.
РЕСТЕНОЗ И ТРОМБОЗ ВНУТРИ СТЕНТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ . . . . . 6 (98): 91–95

Гендлин Г. Е., Миллер О. А., Мелехов А. В.
ВЫБОР ИНГИБИТОРА АПФ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ . . . . . 4 (96): 87–92

Горбунов В. М.
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: ФОКУС НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ АМЛОДИПИНА И ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН . . . . . 5 (97): 98–104

Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Лобанов М. Ю., Парфенова Н. Н., Реева С. В., Хасанова С. И., Беляева Е. Л.
МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА . . . . . 1 (93): 77–81

Киютина М. В., Гордеев И. Г., Самойленко И. В., Самойленко В. И.
СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИССИНХРОНИИ И ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ . . . . 2 (94): 79–84

Мартусевич А. К., Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И.
HELICOBACTER PYLORI И ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ПУТЬ К СЕРДЦУ ЛЕЖИТ ЧЕРЕЗ ЖЕЛУДОК? . . . . . 3 (95): 91–101

Павлов О. Н.
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИБС И ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI . . . . . 2 (94): 91–93

Помешкина С. А.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕПРЕССИИ И ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. . . . . 4 (96): 100–103

Потешкина Н. Г.
ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА КАК ОРГАН-МИШЕНЬ. ЧАСТЬ III. . . . . 6 (98): 84–90

Стрижаков Л. А.
ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ЗНАЧЕНИЕ АСПИРИНА . . . . . 2 (94): 94–99

Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Козаренко А. А., Воробьева Ю. В.
ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ, СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ОЖИРЕНИИ . . . . . 4 (96): 93–99

Яковенко Е. И., Мамедов М. Н.
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СТАТИНОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА . . . . . 2 (94): 85–90

ЛЕКЦИЯ

Карпова Э. С., Котельникова Е. В., Лямина Н. П.
ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И ЕГО КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ В ПРОГРАММАХ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ . . . . . 4 (96): 104–108

ЮБИЛЕИ

Габинский Ян Львович . . . . . 4 (96): 112
Аронов Давид Меерович. . . . . 6 (98): 96
Оганов Рафаэль Гегамович . . . . . 6 (98): 97
Фатенков Вениамин Николаевич . . . . . 6 (98): 98
Говорин Анатолий Васильевич . . . . . 6 (98): 99

ИНФОРМАЦИЯ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ НАУЧНОЙ СЕССИИ ВНОК О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ АНАЛОГАХ . . . . . 2 (94): 100–101
I МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ «КАРДИОЛОГИЯ: НА СТЫКЕ НАСТОЯЩЕГО И БУДУЩЕГО» . . . . . 4 (96): 109–111
X РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ». . . . . 6 (98): 12
ЮБИЛЕЙНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ». . . . . 6 (98): 83

РЕДАКЦИЯ ВЫРАЖАЕТ ОГРОМНУЮ БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ СТАТЕЙ, ПРИСЛАННЫХ В ЖУРНАЛ В 2012 ГОДУ:

Гордееву Ивану Геннадьевичу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им Н. И. Пирогова, кардиологу высшей категории

Лебедевой Анастасии Юрьевне, доктору медицинских наук, профессору, заведующей отделением кардиореанимации ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, кардиологу высшей категории

Морошкину Виктору Сергеевичу, доктору медицинских наук, врачу высшей категории по функциональной диагностике, ведущему научному сотруднику ФГБУ "Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Минздравсоцразвития России (Санкт-Петербург): Институт сердца, отдела клинической физиологии кровообращения, лаборатории ультразвуковых методов исследования.

Федулаеву Юрию Николаевичу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова