

# КАРДИОЛОГИЯ

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й   Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й   Ж У Р Н А Л

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y   J O U R N A L

9'2016

Том 56

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

117420, Москва,  
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3  
Тел. (факс): (495) 332-02-47,  
(моб. тел.) 8-926-203-82-02  
E-mail: kruglova@bionika-media.ru,  
kruglova-cardio@mail.ru,  
www.cardio-journal.ru

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы:

Лякишев А.А., Савина Н.М., Явелов И.С.

**ИЗДАТЕЛЬ**

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

117420, Москва,  
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3  
www.idbionica.ru

Председатель Совета директоров:

И.Г. Красивская

Генеральный директор: Д.А. Огурцов

**Размещение рекламы:**

ООО «Бионика Медиа»

Директор по продажам:

Милоянина В.В.

Руководитель отдела рекламы:

Корнеев А.С.

Менеджеры отдела рекламы:

Кочеткова И.Л.

Тел.: (495) 786-25-57

E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

**Отдел по работе с рекламными агентствами:**

E-mail: ra@bionika-media.ru

**Подписка и распространение:**

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

**Отдел дизайна и верстки:**

Григорьева М.Н., Полякова М.И.,

Панова И.А., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор Ю.Н. Беленков

Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко

Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, Т.А. Батыралиев (Бишкек, Киргизия),

А.П. Голиков, С.П. Голицын,

Н.А. Грацианский, Д.А. Затейщиков, В.И. Капелько,

Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов,

В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, И.В. Першуков

Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух,

М.Я. Руда, Е.И. Соколов

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

К.Г. Адамян (Ереван)

В.А. Азизов (Баку)

О.Ю. Атьков (Москва)

Ю.В. Белов (Москва)

А.К. Джусипов (Алма-Ата)

Д.Г. Иоселиани (Москва)

Р.С. Карпов (Томск)

Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)

В.Н. Коваленко (Киев)

Р.Д. Курбанов (Ташкент)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

М.И. Попович (Кишинев)

Н.М. Савина (Москва)

Е.И. Чазов (Москва)

С.В. Шалаев (Тюмень)

И.С. Явелов (Москва)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 12. Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».

Дата выхода 30.09.2016. Тираж 5000 экз.

Адрес: 428019, г. Чебоксары, проспект И. Яковлева, 13

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Бионика Медиа»

# KARDIOLOGIIA

M O N T H L Y J O U R N A L

9'2016  
Tom 56

The journal «KARDIOLOGIIA» provides information and publishing support the Ministry of Health, Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal «KARDIOLOGIIA»  
founded in 1961 year  
Scientific peer-reviewed medical journal  
The Journal is in the List  
of the leading scientific journals  
and publications  
of the Supreme Examination Board  
The journal «KARDIOLOGIIA»  
is cited and indexed:  
Web of Science и Scopus

Founder of the magazine  
Regional Public Organization  
promotion of scientific and medical  
literature «Cardiomag»

Mass media registration certificate:  
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

Periodicity — 12 issues per year  
Circulation — 5 000 copies

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX):  
Impact-factor (RCI-2013) 0,883

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

Archive: [www.cardio-journal.ru](http://www.cardio-journal.ru)

Reprint is possible only with permission  
of publishing house

Editorial address:  
st. Profsouznayay, 57  
117420 Moscow, Russia  
E-mail: [kruglova@bionika-media.ru](mailto:kruglova@bionika-media.ru)  
[kruglova-cardio@mail.ru](mailto:kruglova-cardio@mail.ru),  
Tel.(fax): (495) 332-02-47;  
8-926-203-82-02

Head of editorial board:  
Irina Kruglova

Scientific editors:  
Anatoly Laykishev, Nadezhda Savina,  
Igor Yavelov

Publisher: «Bionica Media»  
[www.idbionica.ru](http://www.idbionica.ru)

Chairman of the Board: Irina Krasivskaya  
General Director: D.A. Ogurtsov  
Design and imposition: Marina Grigorieva,  
Marina Polyakova, Irina Panova,  
Anton Smirnov

Subscription and distribution:  
E-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)  
Catalog PRESSА ROSSII:  
71440 — Personal, 71441 — Corporate

Editor in Chief of journal: *Yu.N. Belenkov*  
Deputy Chief Editor: *B.A. Sidorenko*  
Responsible secretarial: *A.A. Liakishev*

## EDITORIAL BOARD

M.N. Alekhin, A.V. Ardashev,  
T.A. Batyraliev (Bishkek, Kyrgyzstan),  
A.P. Golikov, S.P. Golitsyn,  
N.A. Gratsiansky, D.A. Zateyschikov, V.I. Kapelko,  
Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, M.N. Mamedov,  
V.Yu. Mareev, R.G. Oganov, N.R. Paleev, I.V. Pershukov,  
N.V. Pogosova, A.V. Pokrovsky, L.V. Rozenshtraukh,  
M.Ya. Ruda, E.I. Sokolov

## EDITORIAL COUNCIL

K.G. Adamyan (Armenia, Yerevan)  
V.A. Aziz (Baku, Azerbaijan)  
O.Yu. Atkov (Moscow, Russia)  
Y.V. Belov (Russia, Moscow)  
A.K. Dzhusipov (Kazakhstan, Almaty)  
D.G. Iosseliani (Moscow, Russia)  
R.S. Karpov (Russia, Tomsk)  
N.N. Kipshidze (Tbilisi, Georgia)  
V.N. Kovalenko Ukraine (Kiev)  
R.D. Kurbanov (Uzbekistan, Tashkent)  
Yu.M. Lopatin (Russia, Volgograd)  
M.I. Popovich (Moldova, Chisinau)  
N.M. Savina (Russia, Moscow)  
E.I. Chazov (Moscow, Russia)  
S.V. Shalaev (Russia, Moscow)  
I.S. Yavelov (Moscow, Russia)

Printed: «IPK Chuvashiya», pr. Yakovleva, 13, 428019 Cheboksary, Russia

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

*Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н.*

Ассоциация полиморфизмов I/D и T-786C генов ACE и NOS3 с особенностями течения ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ**

*Баев В.М., Ланцова Е.В., Козлов Д.Б., Варова Э.Ф.*

Блокада левой ножки пучка Гиса при нестабильной стенокардии. Летальность и частота инфаркта миокарда

*Мензоров М.В., Шутов А.М., Ларионова Н.В., Страхов А.А., Серова Д.В.*

Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом

*Кочергина А.М., Кашталап В.В., Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Барбараш О.Л.*

Госпитальные результаты и осложнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов различного возраста

*Соколов Е.И., Голубев С.С., Абросимова К.А.*

Гистохимия коронарных артерий при инфаркте миокарда

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ**

*Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Пыхалова Н.Е., Сиротенко Д.В.*

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с гипотиреозом и метаболическим синдромом

*Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Зинченко Ю.П.*

Психологические особенности больных со стресс-индуцированной артериальной гипертензией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

*Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Кузнецов Д.В., Семагин А.П., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В.*

Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении коронарного шунтирования

**РАЗНОЕ**

*Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р., Сарыбаев А.Ш., Иманакунова Ж.Ш., Иманов Б.Ж., Ибрагимов А.А., Давыдова Н.Т.*

Хронический ренокардиальный континуум при гломерулонефрите

**ISCHEMIC HEART DISEASE**

5 *S.A. Afanasiev, E.F. Muslimova, T.Y. Rebrova, T.N. Sergienko, A.N. Repin*

Association of I/D and T-786C Polymorphisms of ACE and NOS3 Genes With Features of the Course of Ischemic Heart Disease and Diabetes Mellitus Type 2

**ACUTE CORONARY SYNDROME**

11 *V.M. Baev, E.V. Lantsova, D.B. Kozlov, E.F. Varova*

Left Bundle Branch Block in Unstable Angina. Mortality and Rate of Myocardial Infarction

15 *M.V. Menzorov, A.M. Shutov, N.V. Larionova, A.A. Strakhov, D.V. Serova*

Prognostic Significance of Erythropoietin in Patients With Acute Coronary Syndrome

21 *A.M. Kochergina, V.V. Kashtalap, N.A. Kochergin, V.I. Ganyukov, O.L. Barbarash*

In-hospital Outcomes and Complications of Percutaneous Coronary Interventions in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Different Age Groups

27 *E.I. Sokolov, S.S. Golubev, K.A. Abrosimova*

Histochemistry of Coronary Arteries in Myocardial Infarction

**ARTERIAL HYPERTENSION**

32 *V.V. Skibitsky, A.V. Fendrikova, N.E. Pyhalova, D.V. Sirotenko*

The Effectiveness of Combination Antihypertensive Therapy in Women With Hypothyroidism and the Metabolic Syndrome

40 *O.D. Ostroumova, E.I. Pervichko, Y.P. Zinchenko*

Psychological Characteristics of Patients With Stress-induced Arterial Hypertension: a Violation of the Regulation of Emotions as a Central Link of Pathogenesis

**SURGICAL TREATMENT**

50 *O.A. Rubanenko, O.V. Fatentkov, D.V. Kuznetsov, A.P. Semagin, S.M. Khokhlunov, D.V. Duplyakov*

Factors Associated With Development of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting

**MISCELLANEOUS**

55 *I.T. Murkamilov, R.R. Kaliev, A.Sh. Sarybaev, J.Sh. Imanakunova, B.F. Imanov, A.A. Ibragimov, N.T. Davidova*

Chronic Reno-Cardial Continuum in Glomerulonephritis

**ДИСКУССИИ****DISCUSSION**

*Никулина Н.Н., Якушин С.С.*

Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда

60 *N.N. Nikulina, S.S. Yakushin*

The Modern Aspects of Diagnosis Formulation and Statistical Recording of Myocardial Infarction

**РЕЦЕНЗИЯ****NEW BOOKS**

*Б.А. Сидоренко*

Рецензия на книгу Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова «Справочник по внутренним болезням»

67 *B.A. Sidorenko*

R.G. Oganov, M.N. Mamedov «Handbook of Internal Diseases»

**ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ****SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS****Приложение для практических врачей****SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS???****ЛЕКЦИЯ****LECTURE**

*Глезер М.Г., Асташкин И., Киселева А.Е.*

Можно ли улучшить результаты консервативного лечения пациентов с острым коронарным синдромом?

69 *M.G. Gleser, E.I. Astashkin, A.E. Kiseleva*

Is it Possible to Improve Results in the Conservative Treatment Strategy in Patients With Acute Coronary Syndrome?

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ****CLINICAL SEMINARS**

*Милуков В.Е., Жарикова Т.С.*

Значение оценки перфузии в определении уровня функциональной достаточности миокарда

75 *V.E. Milyukov, T.S. Zharikova*

The Importance of Perfusion Assessment for Determination of Functional Sufficiency of Myocardium

*Морозова Т.Е., Юдина И.Ю.*

Выбор диуретической терапии в кардиологической практике

80 *T.E. Morozova, I.Y. Yudina*

Selection of Diuretic Therapy in Cardiology Practice

*Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В., Воевода М.И.*

Пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – новые возможности гиполипидемической терапии

84 *K.S. Astrakova, Yu.I. Ragino, E.V. Shakhtshneider, M.I. Voevoda*

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-Type 9 (PCSK9) – New Opportunities of Lipid-Lowering Therapy

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ****CASE REPORTS**

*Каткова Л.А., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Довгалецкий Я.П., Сахарова Н.К., Пантелеева Е.А., Паршина Е.А.*

Хроническая сердечная недостаточность вследствие формирования гигантской псевдоаневризмы левого желудочка после безболевого инфаркта миокарда у больной сахарным диабетом 2-го типа

92 *L.A. Katkova, N.V. Furman, P.V. Dolotovskaya, Ya.P. Dovgalevsky, N.K. Sakharova, E.A. Panteleeva, E.A. Parshina*

Chronic Heart Failure Due to Formation of Giant Left Ventricular Pseudoaneurysm After Painless Myocardial Infarction in a Female Patient With Diabetes

## Ассоциация полиморфизмов I/D и T-786C генов ACE и NOS3 с особенностями течения ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.5-10>

С.А. АФАНАСЬЕВ, Э.Ф. МУСЛИМОВА, Т.Ю. РЕБРОВА, Т.Н. СЕРГИЕНКО, А.Н. РЕПИН

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Контактная информация: Афанасьев С.А. E-mail: [tursky@cardio.tsu.ru](mailto:tursky@cardio.tsu.ru)

**Цель исследования.** Изучение взаимосвязи инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ACE и полиморфизма T-786C гена NOS3 с особенностями течения ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. **Материал и методы.** Обследованы 114 больных хронической ИБС, из которых у 29,8% диагностирован СД 2-го типа. Полиморфизмы генов ACE и NOS3 у всех больных определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с праймерами НПФ «ЛИТЕХ». **Результаты.** Больные с сочетанной патологией относились к более старшей возрастной группе, характеризовались повышенной частотой развития ожирения и преобладанием хронической сердечной недостаточности II функционального класса. Для этих пациентов обнаружена ассоциация аллеля D гена ACE с более высокой частотой выявления дислипидемии и ожирения. В группе пациентов с ИБС без СД показана сильная связь полиморфизма I/D гена ACE и умеренная ассоциация полиморфизма T-786C гена NOS3 с тяжестью течения стенокардии напряжения. Установлено также, что распространенность дислипидемии среди носителей генотипов II и TT была меньше, чем среди носителей других генотипов. **Заключение.** Наличие СД 2-го типа как фоновой патологии приводит к изменению характера ассоциации полиморфизмов I/D и T-786C гена ACE и гена NOS3 с клиническими характеристиками у больных с хронической формой ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, ген ACE, ген NOS.

## Association of I/D and T-786C Polymorphisms of ACE and NOS3 Genes With Features of the Course of Ischemic Heart Disease and Diabetes Mellitus Type 2

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.5-10>

S.A. AFANASIEV, E.F. MUSLIMOVA, T.Y. REBROVA, T.N. SERGIENKO, A.N. REPIN

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

Contact information: Afanasiev S.A. E-mail: [tursky@cardio.tsu.ru](mailto:tursky@cardio.tsu.ru)

**Aim:** to study relationship of ACE insertion-deletion (I/D) polymorphism and NOS3 T-786C polymorphism with characteristics of the course of ischemic heart disease (IHD) at the background of diabetes mellitus. **Materials and Methods.** Were examined 114 patients with IHD, 29.8% of patients had type 2 diabetes mellitus. ACE and NOS3 polymorphisms were determined by allele-specific polymerase chain reaction with primers by «Lytech». **Results.** Patients with combined pathology belonged to older age group, had increased frequency of obesity and predominance of functional class II chronic heart failure. In this group we detected association of D allele of the ACE gene with higher frequency of dyslipidemia and obesity. Among patients with IHD without diabetes we observed associations of ACE I/D and NOS3 T-786C polymorphisms (close and moderate, respectively) with severity of effort angina. We also found that frequency of dyslipidemia among carriers of II and TT genotypes was lower than among carriers of other genotypes. **Conclusion.** Presence of type 2 diabetes as background pathology leads to a change of character of association of ACE I/D and NOS3 T-786C polymorphisms with clinical characteristics of patients with IHD.

**Key words:** ischemic heart disease; type 2 diabetes mellitus; ACE; NOS3.

В последние десятилетия показана значительная роль ангиотензинпревращающего фермента (гена ACE) и фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS<sub>3</sub>) в реализации патогенетического влияния традиционных факторов риска на развитие ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Некоторые полиморфизмы генов этих ферментов, в частности инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм гена ACE и –786T>C в промоторной области гена NOS3, рассматриваются в качестве предикторов сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Все большее число исследователей разделяют точку зрения, согласно которой генетические факторы способны определять риск развития и тяжесть заболевания, а также индивидуальную восприимчивость к фармакологическим препаратам и отдаленные результаты хирургического лечения [6, 7]. В то же время не снижается

важность изучения метаболических предикторов и молекулярно-биохимического фона, на котором происходит развитие патологии сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в экономически развитых странах наблюдается увеличение распространенности гипергликемии и сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД-2) [8]. Известно, что у лиц, страдающих СД-2, риск развития сосудистой патологии, в том числе поражений коронарных артерий, возрастает в 2–4 раза. В свою очередь сочетание СД и коронарной недостаточности более чем в 4 раза повышает риск летального исхода [9]. Это позволяет предполагать, что субъекты, являющиеся носителями определенных полиморфных вариантов генов, будут характеризоваться более тяжелым течением ИБС, особенно на фоне СД-2.

Цель исследования состояла в изучении взаимосвязи инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ACE и полиморфизма T-786C гена NOS3 с особенностями течения ИБС на фоне СД-2.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 9: 5–10

## Материал и методы

В исследование были включены 114 больных (мужчины и женщины) с хронической формой ИБС, из которых у 29,8% диагностирован СД-2. В период пребывания в стационаре всем пациентам были выполнены стандартные лабораторные и функциональные исследования, назначена антиангинальная и антиагрегантная терапия в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [10].

Исследование получило одобрение Этического комитета и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г., пересмотренной в 1989 г. в Гонконге. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследуемую выборку пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили 34 (29,8%) пациентов, имеющих ИБС и СД-2 (группа ИБС+СД), а во 2-ю — 80 (70,2%) больных ИБС без СД (группа ИБС). Образцы венозной крови собирали в асептических условиях в пробирки типа BD Vacutainer K3-EDTA. Геномную ДНК выделяли с помощью коммерческого набора Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США) по протоколу производителя. Полиморфные варианты генов *ACE* и *NOS3* определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров, разработанных НПФ «Литех» (Москва, Россия) на амплификаторе T100 («Bio-Rad Laboratories», США). Продукты ПЦР регистрировали электрофоретически в 3% агарозном геле с добавлением бромида этидия.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ SPSS версия 13.0 (США). Анализ качественных переменных выполняли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного теста Фишера, а также с применением z-статистики. Результаты представлены как число случаев и проценты. Количественные данные анализировали с помощью теста Манна—Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) — Me (Q1; Q3). Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика групп пациентов показана в табл. 1. Группа ИБС+СД представлена пациентами более старшего возраста ( $p=0,041$ ), в ней преобладали больные с ожирением ( $p=0,029$ ). Индекс массы тела для этой группы составил  $31 \text{ кг/м}^2$  и более, тогда как для группы ИБС не превышал  $29,9 \text{ кг/м}^2$ . В группе ИБС+СД у пациентов чаще отмечалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца ( $p=0,015$ ) и реже — ХСН I ФК ( $p=0,029$ ). По другим клиническим характеристикам достоверных различий между рассматриваемыми группами не было.

В общей выборке обследованных пациентов частота аллелей I и D гена *ACE* составила 0,47 и 0,53 соответственно. Носителями гомозиготных генотипов II и DD являлись 25,11 и 32,11% больных, на долю гетерозиготного генотипа ID пришлось 56,79% обследованных лиц. Частота аллелей C и T гена *NOS3* составила 0,41 и 0,59 соответственно. Носителями гомозиготных генотипов CC и TT являлись 18,97 и 39,97% пациентов, гетерозиготного генотипа TC — 55,07%. Распределение генотипов и аллелей находилось в равновесии Харди—Вайнберга ( $p=0,477$  для гена *ACE* и  $p=0,689$  для гена *NOS3*).

Между группами ИБС и ИБС+СД мы не выявили достоверных различий по распределению частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *ACE*. При анализе полиморфизма T-786C гена *NOS3* для группы ИБС+СД была характерна меньшая частота генотипа CC, однако это различие не было статистически значимым (см. табл. 1).

Результаты оценки ассоциации тяжести ИБС с рассматриваемыми полиморфизмами генов *ACE* и *NOS3* представлены в табл. 2 и 3. В зависимости от выявленных генотипов пациенты были разделены на подгруппы, при этом генотипы ID и DD гена *ACE* и генотипы TC и CC гена *NOS3* рассматривались совместно.

В группе ИБС (см. табл. 2) обнаружена ассоциация полиморфизма I/D гена *ACE* с тяжестью стенокардии напряжения (СН);

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Показатель	Группа пациентов		p
	ИБС (n=80)	ИБС+СД (n=34)	
Возраст, годы	56 (52; 61)	62 (54; 69)	0,041*
Мужчины	67 (83,8)	25 (73,5)	0,206
Ожирение	25 (31,3)	18 (52,9)	0,029*
Дислипидемия	65 (83,3)	27 (79,4)	0,618
ИМ	66 (82,5)	25 (73,5)	0,275
Возраст первичного ИМ, годы	53 (48; 55)	55 (51,5; 60,5)	0,070
Стенокардия напряжения I/II/III ФК	11 (14,1)/33 (42,3)/34 (43,6)	7 (20,5)/15 (44,1)/12 (35,3)	0,302
ХСН I/II/III ФК	25 (31,6)/29 (36,7)/25 (31,7)	4 (11,8)/21 (61,8)/9 (26,5)	0,041*
Курение	51 (68)	20 (60,6)	0,456
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,3; 6,2)	5,1 (4,5; 5,9)	0,614
Триглицериды, ммоль/л	1,65 (1,26; 2,39)	1,89 (1,32; 2,6)	0,268
Генотипы <i>ACE</i> : II/ID/DD	21 (26,3)/36 (45)/23 (28,8)	6 (17,6)/17 (50)/11 (32,4)	0,613
Частота аллелей I/D, %	0,49/0,51	0,43/0,57	0,398
Генотипы <i>eNOS3</i> : TT/TC/CC	29 (36,3)/34 (42,5)/17 (21,3)	12 (35,3)/19 (55,9)/3 (8,8)	0,220
Частота аллелей T/C, %	0,57/0,43	0,63/0,37	0,420

*Примечание.* Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), если не указано другое. \* — достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ). Здесь и в табл. 2—4: ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; здесь и в табл. 2 и 3: ИМ — инфаркт миокарда; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Таблица 2. Распределение генотипов и клинические характеристики в группе ИБС**

Показатель	Ген ACE		Ген eNOS	
	II	ID+DD	TT	TC+CC
Возраст, годы	59 (55; 61)	55 (52; 61)	57 (54; 61)	55 (52; 62)
Мужчины	15 (71,4)	52 (88,1)	24 (82,8)	43 (84,3)
Частота ИМ, 0/1/2 и более	3 (14,3)/14 (66,7)/4 (19)	11 (18,6)/42 (71,2)/6 (10,2)	5 (17,2)/20 (69)/4 (13,8)	9 (17,6)/36 (70,6)/6 (11,8)
Возраст первичного ИМ, годы	53,5 (49; 57)	51,5 (47,5; 54)	52,5 (49; 55)	53 (47; 54)
Стенокардия напряжения I/II/III ФК	4 (19)/2 (9,5)/15 (71,5)	7 (12,3)/31 (54,4)*/19 (33,3)*	6 (21,4)/7 (25)/15 (53,6)	5 (10)/26 (52)*/19 (38)
ХСН I/II/III ФК	4 (19)/9 (42,9)/8 (38,1)	21 (36,2)/20 (34,5)/17 (29,3)	6 (20,7)/11 (37,9)/12 (41,4)	19 (38)/18 (36)/13 (26)
Ожирение	5 (23,8)	20 (33,9)	6 (20,7)	19 (37,3)
Дислипидемия	15 (75)	50 (86,2)	23 (85,2)	42 (82,4)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (4,7; 6,5)	4,9 (4,1; 6,0)	5,2 (4,1; 6,3)	4,9 (4,3; 6,1)
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,3; 2,3)	1,7 (1,3; 2,4)	1,8 (1,4; 2,6)	1,6 (1,2; 2,3)

Примечание. \* — достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Распределение генотипов и клинические характеристики в группе ИБС+СД**

Показатель	Ген ACE		Ген eNOS	
	II	ID+DD	TT	TC+CC
Возраст, годы	55 (51; 69)	62 (58; 69)	68 (56; 70)	62 (54; 64)
Мужчины	4 (66,7)	21 (75)	7 (58,3)	18 (81,8)
Число развития ИМ в анамнезе: 0/1/2 и более	2 (33,3)/4 (66,7)/0	7 (25)/17 (60,7)/4 (14,3)	3 (25)/8 (66,7) /1 (8,3)	6 (27,3)/13 (59,1)/3 (13,6)
Возраст первичного ИМ, годы	52 (49,5; 52,5)	56,5 (51,5; 62,0)	52 (47; 55)	59 (53; 62)
Стенокардия напряжения I/II/III ФК	1 (16,7)/4 (66,6)/1 (16,7)	6 (21,4)/11 (39,3)/11 (39,3)	3 (25,0)/5 (41,7)/4 (33,3)	4 (18,1)/10 (45,5)/8 (36,4)
ХСН I/II/III ФК	2 (33,3)/2 (33,3)/2 (33,3)	2 (7,1)/19(67,9)/7 (25)	1 (8,3)/6 (50)/5 (41,7)	3 (13,6)/5 (68,2)/4 (18,2)
Ожирение	2 (33,3)	16 (57,1)	7 (58,3)	11 (50)
Дислипидемия	3 (50)	24 (85,7)*	9 (75)	18 (81,8)
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,3; 5,6)	5,1 (4,6; 5,9)	5,3 (4,9; 6,1)	5,0 (4,3; 5,9)
Триглицериды, ммоль/л	2,4 (1,5; 2,6)	1,9 (1,3; 2,5)	1,6 (1,3; 2,6)	2,0 (1,5; 2,6)

Примечание. Здесь и в табл. 4 \* — достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).

$p < 0,001$ ). Так, среди пациентов с генотипом II чаще встречалась СН III ФК ( $p = 0,004$ ) и реже II ФК ( $p < 0,001$ ). Среди носителей генотипов TT и TC+CC гена NOS3 частота выявления СН I и III ФК статистически не различалась, но у пациентов с генотипом TT СН II ФК встречалась реже, чем у носителей аллеля C ( $p = 0,02$ ).

В случае сочетанного развития патологий (группа ИБС+СД) достоверных различий между пациентами с разными аллельными вариантами генов ACE и NOS3 по тяжести СН не обнаружено (см. табл. 3). Но в этой группе отмечено умеренное увеличение частоты развития дислипидемии у пациентов с генотипами ID и DD ( $p = 0,049$ ).

Для анализа сочетанного влияния полиморфизмов I/D гена ACE и T-786C гена NOS3 на особенности течения заболевания пациентов в группах ИБС и ИБС+СД распределили на 3 подгруппы в зависимости от генотипов. В подгруппу II и TT вошли носители гомозиготных генотипов II и TT, подгруппа D или C включала носителей либо аллеля D, либо аллеля C, и носители аллеля D и аллеля C вошли в подгруппу D и C. Результаты сравнения клинических характеристик в сформированных подгруппах представлены в табл. 4.

В группе ИБС выявлена ассоциация полиморфизмов с течением СН ( $p = 0,017$ ). Так, частота выявления СН II ФК увеличилась с 7,1% в подгруппе II и TT до 58,1% в подгруппе D и C

( $p = 0,002$ ). При этом в подгруппе II и TT оказалось наибольшее число больных с СН I ФК ( $p = 0,027$ ). В этой же подгруппе была значимо меньше распространенность дислипидемии ( $p = 0,046$ ).

В группе ИБС+СД мы выявили только ассоциацию полиморфизмов с риском ожирения ( $p = 0,044$ ). При этом в подгруппе II и TT не было ни одного больного с ожирением.

## Обсуждение

Считается, что наличие у пациентов с ИБС патологии углеводного обмена затрудняет терапевтическое сопровождение и увеличивает риск смерти [9, 11]. Есть данные о значительном влиянии полиморфизмов генов ACE и NOS3 на функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и продукцию NO как в норме, так и при патологии [2, 12, 13]. Вероятно, эти полиморфизмы могут играть важную роль в формировании каскада метаболических нарушений у больных с сочетанным развитием ИБС и СД. Такой фон будет определять особенность клинического проявления коронарной патологии. Известно, что ангиотензин II блокирует инсулин-опосредованный транспорт глюкозы, усиливает инсулинорезистентность и стимулирует митогенное и пролиферативное действие инсулина [1]. В свою очередь NO эндотелиального происхождения усиливает захват глюкозы мышечными клет-

Таблица 4. Сочетанное влияние полиморфизмов на клинические характеристики пациентов

Показатель	Группа пациентов					
	ИБС		D и C	ИБС+СД		
	II и TT	D или C		II и TT	D или C	D и C
Возраст, годы	59 (55; 62)	56 (54; 61)	55 (51; 64)	69 (59; 70)	59 (54; 69)	62 (59; 65)
Число развития ИМ в анамнезе: 0/1/2 и более	2 (14,3)/ 9 (64,3)/3 (21,4)	4 (18,2)/16 (72,7)/ 2 (9,1)	8 (18,2)/31 (70,5)/ 5 (11,4)	2 (66,7) / 1 (33,3)/0	1 (8,3) /10 (83,3)/1 (8,3)	6 (31,6)/10 (52,6)/3 (15,8)
Возраст первичного ИМ, годы	53 (49; 58)	53 (49; 55)	52 (47; 54)	—	53 (51; 55)	59 (54; 62)
Стенокардия напряжения I/II/III ФК	4 (28,6)*/1 (7,1)*/ 9 (64,3)	2 (9,5)*/7(33,3)/ 12 (57,2)	5 (11,6)/ 25 (58,1)*/13 (30,2)	0/2 (66,7)/1 (33,3)	4 (33,3) / 5 (41,7)/ 3 (25,0)	3 (15,8)/ 8 (42,1)/ 8 (42,1)
ХСН I/II/III ФК	3 (21,4) /5 (35,7)/ 6 (42,9)	4 (18,2)/10 (45,5)/ 8 (36,4)	18 (41,9)/ 14 (32,6)/11 (25,6)	1 (33,3)/0/2 (66,7)	1 (8,3)/ 8 (66,7)/3 (25)	2 (10,5)/ 13 (68,4)/ 4 (21,1)
Ожирение	3 (21,4)	5 (22,7)	17 (38,6)	0	9 (75)	9 (47,4)*
Дислипидемия	9 (69,2)*	20 (95,2)*	36 (81,8)	1 (33,3)	10 (83,3)	16 (84,2)
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 (4,0; 6,6)	5,2 (4,7; 5,6)	4,8 (4,2; 6,2)	4,9 (4,6; 5,1)	5,5 (5,0; 6,9)	5,0 (4,4; 5,8)
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,3; 2,3)	1,8 (1,4; 2,6)	1,6 (1,2; 2,3)	1,5 (1,4; 2,3)	2,2 (1,3; 2,6)	1,9 (1,3; 2,6)

ками, а ингибирование фермента eNOS3 снижает интенсивность этого процесса [2, 14].

В нашем исследовании мы оценивали влияние полиморфизмов I/D гена ACE и T-786C гена NOS3 на выраженность клинической картины заболевания у пациентов с сочетанным развитием ИБС и СД. По нашим данным, между группами больных ИБС+СД и ИБС без СД нет достоверных различий по распределению частот генотипов рассматриваемых полиморфизмов. Но результаты исследования показывают, что группа с сочетанной патологией представлена больными более старшего возраста, и в ней высока распространенность ожирения. Для этой группы характерно также преобладание пациентов с ХСН II ФК.

Для уточнения возможной связи между тяжестью течения ИБС и генетическими факторами мы провели оценку ассоциации клинических характеристик с полиморфизмами I/D и T-786C генов ACE и NOS3 соответственно. Мы обнаружили сильную ассоциацию I/D полиморфизма гена ACE с тяжестью СН, но только в группе больных ИБС без СД. Следует отметить, что среди носителей генотипа II чаще встречались пациенты с СН III ФК, в то время как среди носителей аллеля D преобладали пациенты со II ФК. Напротив, в группе больных с сочетанной патологией достоверной связи I/D полиморфизма с тяжестью СН не выявлено, но обнаружена умеренная ассоциация между носительством генотипов ID и DD с дислипидемией. Полученные нами результаты не противоречат данным ряда работ, показавших, что носители генотипа DD имели высокий риск неблагоприятного течения ИБС, в том числе из-за развития метаболических нарушений [15–17].

Важной представляется оценка сочетанного влияния полиморфных вариантов генов ACE и NOS3 на течение ИБС. Ассоциация полиморфизмов с тяжестью СН обнаружена только в группе ИБС без СД. Среди больных, являющихся носителями аллелей D и C, более чем у 50% была установлена СН II ФК, в отличие от носителей генотипов II и TT. Для гомозигот по аллелям I и T характерна и меньшая распространенность дислипидемии — важного фактора риска прогрессирования атеросклеротического процесса. В то же время в случае сочетанной патологии мы смогли выявить только ассоциацию

с риском ожирения, причем среди больных, являющихся одновременно носителями генотипов II, и TT, не было ни одного с ожирением. На тенденцию снижения частоты аллеля I и увеличения частоты аллеля D гена ACE при наличии абдоминального ожирения указывают и некоторые другие исследования [18].

Полученные нами результаты могут свидетельствовать в пользу того, что носители генотипа II имеют меньший риск летального исхода при ИБС [15]. В то же время больные с генотипом DD более чувствительны к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, следовательно, у них с большей частотой происходит уменьшение ФК СН [19]. Отсутствие различий между генотипами по тяжести течения СН в группе с ИБС и СД может быть обусловлено также особенностями течения сочетанной патологии. Известно, что при сочетании нескольких патологий в результате неспецифической стресс-реакции, обусловленной перекрестной адаптацией и включением альтернативных механизмов кардиопротекции, может происходить повышение устойчивости миокарда. В экспериментах на крысах показано, что для животных с ИМ и стрептозотоцин-индуцированным СД характерны менее выраженные структурные нарушения миокарда и изменения энергетического метаболизма кардиомиоцитов [20]. При этом значительно меняется экспрессия Ca<sup>2+</sup>-АТФазы саркоплазматической сети. У пациентов с ИБС и СД также установлена лучшая функциональная активность саркоплазматической сети, чем у больных ИБС без сочетания с СД [21].

Таким образом, исследования, направленные на изучение особенностей течения хронической формы ИБС в сочетании с СД 2-го типа и влияния генетических факторов на данный процесс, по-прежнему остаются востребованными. Эти работы позволят раскрыть новые механизмы ремоделирования внутриклеточных процессов в условиях хронических патологий, определяющие клиническое течение самого заболевания.

## Выводы

Больные с сочетанной патологией относились к более старшей возрастной группе, характеризовались высокой распро-



страненностью ожирения и преобладанием хронической сердечной недостаточности II функционального класса. Для этих пациентов обнаружена ассоциация аллеля D гена ACE с более высокой распространенностью дислипидемии и ожирения.

У пациентов с ишемической болезнью сердца без сахарного диабета 2-го типа показана сильная связь полиморфизма I/D гена ACE и умеренная ассоциация полиморфизма T-786C гена

NOS3 с тяжестью течения СН. Установлено также, что распространенность дислипидемии среди носителей генотипов II и TT была ниже, чем среди носителей других генотипов.

Наличие сахарного диабета 2-го типа как фоновой патологии приводит к изменению характера ассоциации полиморфизмов I/D и T-786C гена ACE и гена NOS3 с клиническими характеристиками у больных хронической ишемической болезнью сердца.

#### Сведения об авторах:

**ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск**

Лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики

Афанасьев С.А. – д.м.н., проф., зав. лабораторией.

Муслимова Э.Ф. – мл.н.с. лаборатории.

Реброва Т.Ю. – к.м.н., н.с. лаборатории.

Отделение реабилитации больных ССЗ

Сергиенко Т.Н. – к.м.н., н.с. отделения.

Репин А.Н. – д.м.н., проф., зав. отделением.

E-mail: tursky@cardio.tsu.ru

#### Information about the author:

**Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia**

Sergey A. Afanasiev – MD, professor.

E-mail: tursky@cardio.tsu.ru

## Литература/REFERENCES

1. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus* 2010;13(3):14–19. Russian (Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет* 2010;13(3):14–19).
2. Kravchenko N.A., Yarmish N.V. Regulation of endothelial NO synthase expression and dysfunction of vessel endothelium at cardiovascular pathology. *Cytology and genetics* 2008;42(4):69–81. Russian (Кравченко Н.А., Ярыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. *Цитология и генетика* 2008;42(4):69–81).
3. Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Afanasiev S.A., Sergienko T.N., Repin A.N. D allele of the angiotensin converting enzyme gene is a putative risk factor of restenosis after coronary stenting in patients with coronary heart disease. *Klinicheskaya Meditsina* 2012;90(11):24–26. Russian (Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Аллель D гена ангиотензин-превращающего фермента — возможный фактор риска развития рестеноза после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина* 2012;90(11):24–26).
4. Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., Lau J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2008;168(10):1077–1089.
5. Cruz-Gonzalez I., Corral E., Sanchez-Ledesma M., Sanchez-Rodriguez A., Martin-Luengo C., Gonzalez-Sarmiento R. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2009;9:35.
6. Paternoster L., Martinez-Gonzalez N., Charleton R., Chung M., Lewis S., Sudlow C. Genetic effects on carotid intima-media thickness. Systematic assessment and meta-analyses of candidate gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2010;3:15–21.
7. Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Afanasiev S.A., Sergienko T.N., Repin A.N. Resistance to clopidogrel and polymorphism genes P2RY12 and GPIIb/IIIa in patients with chronic coronary heart disease. *Klinicheskaya Meditsina* 2013;91(8):29–31. Russian (Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIb/IIIa у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина* 2013;91(8):29–31).
8. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011. [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf) (20 May 2014).
9. Obrezan A.C., Bitzadze R.M. Structure of cardiovascular diseases of patients with 2nd type diabetes, diabetic cardiomyopathy as the special condition of myocardium. *Vestnik SPbGU: Series 11 «Medicine»* 2008;2:47–53. Russian (Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2008;2:47–53).
10. Akchurin R.S., Vasyuk Yu.A., Karpov Yu.A., Lupanov V.P., Martsevich S.Yu., Pozdnyakov Yu.M., Savchenko A.P., Yakushin S.S., Urinskiy A.M. National guidelines on the diagnosis and treatment of stable angina. Moscow, 2009;37 p. Russian (Акчурин Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А., Лупанов В.П., Марцевич С.Ю., Поздняков Ю.М., Савченко А.П., Якушин С.С., Уринский А.М. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. М., 2009;37 с.). [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_stabilnoy\\_stenokardii/](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/) (30 June 2014).
11. Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2013;13(4):192–207.
12. Le Hello C., Fradin S., Morello R., Coffin O., Maiza D., Hamon M.

- Contribution of deletion in angiotensin-converting enzyme but not A1166C angiotensin II type-1 receptor gene polymorphisms to clinical outcomes in atherothrombotic disease. *Archives of Medical Research* 2011;42(3):202–210.
13. Parkhomenko A.N., Kozhuhov S.N., Lutaj Ya.M., Moibenko A.A., Dosenko V.E. The T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide gene: Connection with the efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainian medical journal* 2008;66(4):20–23. Russian (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А., Досенко В.Е. Полиморфизм Т-786С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Украинский медицинский журнал* 2008;66(4):20–23).
  14. Vecoli C., Andreassi M.G., Liga R., Colombo M.G., Cocceani M., Carpegiani C., L'Abbate A., Neglia D. T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *BMC Medical Genetics* 2012;13:92.
  15. Boeva O.I. Clinicogenetic Model of two-year prognosis after acute coronary syndrome. *Journal of New Medical Technologies* 2008;15(2):68–70. Russian (Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. *Вестник новых медицинских технологий* 2008;15(2):68–70).
  16. Ribichini F., Pugno F., Ferrero V., Bussolati G., Feola M., Russo P., Di Mario C., Colombo A., Vassanelli C. Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in human coronary atherosclerotic plaques. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(6):1143–1149.
  17. Kotaska K., Kolarova J., Kotrcova K., Cepova J., Prusa R. Correlation between common genetic variants and risk factors associated with prediction of cardiovascular diseases in dyslipidemic patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2012;16(3):210–214.
  18. Kotlovskiy M.U., Kotlovskaya O.S., Osedko O.Y., Kirichenko D.A., Pokrovskiy A.A., Osedko A.V., Govorun V.M., Kotlovskiy U.V. Polymorphism of angiotensin converting enzyme in patients with hypertension and chronic form of ischemic heart disease. *Fundamental research* 2011;11(1):46–52. Russian (Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я., Кириченко Д.С., Покровский А.А., Оседко А.В., Говорун В.М., Котловский Ю.В. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС. *Фундаментальные исследования* 2011;11(1):46–52).
  19. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N., Efremov A.V., Safronov I.D., Pustovetova M.G., Mayanskaya S.D., Torim Yu.Yu., Karpov R.S. Pharmacogenomic control of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism — predominant risk factor of development of chronic heart failure and target of enalapril treatment. *Kardiologiya* 2013;53(3):9–14. Russian (Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Маянская С.Д., Торим Ю.Ю., Карпов Р.С. Фармакогенетический контроль полиморфизма I/D гена ангиотензин-превращающего фермента — доминирующего фактора риска развития хронической сердечной недостаточности и мишени для лечения эналаприлом. *Кардиология* 2013;53(3):9–14).
  20. Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Egorova M.V., Popov S.V. Comparative study of changes in energy metabolism in rat cardiomyocytes in postinfarction cardiosclerosis and diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2013;156(8):149–152. Russian (Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., Попов С.В. Сравнительное исследование изменений энергетического метаболизма в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном кардиосклерозе и сахарном диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2013;156(8):149–152).
  21. Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Koslov B.N., Popov S.V. Functional insufficiency of the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes in chronic heart disease. *Translational Medicine* 2012;13(2):61–65. Russian (Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Козлов Б.Н., Попов С.В. Функциональная недостаточность саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов при хронических патологиях сердца. *Трансляционная медицина* 2012;13(2):61–65).

Поступила 20.09.14 (Received 20.09.14)

## Блокада левой ножки пучка Гиса при нестабильной стенокардии. Летальность и частота инфаркта миокарда

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.11-14>

<sup>1</sup>В.М. БАЕВ, <sup>1</sup>Е.В. ЛАНЦОВА, <sup>1</sup>Д.Б. КОЗЛОВ, <sup>2</sup>Э.Ф. ВАРОВА

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, Пермь;

<sup>2</sup>БУЗ Пермского края Медсанчасть № 9 им. М.А. Тверье, Пермь

Контактная информация: Ланцова Е.В. E-mail: [lancovaev@mail.ru](mailto:lancovaev@mail.ru)

**Цель исследования.** Оценка летальности и неблагоприятных исходов у больных с нестабильной стенокардией (НС) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). **Материал и методы.** В исследование были включены 56 пациентов с НС и БЛНПГ и 310 пациентов с НС без БЛНПГ. Наблюдение за пациентами проводили в течение 14 дней пребывания их в стационаре (от поступления до момента выписки). Неблагоприятными исходами считали смерть (без установления причины), случаи развития инфаркта миокарда (ИМ), кардиогенного шока, инсульта. **Результаты.** Выявлено увеличение риска смерти в 3,4 раза и ИМ в 2,6 раза, уменьшение средней продолжительности жизни и времени дожития в стационаре на 1 сут при сочетании НС и БЛНПГ.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, блокада левой ножки пучка Гиса, неблагоприятные исходы.

## Left Bundle Branch Block in Unstable Angina. Mortality and Rate of Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.11-14>

<sup>1</sup>V.M. BAEV, <sup>1</sup>E.V. LANTSOVA, <sup>1</sup>D.B. KOZLOV, <sup>2</sup>E.F. VAROVA

<sup>1</sup>E.A. Wagner's Perm State Medical University, Perm, Russia; <sup>2</sup>Perm City Hospital №9, Perm, Russia

Contact information: Lantcova E.V. E-mail: [lancovaev@mail.ru](mailto:lancovaev@mail.ru)

**Aim:** to study mortality and adverse outcomes in patients with unstable angina (UA) and left bundle branch block (LBBB). **Material and methods.** We included in this study UA patients with ( $n=56$ ) and without LBBB ( $n=310$ ). Period of observation was 14 days (from admission to discharge). The following events were considered as adverse outcomes: death, myocardial infarction, carcinogenic shock, and stroke. **Results.** Combination of UA with LBBB was associated with increases of risk of death (3.4-fold) and myocardial infarction (2.6-fold), shortening of in-hospital mean duration of life and survival time by 1 day.

**Key words:** unstable angina; left bundle branch block; adverse outcomes.

У 16% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в течение первых суток состояние остается нестабильным и определяется как нестабильная стенокардия (НС) [1, 2]. По сравнению с острым инфарктом миокарда (ИМ) НС имеет более благоприятный прогноз жизни и характеризуется меньшей летальностью — от 1,8 до 11%, частотой развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — в 5,1% случаев [3–5]. Риск смерти при НС связывают с такими предикторами, как мужской пол, низкое артериальное давление, наличие сердечной недостаточности, изменения сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) и т.д. [1, 3, 6, 7].

Однако малоизученной оказалась прогностическая роль блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), наличие которой при ОКС и ИМ увеличивает частоту развития ССО и смерти в 6 раз — до 94%, как при краткосрочном (до 30 сут), так и долгосрочном (более 30 сут) наблюдении [8–12].

При НС и БЛНПГ остаются малоизученными не только клинические особенности, но и частота неблагоприятных исходов, что затрудняет выработку адекватной тактики лечения таких больных [13–16].

Недостаточные знания о прогностической роли БЛНПГ при НС служат причиной того, что больные с БЛНПГ в стационаре реже подвергаются катетеризации сердца, им редко выпол-

няют реваскуляризацию и чаще проводят консервативную терапию [3, 17].

Цель исследования — оценка летальности и неблагоприятных исходов у больных с НС и БЛНПГ.

### Материал и методы

В исследование были включены 366 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение МСЧ № 9 Перми. Основная группа была сформирована из 56 пациентов с НС и БЛНПГ, контрольную группу составили 310 пациентов с НС без БЛНПГ. В группе НС и БЛНПГ было 27 (48%) мужчин, в контрольной группе — 157 (51%). Половых различий между группами не было ( $p=0,78$ ). Медиана возраста пациентов с НС и БЛНПГ составила 75 (67–81) лет, пациентов контрольной группы — 68 (59–75) лет.

Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 14 дней (от поступления в стационар до момента выписки). Критерии включения в основную группу: наличие НС и БЛНПГ. Критерии исключения: синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, гиперкалиемия, желудочковый и узловой ритм сердца, искусственный водитель ритма, пороки сердца, операции реваскуляризации миокарда за текущий госпитальный период. НС диагностировали согласно рекомендациям Американского общества кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА, 2012) через 12 ч после начала болевого синдрома, в отсутствие признаков ИМ. Неблагоприятные исходы

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 11–14

оценивали по признакам: смерть (без установления причины), случаи развития ИМ, кардиогенного шока, инсульта.

Анализ сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) показал, что у пациентов группы НС и БЛНПГ гипертоническая болезнь встречается в 1,8 раза чаще, чем в контрольной (табл. 1).

**Таблица 1. Распространенность ССЗ у пациентов групп наблюдения**

Показатель	Группа НС и БЛНПГ (n=56)	Контрольная группа (n=310)	p
Стенокардия в анамнезе	44 (78,6)	218 (70,3)	0,269
ИМ в анамнезе	26 (46)	119 (38)	0,327
Фибрилляция предсердий	12 (21)	46 (14)	0,334
Хроническая сердечная недостаточность	44 (79)	223 (72)	0,482
Гипертоническая болезнь	52 (93)	159 (51)	нд

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–6 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; НС — нестабильная стенокардия; БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; нд — недостоверно.

При сравнении продолжительности стенокардии у пациентов обеих групп выявлено, что в группе НС и БЛНПГ давность заболевания составила 10 (8–20) лет, что достоверно больше, чем в контрольной группе — 9 (6–18) лет ( $p=0,006$ ). Данный результат мы связываем с более старшим возрастом пациентов с НС и БЛНПГ.

Различий по распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов сравниваемых групп выявлено не было (табл. 2).

Статистический анализ выполнен с использованием критерия Манна–Уитни, критерия  $\chi^2$ , кривых выживаемости (критерий Гехана), расчета времени дожития [18]. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Таблица 3. Посуточная летальность в группах наблюдения**

Время, дни	Группа НС и БЛНПГ		Контрольная группа	
	наблюдались к данному дню	умерли к данному дню	наблюдались к данному дню	умерли к данному дню
1	56	3	310	3
2	53	0	307	2
3	53	1	305	0
4	52	0	305	0
5	52	0	305	1
6	52	0	304	0
7	52	0	304	0
8	52	0	304	2
9	52	0	302	0
10	52	1	302	0
11	51	0	302	0
12	51	0	302	0
13	51	0	302	0
14	51	0	302	0
ВСЕГО		5		8

**Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов групп наблюдения**

Показатель	Группа НС и БЛНПГ (n=56)	Контрольная группа (n=310)	p
Перенесенный инсульт	6 (11)	44 (14,2)	0,667
Ожирение III–IV степени	4 (7)	15 (5)	0,771
ЦВБ	13 (23)	60 (19)	0,604
Сахарный диабет	16 (29)	67 (21)	0,331
ХОБЛ	15 (27)	65 (21)	0,410
Заболевания щитовидной железы	0 (0)	10 (3)	0,394
Анемия	7 (12,5)	36 (11,6)	0,933

*Примечание.* ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

## Результаты

Из числа наблюдаемых пациентов группы НС и БЛНПГ ( $n=56$ ) за время пребывания в стационаре умерли 5, в контрольной группе ( $n=310$ ) — 8. Суточная динамика летальности в группах наблюдения представлена в табл. 3.

Согласно представленным в табл. 3 данным, в группе НС и БЛНПГ в течение первых 3 сут пребывания в стационаре умерли 4 пациента (80% от всего числа умерших), за аналогичный период в контрольной группе — 5 (63% из числа умерших).

Мы провели статистический анализ летальности между группами при помощи сравнения кривых выживаемости с использованием критерия Гехана (см. рисунок). Результат показал, что достоверных различий по выживаемости нет ( $p=0,635$ ).

Однако метод сравнения кривых летальности не учитывает частоту смертей, поэтому для сравнительной оценки частоты смертельных исходов между группами мы использовали критерий  $\chi^2$  (табл. 4).

Результаты показали, что летальность в группе НС и БЛНПГ в 3,4 раза выше, чем в контрольной группе.

**Таблица 4. Результаты сравнительного анализа частоты госпитальной смертности в группах наблюдения**

Группа	Умершие	Выжившие	<i>p</i>
НС и БЛНПГ	5 (8,9)	51 (91,1)	0,049
НС без БЛНПГ	8 (2,6)	302 (97,4)	

Для сравнительной оценки выживаемости в изучаемых группах, которые не характеризуются 50% и выше летальностью к окончанию нашего исследования, мы провели расчет «времени дожития» (время жизни в стационаре 75% пациентов). Выявлено, что средняя длительность жизни пациентов с НС и БЛНПГ в стационаре составила 13 сут, а время дожития — 10 сут. Средняя длительность жизни пациентов контрольной группы составила 14 сут, а время дожития — 11 сут. Таким образом, у пациентов группы НС и БЛНПГ средняя длительность жизни в стационаре и время дожития были меньше на 1 сут, чем в контрольной группе.

Различий между умершими и выжившими пациентами с НС и БЛНПГ по полу и возрасту не выявлено (табл. 5).

**Таблица 5. Половозрастная характеристика умерших и выживших пациентов группы НС и БЛНПГ**

Показатель	Умершие (n=5)	Выжившие (n=51)	<i>p</i>
Мужчины	3 (60)	24 (47)	0,931
Женщины	2 (40)	27 (53)	0,999
Возраст, годы	77 (72—82)	75 (66—81)	0,59

Сравнение частоты развития ССО за госпитальный период наблюдения в группе НС и БЛНПГ показало достоверное увеличение в 2,6 раза числа случаев ИМ по сравнению с контрольной группой (табл. 6).

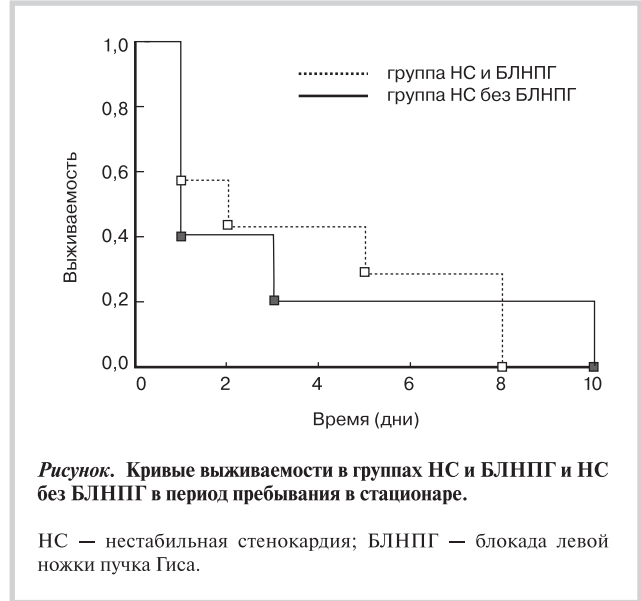
**Таблица 6. Результаты сравнительного анализа ССО у пациентов сравниваемых групп за госпитальный период**

Показатель	Группа НС и БЛНПГ (n=56)	Контрольная группа (n=310)	<i>p</i>
ИМ	7 (13)	17 (5)	0,048
Инсульт	0	0	—
Кардиогенный шок	0	6 (1,9)	0,643

*Примечание.* ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

## Обсуждение

ССЗ являются одной из ведущих причин смерти как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Наиболее высокая заболеваемость и смертность от ССЗ связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС). Госпитализации пациентов



с болью в грудной клетке составляют значительную часть всех острых госпитализаций [2, 19].

НС как одно из острых проявлений ИБС является опасным для жизни состоянием. Несмотря на применение современных методов лечения, сохраняются высокими смертность и частота развития острого ИМ у таких пациентов [2]. Сердечно-сосудистая смертность за 6 мес у больных с НС составляет 3—5%, а неблагоприятных сосудистых исходов — 15—20% [20]. При наличии у пациента НС и БЛНПГ смертность за 12 мес наблюдения составляет 22,9%, что достоверно выше, чем при остальных изменениях на ЭКГ при НС и не Q-ИМ [3].

Однако данных о смертности и частоте развития ССО за первые сутки развития НС и БЛНПГ недостаточно, что затрудняет прогностическую оценку БЛНПГ у больных с НС и снижает эффективность неотложной медицинской помощи. Результаты нашего исследования показывают, что БЛНПГ при НС является предиктором высокого риска смерти как в первые сутки заболевания, так и за весь госпитальный период. БЛНПГ при НС служит показателем к экстренной коронарографии и реваскуляризации для снижения риска смерти.

## Заключение

Наличие блокады левой ножки пучка Гиса при нестабильной стенокардии увеличивает риск смерти в 3,4 раза (в 8,9% случаев) и инфаркта миокарда в 2,6 раза (в 13% случаев), а также уменьшает среднюю длительность жизни и время дожития в стационаре на 1 сут.

### Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, Пермь

Кафедра скорой медицинской помощи

Баев В.М. — д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Ланцова Е.В. — аспирант кафедры.

Козлов Д. Б. — к.м.н., ассистент кафедры.

ГБУЗ Пермского края Медсанчасть № 9 им. М.А. Тверье, Пермь

Варова Э.Ф. — зав. кардиологическим отделением.

E-mail: lancovaev@mail.ru

**Information about the author:**

**E.A. Wagner's Perm State Medical University, Perm, Russia**

Elena V. Lancova – graduate student of the department.

E-mail: lancovaev@mail.ru

**Литература/REFERENCES**

1. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2009;361(11):1045–1057.
2. Tan W.A., Yang E.H., Moliterno D.J. Unstable Angina. <http://emedicine.medscape.com/article/159383-overview#showall>.
3. Cannon C.P., McCabe C.H., Stone P.H. et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):133–140.
4. Berger J.S., Elliott L., Gallup D. et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.
5. Lupón J., Valle V., Marrugat J. et al. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. RESCATE Investigators. *Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. J Am Coll Cardiol* 1999;34(7):1947–1953.
6. Ruiz-Bailén M., Macías-Guaras I., Rucabado-Aguilar L. et al. Mean length of stay and prognosis in unstable angina. Results from the ARIAM database. *Medicina clínica (Barc)* 2007;128(8):281–290.
7. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101(22):2557–2567.
8. Huvelle E., Fay R., Alla F. et al. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2010;2:156–163.
9. Baev V.M., Simanov D.R., Sosedkov A.B. Prehospital thrombolysis acute coronary syndrome in patients with acute left bundle branch block. *Kardiologiia* 2012;6:10–13. Russian (Баев В.М., Симанов Д.Р., Соседков А.Б. Догоспитальный тромболитиз при остром коронарном синдроме у больных с острой блокадой левой ножки пучка Гиса. *Кардиология* 2012;6:10–13).
10. Lewinter C., Torp-Pedersen C., Cleland J.G., Køber L. Right and left bundle branch block as predictors of long-term mortality following myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2011;12:1349–1354.
11. Francia P., Balla C., Paneni F., Volpe M. Left bundle-branch block — pathophysiology, prognosis, and clinical management. *Clin Cardiol* 2007;30:110–115.
12. Bansilal S., Aneja A., Mathew V. et al. Long-Term cardiovascular outcomes in patients with angina pectoris presenting with bundle branch block. *J Cardiol* 2011;107(11):1565–1570.
13. Lancova E., Baev V.M. Dependence of the severity of acute cardiac insufficiency in unstable angina to the presence of left bundle branch block. *European J Heart Fail* 2014;16:132.
14. Baev V.M., Koryukina I.P., Lantsova E.V. et al. Hypercreatininemia and prerenal azotemia — predictors of death in patients with unstable angina and left bundle branch block. *Advanc Environment Biol* 2014;8(10): 268–271.
15. Baev V.M., Koryukina I.P., Lantsova E.V. et al. Azotemia, pre-renal azotemia and decreased glomerular filtration rate in patients with unstable angina and left bundle branch block. *Global J Pharmacol* 2014;8(3):401–404.
16. Baev V.M., Koryukina I.P., Lantsova E.V. et al. Clinical features of unstable angina associated with left bundle branch block in the first day of the disease. *World J Med Scie* 2014;10(4):472–474.
17. Lotina A.S., Duplyakov D.V., Ehrlich A.D. Prognostic significance of left bundle branch block in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology* 2013;7(5):35–39. Russian (Лотина А.С., Дупляков Д.В., Эрлих А.Д. Прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2013;7(5):35–39).
18. Glantz S. *Biomedical Statistics. M.: Practice, 1999. 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с).*
19. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
20. David A.M. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation* 2010;121:2681–2691.

Поступила 20.05.15 (Received 20.05.15)

## Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.15-20>

М.В. МЕНЗОРОВ, А.М. ШУТОВ, Н.В. ЛАРИОНОВА, А.А. СТРАХОВ, Д.В. СЕРОВА

ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Ульяновск

Контактная информация: Мензоров М.В. E-mail: [menzorov.m.v@yandex.ru](mailto:menzorov.m.v@yandex.ru)

**Цель исследования.** Изучение прогностического значения эритропоэтина (ЭПО) крови у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материал и методы.** Обследованы 84 больных с ОКС (средний возраст  $63 \pm 11$  лет). У 21 (25%) пациента был диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST), у 12 (14%) — ОИМ без подъема сегмента ST, у 51 (61%) — нестабильная стенокардия. Тромболитическая терапия выполнена 10 (48%) больным с ОИМпST. Проведение коронарографии в период пребывания в стационаре являлось критерием исключения из исследования. При госпитализации определяли ЭПО в сыворотке крови. **Результаты.** В период пребывания в стационаре умерли 4 (5%) больных. Уровень ЭПО у умерших пациентов был достоверно выше — 78,1 (27,8; 143,5) и 9,0 (6,4; 14,1) МЕ/мл ( $p=0,004$ ). Среди больных ОИМ острое повреждение почек (ОПП) наблюдалось у 7 (21%), а среди пациентов с нестабильной стенокардией — только у 1 (2%). По результатам исследования, уровень ЭПО  $> 10,5$  МЕ/мл прогнозировал развитие ОПП у больных ОКС с чувствительностью 71% и специфичностью 67% (AUC=0,73). **Вывод.** Высокий уровень ЭПО в сыворотке крови во время госпитализации больного с ОКС может служить биомаркером высокого риска развития ОПП и смерти в стационаре.

**Ключевые слова:** биомаркеры, острый коронарный синдром, острое повреждение почек, острый коронарный синдром, прогноз, эритропоэтин.

## Prognostic Significance of Erythropoietin in Patients With Acute Coronary Syndrome

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.15-20>

M.V. MENZOROV, A.M. SHUTOV, N.V. LARIONOVA, A.A. STRAKHOV, D.V. SEROVA

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Contact information: Menzorov M.V. E-mail: [menzorov.m.v@yandex.ru](mailto:menzorov.m.v@yandex.ru)

**Aim:** to investigate the prognostic role of erythropoietin (EPO) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** Eighty-four patients (46 men, 38 women, mean age  $63 \pm 11$  years) with ACS were studied. Twenty-one patients had ST-elevation myocardial infarction (STEMI), 12 — non-ST-elevation myocardial infarction, 51 — unstable angina (UA). Ten patients with STEMI received thrombolytic therapy. Coronary angiography during hospitalization was criterion for exclusion from the study. Serum EPO was measured at hospital admission. **Results.** In-hospital mortality was 5%. Median EPO serum level was higher among patients who died (78.1 [27.8–143.5] vs. 9.0 [6.4–14.1] I.U./ml,  $p=0.004$ ). Acute kidney injury (AKI) was observed in 7 patients with myocardial infarction (21%) and only in 1 with UA. EPO  $> 10.5$  I.U./ml was a significant predictor of AKI development (area under curve 0.73; sensitivity 71%, specificity 67%). **Conclusion.** The results of the present study indicate that in patients with ACS admission serum level of EPO may be an important biomarker of development of AKI and in-hospital mortality.

**Key words:** biomarkers; acute coronary syndrome; acute kidney injury; acute heart failure; prognosis; erythropoietin.

Острое повреждение почек (ОПП) часто осложняет течение острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1–3], неблагоприятно влияя на ближайшие [1, 2, 4] и отдаленные исходы заболевания [5, 6], что диктует необходимость прогнозирования развития и ранней диагностики ОПП.

Современные рекомендации по диагностике ОПП, основанные на оценке динамики креатинина в сыворотке крови и диуреза, не позволяют осуществлять раннюю диагностику ОПП [7]. В этой связи в последнее время активно исследуются биомаркеры ОПП, среди которых наиболее изучены липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула острого повреждения почек 1-го типа (KIM-1), интерлейкин-18 (IL-18) [8–10]. Однако мнения об их прогностической ценности противоречивы [8–10], а практическое применение затруднено из-за отсутствия общепринятых количественных критериев нормы [11, 12]. Более того, по-видимому, биохимические маркеры больше подходят для диагностики ОПП, связан-

ного с выраженными структурными изменениями в почках, что наблюдается, например, при использовании нефротоксичных препаратов [11, 12]. В ситуации же, когда ОПП обусловлено преимущественно гемодинамическими нарушениями (кардиоренальный синдром), роль биомаркеров менее очевидна [8, 11, 12].

Между тем при нарушениях гемодинамики возникает гипоксия, в ответ на которую индуцируемый гипоксией фактор (HIF) стимулирует транскрипцию эритропоэтиновой мРНК и синтез эритропоэтина (ЭПО) [13]. Уровень ЭПО в ответ на гипоксию почек повышается достаточно быстро: уже в течение 30 мин после начала гипоксии в клетках определяется экспрессия HIF [14], а концентрация ЭПО повышается в 100–1000 раз [14, 15]. Это позволяет высказать гипотезу о возможности использования ЭПО как биомаркера ОПП, особенно в случаях, когда гемодинамические нарушения и гипоксия играют ключевую роль. В доступной литературе обнаружено всего одно исследование, в котором оценивалось влияние эндогенного ЭПО на прогноз у больных ОИМ, однако функция почек в этой работе не анализировалась [16].

Целью исследования явилось изучение прогностического значения ЭПО сыворотки крови у больных с острым коронар-

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 15–20

ным синдромом (ОКС), в том числе в развитии ОПП. Для того чтобы исключить нефротоксичное действие рентгенконтрастных препаратов и развитие контрастиндуцированного ОПП, в исследование были включены только те пациенты, которым по тем или иным причинам не выполнялась коронарография.

## Материал и методы

Обследованы 84 больных с ОКС: 46 (55%) мужчин и 38 (45%) женщин, средний возраст которых составил  $63 \pm 11$  лет. У 21 (25%) пациента был диагностирован острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), у 12 (14%) — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОИМбпST), у 51 (61%) — нестабильная стенокардия (НС). Тромболитическая терапия выполнена 10 (48%) больным с ОИМпST. Проведение коронарографии в период госпитализации являлось критерием исключения из исследования, для того чтобы исключить нефротоксичное действие рентгенконтрастного вещества. Протокол обследования был утвержден Этическим комитетом ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». В исследование включали больных, подписавших информированное согласие. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагностику ОКС и дифференциальную диагностику между ОИМ и НС осуществляли согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества [17, 18]. Тяжесть

острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по Т. Killip [19]. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (2012) [7]. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки крови до заболевания, поэтому исходным считали уровень креатинина в момент госпитализации, с последующей оценкой его динамики. В случае повышения уровня креатинина в сыворотке крови  $\geq 26,5$  мкмоль/л на протяжении 48 ч или  $\geq 1,5$  раза от исходного на протяжении 7 сут диагностировали ОПП. При увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным диагностировали I стадию ОПП, при увеличении в 2–2,9 раза — II стадию, в 3 и более раз или  $\geq 353,6$  мкмоль/л — III стадию. Диагностика ОПП по диурезу была затруднена, поскольку у больных отсутствовали показания к катетеризации мочевого пузыря, и почасовой учет диуреза был невозможен.

У всех больных при поступлении в стационар определяли концентрацию ЭПО в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов Erythropoietin ELISA.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий несвязанных переменных при нормальном распределении параметров определяли по критерию *t* Стьюдента, в случае, если распределение отличалось от нормального, использовали критерий U Манна–Уитни. Для сравнения зависимых переменных использовали критерий Вилкоксона. Проводили однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от

**Таблица 1. Характеристика больных с ОКС**

Показатель	Значение
<b>Все больные</b>	84
Мужчины	46 (55)
Женщины	38 (45)
Возраст, годы	$63 \pm 11$
<b>Диагноз</b>	
ОИМпST	21 (25)
ОИМбпST	12 (14)
НС	51 (61)
ИБС в анамнезе	22 (26)
Длительность анамнеза ИБС, годы	15 (3; 15)
АГ в анамнезе	70 (83)
Длительность АГ, годы	$13,3 \pm 5,9$
СД в анамнезе	12 (14)
Ожирение в анамнезе	24 (29)
<b>Тяжесть ОСН по Killip Т.</b>	
I стадия	41 (49)
II стадия	36 (43)
III стадия	4 (5)
IV стадия	3 (3)
<b>Индекс Grace, баллы</b>	
риск смерти в стационаре	$138,4 \pm 46,5$
риск смерти или ИМ в стационаре	$177,8 \pm 81,3$
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	$138,6 \pm 25,9$
Диастолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	$84,5 \pm 14,3$
Креатинин сыворотки при поступлении, мкмоль/л	100,0 (89,0; 116,0)
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$60,8 \pm 19,8$
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (при поступлении)	42 (50)
Эритропоэтин, МЕ/мл	9,6 (6,5; 15,1)

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%),  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение или  $Me$  (ИКР), где  $Me$  — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25-й перцентиль; 75-й перцентиль. Здесь и в табл. 2 ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ОКС — острый коронарный синдром; НС — нестабильная стенокардия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОСН — острая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; АД — артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



**Таблица 2. Относительный риск ОПП у больных с ОКС в зависимости от сопутствующей патологии**

Заболевание	Относительный риск	95% доверительный интервал	<i>p</i>
Ожирение	1,31	От 0,22 до 7,78	0,09
СД	8,25	От 1,38 до 49,32	0,02
ИБС	11,14	От 1,84 до 67,31	0,007
АГ	3,02	От 0,47 до 19,3	0,23
Наличие заболевания почек в анамнезе	0,89	От 0,09 до 8,78	0,92

*Примечание.* ОПП — острое повреждение почек.

вида распределения — Пирсона или  $\tau$  Кендалла). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для прогнозирования вероятности развития события применяли логистический регрессионный анализ, для оценки точности диагностического метода — ROC-анализ. В случае приблизительно нормального распределения данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде  $Me$  (ИКР), где  $Me$  — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25-й процентиль; 75-й процентиль. Различия считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Время от появления клинической картины ОКС до момента госпитализации составило 4,2 (2,5; 7,8) ч. ОПП выявлено у 8 (10%) больных. При этом у 6 (7%) пациентов диагностирована I стадия, у 2 (3%) — II стадия ОПП. Среди больных ОИМ ОПП диагностировано у 7 (21%), а среди пациентов с НС — только у 1 (2%).

У 7 (8%) пациентов с ОКС имелась ОСН III–IV стадии по Killip. Только у 5 из них удалось проследить динамику креатинина в течение 48 ч (остальные умерли раньше), у 4 из них имелось ОПП.

Группы пациентов с ОПП и без ОПП не различались по возрасту ( $63,4 \pm 11,5$  и  $61,7 \pm 10,4$  года;  $p=0,72$ ). Наличие в анамнезе артериальной гипертензии, ожирения, известного заболевания почек у больных ОКС не влияло на развитие ОПП, в то же время ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет в анамнезе являлись факторами риска развития ОПП (табл. 2). Необходимо отметить, что заболевание почек в анамнезе имелось у 13 (16%) пациентов, скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> обнаружена при поступлении у 50% больных. Тем не менее мы не можем констатировать у них хроническую болезнь почек (ХБП), поскольку необходимо проследить их судьбу в течение 3 мес. В этой связи по представленному материалу мы не можем отрицать роль ХБП как фактора, предрасполагающего к развитию ОПП.

Концентрация ЭПО в крови составила 9,6 (6,5; 15,1) МЕ/мл. Уровень ЭПО у больных с ОПП был достоверно выше, чем без ОПП — 16,1 (9,0; 41,1) МЕ/мл и 8,6 (6,4; 14,3) МЕ/мл соответственно ( $p=0,046$ ), так же, как и у пациентов с ОИМ по сравнению с больными с НС — 12,5 (8,2; 21,3) и 8,2 (6,0; 12,9) МЕ/мл соответственно ( $p=0,003$ ). Важно отметить, что пациенты с ОИМ и НС не различались по содержанию гемоглобина в крови ( $138,0 \pm 19,0$  и  $133,4 \pm 16,0$  г/л соответственно;  $p=0,08$ ). У больных ИБС в анамнезе отмечался более высокий чем у других пациентов уровень ЭПО — 13,3 (10,1; 28,2) МЕ/мл и 8,2 (6,4; 12,9) МЕ/мл ( $p=0,002$ ) соответственно. Уровень ЭПО более 10,5 МЕ/мл позволил прогнозировать развитие ОПП у пациентов с ОКС с чувствительностью 71% и специфичностью 67% ( $AUC=0,73$ ). Концентрация ЭПО в сыворотке

крови у больных с ОСН III–IV стадии по Killip составила 28,8 (14,5; 115,0) МЕ/мл, у пациентов с ОСН I–II стадии — 9,0 (6,4; 12,9) МЕ/мл ( $p=0,003$ ). Уровень ЭПО более 13,7 МЕ/мл был ассоциирован с ОСН III–IV стадии по Killip у больных ОКС с чувствительностью 86% и специфичностью 77% ( $AUC=0,85$ ).

В стационаре умерли 4 (5%) больных. Только у 2 из них удалось оценить динамику креатинина за 48 ч, поскольку остальные умерли раньше. У обоих пациентов имелось ОПП. Уровень ЭПО во время госпитализации у умерших пациентов был выше — 78,1 (27,8; 143,5) и 9,0 (6,4; 14,1) МЕ/мл ( $p=0,004$ ). Уровень ЭПО  $> 13,7$  МЕ/мл служил прогностическим фактором смерти больных ОКС в стационаре (чувствительность 100%, специфичность 75%;  $AUC=0,93$ ).

## Обсуждение

Нарушение функции почек у больных с ОКС ассоциируется с неблагоприятным госпитальным прогнозом [5, 20, 21] и является независимым предиктором смерти в отдаленном периоде [22]. По данным крупного американского регистра National Cardiovascular Data Registry, 30% больных ОИМнST и 43% пациентов с ОИМбпST имели ХБП на момент развития ОКС [6]. Согласно тому же регистру, у 30% из 59 970 обследованных больных с ОКС развилось ОПП [22].

ОПП, диагностированное согласно общепринятым критериям, не всегда сопровождается повышением таких биохимических маркеров, как NGAL, KIM-1, IL-18 и наоборот, увеличение концентрации биомаркеров не всегда сопровождается повышением уровня креатинина в сыворотке крови или снижением диуреза [8, 11, 12]. В этой связи эксперты ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) на 10-й согласительной конференции предложили выделять «нарушение функции» и «повреждение» почек либо их сочетание, в зависимости от степени повышения концентрации биомаркеров [12]. Противоречивость данных о диагностической ценности биохимических маркеров связывают с неоднородностью групп обследуемых пациентов, разным биологическим материалом и временем его забора от начала заболевания, использованием различных критериев ОПП [12], а в случае рентгенконтрастной нефропатии — с разным типом используемого контрастного вещества [23–25]. Попытка использовать биомаркеры ОПП для оценки прогноза у больных с ОКС также привела к неоднозначным результатам: от высокой прогностической значимости до минимальной [10, 23, 26].

В отсутствие воздействия контрастных препаратов гемодинамические факторы (снижение сердечного выброса или венозная гипертензия) являются важными причинами ОПП у больных с ОКС наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, влиянием гормональных (натрийуретический пептид) и иммунных (активация моноцитов) медиаторов [27]. ОСН при ОКС — частое явление [3, 8], наличие ОСН у пациентов с ОКС увеличивает вероятность ОПП [3, 4, 28]. В нашем исследовании

ОПП было верифицировано у 10% больных с ОКС, при этом наличие отека легких или кардиогенного шока существенно увеличивало риск развития острого нарушения функции почек.

Нарушения гемодинамики ведут к гипоксии почек, в ответ на которую HIF 1-го типа (HIF-1), а по некоторым данным, HIF 2-го типа (HIF-2) [29], опосредованно, путем ингибирования ферментов доменов HIF-пролилгидроксилазы (PHD1, PHD2, PHD3), приводит к накоплению негидроксилированных субъединиц HIF $\alpha$ , которые димеризируются с субъединицами HIF $\beta$  и оказывают влияние на транскрипцию HIF-чувствительных генов, включая ЭПО [29].

Существуют единичные работы по оценке уровня эндогенного ЭПО у пациентов с ОКС, в том числе в динамике [16, 30, 31]. Данные исследования продемонстрировали, что концентрация ЭПО у больных ОИМ при поступлении была значительно выше, чем в контрольной группе (здоровые люди), при этом уровни гемоглобина и гематокрита не различались [31]. Повышение уровня ЭПО у пациентов с ОИМ достигает пика через 24 ч и сохраняется до 7 сут с момента госпитализации, независимо от изменения концентрации гемоглобина [30, 31]. У больных с НС подобной динамики уровня ЭПО не отмечалось, и в целом его концентрация была достоверно ниже [30]. Наши данные также свидетельствуют, что уровень ЭПО у больных ОИМ был достоверно выше, чем у пациентов с НС, при этом различий по содержанию гемоглобина не было.

Только в одной работе изучалось влияние ЭПО на долгосрочный прогноз у больных ОИМ, и было установлено, что повышение уровня ЭПО более 8,8 МЕ/мл вело к увеличению смертности на 47%. Согласно нашим данным, уровень ЭПО >13,7 МЕ/мл прогнозировал смерть больных с ОКС в стационаре. При этом у всех умерших пациентов, у которых удалось оценить уровень креатинина в динамике, наблюдалось ОПП. Тем не менее связь высокого уровня ЭПО с повышенной летальностью следует трактовать с осторожностью в связи с небольшим числом наблюдений.

Сердечная недостаточность — одно из самых частых и тяжелых осложнений ОКС [32]. В доступной литературе обнаружено всего одно исследование, в котором показано, что в группе больных ОИМ с ОСН при более высоком уровне ЭПО долгосрочный прогноз был хуже [33]. В нашем исследовании концентрация ЭПО в сыворотке крови у больных с ОКС и ОСН III—IV стадии по Killip была достоверно больше, чем у остальных пациентов, при этом уровень ЭПО, превышающий 13,7 МЕ/мл, был ассоциирован с отеком легких или кардиогенным шоком.

Предполагается, что при нарастании сердечной недостаточности сердечный выброс уменьшается, и из-за снижения почечного кровотока и гипоксии почек содержание ЭПО увеличивается [33]. Кроме того, выработка ЭПО находится под влиянием системного воспаления, в том числе и при сердечной недостаточности, на это указывает связь между высокой кон-

центрацией ЭПО и уровнем С-реактивного белка у больных с ХСН [34, 35]. Кроме того, повышение содержания ЭПО в сыворотке крови связано с отсутствием ответа костного мозга на действие эндогенного ЭПО [36].

Рецепторы к ЭПО обнаруживаются не только в кроветворной ткани, но и нервных клетках, гладких мышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, клетках эндотелия, эпителия легких и почечных канальцев и др. [37]. Эти клетки способны не только экспрессировать рецепторы ЭПО, но и синтезировать ЭПО [38]. Все это позволяет предположить важность плейотропных эффектов ЭПО [38, 39]. ЭПО подавляет апоптоз и оказывает цитопротективные эффекты в клетках, экспрессирующих рецепторы к ЭПО (в том числе кардиомиоциты), через протеинкиназный каскад, включающий Janus-связанную киназу-2 (Jak2), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt20 и Ras-MAP киназу [40, 41]. Кроме того, было показано, что ЭПО через Janus-связанную киназу участвует в preconditionировании миокарда [42].

Попытка использовать плейотропные эффекты экзогенного ЭПО при лечении больных ОИМ дала неоднозначные результаты. Так, в экспериментах на животных было продемонстрировано уменьшение зоны инфаркта миокарда и улучшение функции левого желудочка [43—45]. К сожалению, при использовании экзогенного ЭПО при лечении больных ОИМ в половине случаев отсутствовало уменьшение зоны инфаркта [46—50], а в самом крупном исследовании REVEAL наблюдалось ухудшение прогноза на фоне введения ЭПО [51]. Более того, в современных рекомендациях KDIGO (2012) по лечению анемии у больных с ХБП рекомендуется использование эритропоэз-стимулирующих препаратов только при уровне гемоглобина ниже 100 г/л у больных до диализа, и 90—100 г/л у больных, получающих лечение гемодиализом, поскольку высокий уровень экзогенного ЭПО неблагоприятно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы [52].

## Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о важном прогностическом значении эритропоэтина в отношении развития как острого повреждения почек, так и острой сердечной недостаточности и смерти в стационаре у больных острым инфарктом миокарда. Высокий уровень эритропоэтина в сыворотке крови во время госпитализации больного с острым коронарным синдромом может служить биомаркером высокого риска развития острого повреждения почек и высокой летальности. Требуются дальнейшие исследования, которые позволят уточнить причинно-следственные взаимоотношения между содержанием эндогенного эритропоэтина и сердечно-сосудистой патологией.

*Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания на НИР.*

## Сведения об авторах:

**ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Ульяновск**

*Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета*

Мензоров М.В. - к.м.н., доцент кафедры.

Шутов А.М. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Ларионова Н.В. - соискатель ученой степени к.м.н. кафедры.

Страхов А.А. - аспирант кафедры.

Серова Д.В. - аспирант кафедры.

E-mail: menzorov.m.v@yandex.ru

**Information about the author:**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Department of Internal Medicine

Maxim V. Menzorov - PhD.

E-mail: menzorov.m.v@yandex.ru

**Литература/REFERENCES**

1. Menzorov M.V., Shutov A.M., Serov V.A., Mikhailova E.V. Acute kidney injury in patients with myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *Kardiologiya* 2012;52(5):8–12. Russian (Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Михайлова Е.В. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии. *Кардиология* 2012;52(5):8–12).
2. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Serov V.A., Mikhailova E.V., Parfenova E.A. Problems in the diagnosis of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2014;86(4):25–9. Russian (Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив* 2014;86(4):25–9).
3. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:8–18.
4. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M. et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med* 2010;38:438–444.
5. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y. et al. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:987–995.
6. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357–365.
7. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012;2:5–138.
8. Menzorov M.V., Shutov A.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute renal lesion in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaya Meditsina (Mosk)* 2014;92(3):54–58. Russian (Мензоров М.В., Шутов А.М. Липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина* 2014;92(3):54–58).
9. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):254–273.
10. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A. et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure. *Nefrologia* 2012;32(1):44–52.
11. Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1301–1311.
12. Endre Z.H., Kellum J.A., Di Somma S. et al. Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013;182:30–44.
13. Figueroa Y.G., Chan A.K., Ibrahim R. et al. NF- $\kappa$ B plays a key role in hypoxia-inducible factor-1 — regulated erythropoietin gene expression. *Exp Hematol* 2002;30:1419–1427.
14. Kes P., Basić-Jukić N., Furić-Cunko Kes V. Pleiotropic effects of erythropoietin. *Acta Med Croatica* 2009;63:Suppl. 1:46–53.
15. Osikov M.V., Grigoriev T.A., Fedosov A.A. Modern concepts of erythropoietin hemostasiologic effects. *Fundamental research* 2013;5:196–200. Russian (Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина. *Фундаментальные исследования* 2013;5:196–200).
16. Szummer K., Lindahl B., Sylvén C. et al. Relationship of plasma erythropoietin to long-term outcome in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2010;143(2):165–170.
17. National Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007;6(8):Suppl. 1: 415–500. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(8):Приложение 1:415–500).
18. National guidelines for the treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on ECG. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006;8(5):411–440. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;8(5):411–440).
19. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999–3054.
20. Wolk M.J., Scheidt S., Killip T. Heart failure complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1972;45(5):1125–1138.
21. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
22. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40–49.
23. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. *Circulation* 2012;125(3):497–504.
24. Chen T.H., Chang C.H., Lin C.Y. et al. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. *PLoS One* 2012;7(2):e32328.
25. Bagshaw S.M., Zappitelli M., Chawla L.S. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress 'Amid the noise and the haste'. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):235–238.
26. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:261–262.
27. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R. et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and

- cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(4):339–345.
28. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–1539.
  29. Chua H.R., Glassford N., Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83(6):721–727.
  30. Haase V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev* 2013;27(1):41–53.
  31. Nakamura R., Takahashi A., Yamada T. et al. Erythropoietin in patients with acute coronary syndrome and its cardioprotective action after percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2009;73(10):1920–1926.
  32. Ferrario M., Massa M., Rosti V. et al. Early haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(15):1805–1813.
  33. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J. et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–499.
  34. Belonje A.M., Westenbrink B.D., Voors A.A. et al. Erythropoietin levels in heart failure after an acute myocardial infarction: determinants, prognostic value, and the effects of captopril versus losartan. *Am Heart J* 2009;157(1):91–96.
  35. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–1023.
  36. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A. et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166–171.
  37. Van der Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L. et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008;29:1510–1515.
  38. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors. *The Oncologist* 2003;8(1):15–18.
  39. Taoufik E., Petit E., Divoux D. et al. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin — and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;22(105):6185–6190.
  40. Shutov A.M., Saenko Yu.V. Pleiotropic cardioprotective effects of erythropoietin. *Nephrology* 2006;10(4):18–22. Russian (Шутов А.М., Саенко Ю.В. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина. *Нефрология* 2006;10(4):18–22).
  41. Wojchowski D., Gregory R.C., Miller C.P. et al. Signal transduction in the erythropoietin receptor system. *Exp Cell Res* 1999;253:143–156.
  42. Ihle J.N. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995;377:591–594.
  43. Bolli R., Bhatti Z.A., Tang X.L. et al. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide. *Circ Res* 1997;81:42–52.
  44. Fliss H., Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996;79:949–956.
  45. Kajstura J., Cheng W., Reiss K. et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 1996;74:86–107.
  46. Lin X., Fujita M., Kanemitsu N. et al. Sustained-release erythropoietin ameliorates cardiac function in infarcted rat — heart without inducing polycythemia. *Circ J* 2007;71:132–137.
  47. Voors A.A., Belonje A.M., Zijlstra F. et al. HEBE III Investigators. A single dose of erythropoietin in STElevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31(21):2593–2600.
  48. Ferrario M., Arbustini E., Massa M. et al. High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: a pilot, randomised, placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2011;147(1):124–131.
  49. Liem A., van de Woestijne A.P., Bruijns E. et al. Effect of EPO administration on myocardial infarct size in patients with non-STE acute coronary syndromes: results from a pilot study. *Int J Cardiol* 2009;131(2):285–287.
  50. Binbrek A.S., Rao N.S., Al Khaja N. et al. Erythropoietin to augment myocardial salvage induced by coronary thrombolysis in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104(8):1035–1040.
  51. Suh J.W., Chung W.Y., Kim Y.S. et al. The effect of intravenous administration of erythropoietin on the infarct size in primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2011;149(2):216–220.
  52. Najjar S.S., Rao S.V., Melloni C. et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(18):1863–1872.
  53. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012;2:331–335.

Поступила 23.12.14 (Received 23.12.14)

## Госпитальные результаты и осложнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов различного возраста

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.21-26>

<sup>1,3</sup>А.М. КОЧЕРГИНА, <sup>1,2,3</sup>В.В. КАШТАЛАП, <sup>1,2</sup>Н.А. КОЧЕРГИН, <sup>1</sup>В.И. ГАНИУКОВ, <sup>1,3</sup>О.Л. БАРБАРАШ

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Кемерово

Контактная информация: Кочергина А.М. E-mail: [noony88@mail.ru](mailto:noony88@mail.ru)

**Цель исследования.** Оценить ранние результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов различного возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материал и методы.** В исследование включены 356 пациентов с острым ИМпST, подвергнутых ЧКВ в срок до 24 ч от начала заболевания в течение одного календарного года (2012 г.). Пациентов условно разделили на 2 группы: «молодые» — до 71 года и «пожилые» — пациенты в возрасте 71 год и старше. Оценивали различия по исходным клиническим характеристикам и ранние (госпитальные) результаты ЧКВ, а также геморрагические осложнения. **Результаты.** «Пожилые» пациенты по сравнению с «молодыми» характеризуются большей частотой дисфункции почек (53,84% против 19,78%) и миокарда (23,07 и 6,83% соответственно;  $p=0,0000$ ), артериальной гипертензии (97,43 и 83,81%;  $p=0,0018$ ), перенесенных инфарктов миокарда (19,23 и 10,43%;  $p=0,0376$ ). Среди пожилых больных реже встречались курильщики (10,25 и 34,53%;  $p=0,0000$ ), у них достоверно чаще регистрировалась острая сердечная недостаточность при поступлении в стационар (32,04 и 13,95%;  $p=0,0003$ ), выше была летальность (8,97 и 1,43%;  $p=0,0007$ ), несмотря на выполнение эффективного ЧКВ. При этом в этой группе пациентов также была выше частота геморрагических осложнений — больших кровотечений + гемотрансфузий (5,12 и 0,71%;  $p=0,0077$ ). **Заключение.** Пожилые пациенты с ИМпST характеризуются исходно большей клинической тяжестью по сравнению с пациентами молодого возраста. Ранние результаты первичных ЧКВ в этой группе хуже за счет более высокой летальности и геморрагических осложнений, что актуализирует проблему ведения этой группы пациентов в стационаре и необходимость минимизации геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, пожилой возраст, чрескожное коронарное вмешательство, геморрагические осложнения.

## In-hospital Outcomes and Complications of Percutaneous Coronary Interventions in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Different Age Groups

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.21-26>

<sup>1,3</sup>A.M. KOCHERGINA, <sup>1,2,3</sup>V.V. KASHTALAP, <sup>1,2</sup>N.A. KOCHERGIN, <sup>1</sup>V.I. GANYUKOV, <sup>1,3</sup>O.L. BARBARASH

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>Kemerovo Cardiologic Dispensary, Kemerovo, Russia  
<sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Contact information: Kochergina A.M. E-mail: [noony88@mail.ru](mailto:noony88@mail.ru)

**Aim:** to assess early (in-hospital) results of percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-elevation (STE) myocardial infarction (MI) in different age groups. **Materials and methods.** We enrolled in this study 356 patients with STEMI who underwent PCI within 24 hours of the disease during 1 year (2012). According to age all patients were divided into 2 groups: «young» ( $\leq 70$  years) and «older» ( $> 70$  years). **Results.** Compared with young in older group there were more patients with renal (53.84 vs. 19.78%) and myocardial (23.07 vs. 6.83%,  $p=0.0000$ ) dysfunction, hypertension (97.43 vs. 83.81%  $p=0.0018$ ), history of MI (19.23 vs. 10.43%,  $p=0.0376$ ), and acute heart failure at admission (32.04 vs. 13.95%,  $p=0.0003$ ), and less smokers (10.25 vs. 34.53%). Hospital mortality in older group was higher (8.97 vs. 1.43%,  $p=0.0007$ ) despite effective PCI. Rate of hemorrhagic complications (major bleedings + hemotransfusions) was also higher in older group (5.12 vs. 0.71%,  $p=0.0077$ ). **Conclusion.** Compared with younger older STEMI patients were characterized by more severe initial clinical condition and worse early results of primary PCI with higher mortality and rate of hemorrhagic complications. Thus the problem of improvement of management of this group of patients during hospitalization remains to be actual.

**Key words:** acute coronary syndrome; elderly age; percutaneous coronary intervention; hemorrhagic complications.

Глобальная тенденция к увеличению доли пожилого населения очевидна. Более того, подобная закономерность прослеживается не только в экономически развитых странах Европы, но и в ранее «отстававших» по этому показателю странах постсоветского пространства. По данным Департамента социального и экономического развития стран Европейского Союза, к 2050 г. доля населения в возрасте 80 лет и старше будет наибольшей именно в развивающихся, а не в экономически развитых странах [1].

Неуклонное постарение населения увеличивает удельный вес сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре заболеваемости и, следовательно, приводит к увеличению числа пожилых пациентов в практике кардиологов.

Несмотря на значительный прорыв в лечении острого коронарного синдрома (ОКС), усовершенствование фармакологической, технической и организационной составляющей оказания помощи, летальность от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) за последние годы остается относительно стабильной во многом вследствие «постарения» среднестатистического пациента [2].

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 21—26

Бесспорным является преимущество эндоваскулярной методики реперфузии миокарда над медикаментозной. Эта проблема наиболее актуальна для категории пациентов высокого риска, например, при наличии сахарного диабета или у лиц старших возрастных групп. Одним из критериев оценки преимущества этой методики по сравнению с тромболитической терапией помимо клинической эффективности является ее большая безопасность в плане снижения числа геморрагических осложнений [3, 4].

По результатам проведенных клинических исследований, пациенты с ИМпСТ пожилого и старческого возраста, которым проведены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), демонстрируют статистически значимо большее снижение числа повторных инфарктов и кардиоваскулярной смертности в отдаленном периоде наблюдения [5] по сравнению с пациентами того же возраста, не подвергшимися ЧКВ.

Однако результаты регистровых исследований не столь обнадеживающие. У пациентов с ИМпСТ пожилого и старческого возраста ЧКВ часто не проводятся из-за возрастных ограничений, а если и проводятся, то результаты таких вмешательств не столь впечатляющие [6]. Более того, результаты регистровых исследований показывают, что именно геморрагические осложнения могут быть лимитирующими в отношении результативности ЧКВ, они же влияют на риск развития неблагоприятного раннего и отдаленного исходов заболевания [2].

В ранее проведенных исследованиях возраст определен как независимый предиктор отказа от ЧКВ у пациентов с ИМпСТ [7–9]. При этом возраст пациента выступал в качестве «субъективного» критерия отказа от эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [9].

В рамках Федеральной программы были созданы так называемые сосудистые центры (первичные и региональные), а в повседневную практику введены Федеральные стандарты ведения пациентов с ИМпСТ, не предусматривающие возрастной «дискриминации». Подобные изменения формально сделали доступным ЧКВ для всех пациентов при наличии соответствующих показаний. С учетом увеличения числа пациентов с ОКС пожилого возраста, подвергаемых первичным ЧКВ, актуальной является оценка результатов таких вмешательств, в том числе с позиции риска развития осложнений.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке госпитальных результатов ЧКВ у пациентов с ИМпСТ разного возраста с определением частоты геморрагических осложнений.

## Материал и методы

Исследование проведено в Кузбасском региональном сосудистом центре, проанализированы результаты наблюдения за 356 пациентами с ИМпСТ разного возраста, подвергшимся ЧКВ в 2012 г. Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. Критериями включения стали типичный болевой ангинозный синдром давностью не более 24 ч от его начала, сопровождающийся подъемом сегмента ST на электрокардиограмме; выполненное по результатам экстренной коронарографии (КГ) первичное ЧКВ на инфаркт-связанной артерии с восстановлением коронарного кровотока до III степени по классификации TIMI. Пациенты, которым по результатам КГ не было показано вмешательство, а также при неуспешном первичном ЧКВ в настоящий анализ не включались.

Направленные на экстренную КГ 78 пациентов с ИМпСТ не были подвергнуты ЧКВ. Причинами отказа от вмешательства

стали многососудистое поражение, расцененное как показание к открытой реваскуляризации; невозможность проведения вмешательства ввиду кальциноза или мелкого диаметра артерии.

Средний возраст пациентов составил  $59,95 \pm 10,71$  года, преобладали мужчины ( $n=259$ ; 72,75%). Среднее время от начала заболевания до госпитализации составило  $9,42 \pm 6,74$  ч, неосложненный инфаркт миокарда имелся у 84,29% пациентов, снижение фракции выброса левого желудочка регистрировалось в 37 (10,39%) случаях. Ранее переносили инфаркт миокарда 44 (12,35%) пациента, подвергались реваскуляризации миокарда 20 (5,61%). У 309 (86,79%) пациентов имелась артериальная гипертензия (АГ) и у 295 (82,86%) дислипидемия, у 97 (27,24%) — снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (формула СКД-EPI), мультифокальный атеросклероз был у 96 (26,96%). Сахарный диабет (СД) 2-го типа на момент госпитализации имели 85 (23,87%) пациентов, 104 (29,21%) были активными курильщиками.

Все пациенты условно разделены в зависимости от возраста на 2 группы: «молодые» — до 71 года ( $n=278$ ) и «пожилые» — лица в возрасте 71 год и старше ( $n=78$ ).

Всем пациентам до поступления в катетеризационную лабораторию назначалась нагрузочная доза (600 мг) клопидогрела, до начала вмешательства (на догоспитальном этапе либо при поступлении) вводился нефракционированный гепарин (болюс из расчета 60 ед/кг). В послеоперационном периоде все пациенты получали двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию, включая ацетилсалициловую кислоту (75–150 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут), статины (аторвастатин 20 мг/сут),  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролола сукцинат) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, эналаприл). Диуретики в госпитальный период получали 122 (34,27%) пациента, в инотропных препаратах нуждались 54 (15,68%).

По результатам экстренной КГ тяжесть поражения коронарного русла оценивалась по шкале Syntax. Признаки мультифокального атеросклероза выявлялись с помощью дуплексного сканирования некоронарных магистральных артерий (экстракраниальных и магистральных артерий нижних конечностей).

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ «Statistica 8.0». Применены методы непараметрической статистики. Качественные значения представляли в абсолютных числах ( $n$ ) и процентах (%), которые сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Уровень критической значимости ( $p$ ) был принят равным 0,05.

## Результаты

Средний возраст в группе «молодых» пациентов составил  $55,76 \pm 7,95$  года, в группе пожилых —  $74,87 \pm 3,57$  года ( $p=0,000$ ). Несмотря на то что принято считать, что у пациентов старших возрастных групп выше коморбидность, в отношении распространенности нарушений углеводного обмена, дислипидемии и мультифокального атеросклероза достоверных различий между группами в настоящем исследовании не отмечено (табл. 1). Обращает внимание, что не было выявлено различий и по частоте ранее проведенных процедур реваскуляризации миокарда среди пациентов этих групп, что также, вероятно, влияло на решение врача в пользу инвазивной тактики ведения, несмотря на возраст пациента.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Показатель	Моложе 70 лет (n=278)	В возрасте 71 год и старше (n=78)	p
Средний возраст, годы	55,76±7,95	74,87±3,57	0,0000
Мужской пол	219 (78,77)	40 (51,28)	0,0000
СД 2-го типа, нарушение толерантности к углеводам	65 (23,38)	20 (25,64)	0,6793
Курение	96 (34,53)	8 (10,25)	0,0000
Дислипидемия	229 (82,37)	66 (84,61)	0,6430
Артериальная гипертензия	233 (83,81)	76 (97,43)	0,0018
ИМ в анамнезе	29 (10,43)	15 (19,23)	0,0376
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	16 (5,75)	4 (5,12)	0,8310
Мультифокальный атеросклероз	75 (26,97)	21 (26,92)	0,9930

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–4: данные представлены в виде абс. числа больных (%), если не указано другое; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда.

Среди «молодых» пациентов преобладали больные мужского пола, в отличие от пожилых пациентов (78,77 и 51,28% соответственно;  $p=0,0000$ ). Активное курение на момент госпитализации чаще встречалось у «молодых» больных (34,53 и 10,25% соответственно;  $p=0,0000$ ).

С увеличением возраста достоверно росла и тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax — 18,32±10,08 балла у пожилых пациентов и 14,32±8,24 балла у молодых больных ( $p=0,0004$ ; табл. 2).

В группах «молодых» и «пожилых» пациентов с ИМ не отмечено достоверных различий по среднему числу стентов, использованных на одного пациента, а также по среднему диаметру и длине стентов. С одинаковой частотой у пациентов обеих групп применялись трансрадиальный доступ для выполнения коронарного вмешательства и внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК). В то же время в сравниваемых группах полнота реваскуляризации различалась и была достоверно выше у лиц моложе 70 лет (57,14 и 38,15% соответственно;  $p=0,0032$ ), что объективно характеризует большую распространенность коронарного атеросклероза у пожилых пациентов и принятую тактику выполнения вмешательства при ОКС на «целевом» сосуде.

**Таблица 2. Ангиографические характеристики пациентов с ОКС разного возраста**

Показатель	Моложе 70 лет (n=278)	В возрасте 71 год и старше (n=78)	p
Оценка по Syntax, баллы	14,32±8,24	18,32±10,08	0,0004
Число стентов (всего)	363	111	—
Среднее число стентов на 1 пациента	1,3	1,42	—
Полная реваскуляризация миокарда	156 (57,14)	29 (38,15)	0,0032
Трансрадиальный доступ	121 (43,52)	35 (44,87)	0,8320
Потребность в ВАБК	24 (8,69)	5 (6,41)	0,5168

*Примечание.* ОКС — острый коронарный синдром; ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация.

По результатам проведенного в стационаре клинико-инструментального обследования пациентов обеих групп определена большая «клиническая тяжесть» пациентов пожилого возраста по сравнению с «молодыми» пациентами (табл. 3). Так, среди лиц в возрасте 70 лет и старше чаще наблюдались признаки острой сердечной недостаточности (ОСН) >1 по Killip — 32,04% у пожилых и 13,95% у «молодых» пациентов,  $p=0,0003$ . Значительно больше пациентов пожилого возраста характеризовались наличием дисфункции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с «молодыми» пациентами (53,84 и 19,78% соответственно;  $p=0,0000$ ). У пожилых больных чаще встречалась дисфункция левого желудочка — фракция выброса (ФВ) менее 40% (у 23,07 и 6,83% соответственно;  $p=0,0000$ ).

**Таблица 3. Характеристика госпитального этапа**

Показатель	Моложе 70 лет (n=278)	В возрасте 71 год и старше (n=78)	p
Время симптом — госпитализация, ч	9,89±7,05	7,73±5,22	0,0122
Killip > 1	31 (13,95)	25 (32,04)	0,0003
ФВ <40% по Симпсону	19 (6,83)	18 (23,07)	0,0000
СКФ (СКД-ЕП) <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55 (19,78)	42 (53,84)	0,0000
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	14,78±4,05	14,48±6,83	0,9740
Летальность, %	4 (1,43)	7 (8,97)	0,0007

*Примечание.* ФВ — фракция выброса; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Для пациентов, выписанных из стационара, средняя продолжительность пребывания в стационаре была одинаковой вне зависимости от возраста.

Летальность в обеих группах различалась и составила 8,97 и 1,43% ( $p=0,0007$ ) соответственно у пожилых и «молодых».

Анализ госпитальных геморрагических осложнений показал, что как малые, так и большие кровотечения достоверно чаще встречались у пациентов с ИМпСТ старше 70 лет. Частота локальных геморрагических осложнений в месте доступа у пожилых составила 10,25%, а в группе лиц моложе 71 года — 3,23% ( $p=0,0105$ ). В отношении пульсирующих гематом группы были сопоставимы (табл. 4).

**Таблица 4. Геморрагические осложнения при первичном ЧКВ в сравниваемых группах**

Типы геморрагических осложнений	Моложе 70 лет (n=278)	В возрасте 71 год и старше (n=78)	p
Локальные гематомы	9 (3,23)	8 (10,25)	0,0105
Пульсирующие гематомы	6 (2,15)	2 (2,56)	0,8289
Большие кровотечения + гемотрансфузия	2 (0,71)	4 (5,12)	0,0077

*Примечание.* ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Группу больших геморрагических осложнений составили пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями. Во всех этих случаях проводилась гемотрансфузия. Достоверно чаще большие кровотечения регистрировались у пациентов с ИМпСТ пожилого возраста, что в отсутствие различий в

подходах к ведению пациентов наряду с выявленной большей исходной клинической тяжестью состояния у пожилых больных может влиять на летальность.

## Обсуждение

В настоящее время ограничены результаты исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ пожилого и старческого возраста. Во многом сложившаяся ситуация обусловлена длительным отказом от инвазивной реперфузии миокарда у этих больных.

В настоящем исследовании проведен анализ деятельности одного из региональных сосудистых центров по ведению пациентов с ИМпСТ в зависимости от их возраста. Условным выглядит принятое в настоящем исследовании деление пациентов на «пожилых» и «молодых», однако именно такая возрастная граница чаще всего в реальной клинической практике служит ограничением для выполнения инвазивного коронарного вмешательства. Возрастным «пределом» для определения инвазивной стратегии ведения больных ИМпСТ, по данным зарубежных источников, является возраст 75 лет и старше. С учетом того, что средняя продолжительность жизни в России и странах СНГ значительно меньше, в отечественной литературе превалирует «рубеж» 65 лет. Однако согласно последним результатам демографических исследований, средняя продолжительность жизни россиян выросла и уже перешла отметку 71 год. По оценкам экспертов Организации Объединенных Наций, в 2010—2015 гг. ожидаемую продолжительность жизни как для мужчин, так и для женщин 70 лет и более будут иметь 57% населения мира [10]. Поэтому мы сочли обоснованным и более актуальным в настоящем исследовании принятие 70-летнего возраста за медиану при формировании групп сравнения.

Данное исследование не претендует на статус регистрового, поскольку критерием включения было не только наличие ОКСпСТ, вне зависимости от возраста больного, но и проведение первичного ЧКВ. Таким образом, за пределами анализа исследования остались пациенты с ИМпСТ пожилого и молодого возраста, не подвергшиеся ЧКВ (с медикаментозной реперфузией или без таковой).

До сих пор возраст пациента является фактором, влияющим на вероятность использования инвазивной реваскуляризации миокарда при ИМпСТ. Ранее на базе нашего центра было проведено исследование [9], позволившее выявить предикторы отказа от реперфузии при ОКСпСТ. Значимыми критериями отказа от экстренной КГ оказались возраст пациента старше 75 лет и позднее (более 12 ч) поступление в стационар. Результаты этого исследования послужили основой пересмотра существовавшей «возрастной дискриминации» пациентов в нашем центре. В настоящее время в рамках действующей Федеральной сосудистой программы максимально устранены возможные возрастные ограничения при оказании помощи больным с ИМпСТ. Решение принимается «в пользу пациента», первичное ЧКВ проводится во всех случаях, когда имеются показания.

В ходе настоящего исследования выявлено, что значительно большее число пациентов пожилого и старческого возраста характеризовались неблагоприятным исходом госпитального этапа. Летальность была достоверно выше у больных с ОКС пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста. В связи с этим при оценке результативно-

сти первичных ЧКВ в отношении оптимизации прогноза при ИМпСТ в зависимости от возраста была предпринята попытка определить факторы, которые потенциально могут ограничить эффективность эндоваскулярных вмешательств у пожилых больных с ИМпСТ.

Одним из таких факторов является более низкая, как принято считать, приверженность пожилых пациентов врачебным назначениям, косвенным отражением чего является большая распространенность поведенческих факторов риска развития ССЗ, например, курения.

Однако полученные в настоящем исследовании результаты позволяют утверждать, что с увеличением возраста снижается распространенность модифицируемых поведенческих факторов риска развития ССЗ, в том числе курения. Вероятно, пожилой пациент в связи с этим может характеризоваться достаточно высокой приверженностью врачебным назначениям в течение продолжительного времени, в отличие от молодых больных. Исходя из этого принятая в настоящее время тенденция отказывать пациентам пожилого возраста в проведении высокотехнологичных процедур, ссылаясь на низкую приверженность, в отношении двухкомпонентной антиагрегантной терапии представляется не вполне оправданной. Указанный факт должен рассматриваться как дополнительный аргумент в пользу более активного применения первичного ЧКВ у пожилых пациентов и оказывает скорее позитивное влияние на прогноз пожилого пациента.

Значимым фактором, влияющим на меньшую эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых пациентов, является их большая исходная клиническая тяжесть по сравнению с больными молодого возраста. Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что пожилые пациенты с ИМпСТ характеризовались большей частотой развития острой сердечной недостаточности при поступлении в стационар, выявления постинфарктной дисфункции левого желудочка и дисфункции почек, что может клинически значимо влиять на ранний прогноз этих больных. В то же время эти же факторы являются важными при выявлении высокого риска развития ССЗ у пациентов с ОКС, и именно в этой группе больных эффект выполнения первичного ЧКВ в отношении оптимизации прогноза заболевания наиболее ожидаемый. При этом в группе пожилых пациентов в настоящем исследовании не выявлено более высокой коморбидности, что, вероятно, также не является фактором, ограничивающим эффективность первичных ЧКВ в этой группе больных.

Еще одним фактором, который может влиять на меньшую эффективность ЧКВ в отношении оптимизации прогноза ОКС у пожилых пациентов, является риск геморрагических осложнений на фоне массивной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии [11]. В современной литературе представлены убедительные данные, свидетельствующие о том, что геморрагические осложнения первичного ЧКВ, даже успешно скорректированные с помощью гемотрансфузии, ухудшают ранний и отдаленный прогнозы у пациентов [7].

В ряде регистровых исследований определено, что у пациентов данной категории актуальной является проблема «недооценки» риска развития кровотечений при выполнении алгоритма оказания медицинской помощи при ОКС [6]. В анализируемый период все пациенты, перенесшие первичное ЧКВ, характеризовались назначением стандартной терапии, что обусловило практически полное отсутствие различий



в применении коронароактивных и антитромбоцитарных препаратов. С одной стороны, такой стандартный подход избавляет от необоснованного отказа от назначения пациенту пожилого возраста тех или иных препаратов. С другой стороны, в реальной клинической практике такой подход практически полностью исключает коррекцию дозировок антитромботических препаратов в зависимости от риска кровотечений (возраста, пола, наличия дисфункции почек). Известные шкалы оценки риска кровотечений у пациентов с ОКС (CRUSADE и ACTION) фактически не применяются, а это означает, что оценка баланса рисков тромботических и геморрагических осложнений у пациентов этой категории должным образом не проводится. Это может повышать риск развития кровотечений у пожилых пациентов даже при соответствии терапии современным стандартам ведения ОКС. Очевидным представляется то, что антитромботическая терапия у пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста нуждается в дальнейшем подробном изучении. Актуальных данных литературы по этому вопросу недостаточно. Во многом это связано с малым числом пожилых больных в рандомизированных исследованиях, посвященных ЧКВ при ИМпСТ. Отсутствуют клинические рекомендации по особенностям применения антитромбоцитарных препаратов в зависимости от возраста пациента с ОКС. Нет данных по безопасному режиму дозирования современных дезагрегантов (клопидогрела, тикагрелора) и антикоагулянтов у пожилых пациентов в связи с высокой распространенностью дисфункции почек. Индивидуализация дозы гепарина производится с учетом только массы тела, однако возрастных коэффициентов для данного препарата не предусмотрено.

Применяемая в настоящее время стандартная коагулограмма не всегда отражает особенности гемостаза у пациентов с ОКС пожилого возраста, а выполнение агрегатограммы не является общепринятой практикой в сосудистых центрах. Перспективными направлениями для решения этой проблемы

могут стать определение у пожилых больных с ОКС индивидуальной фармакогенетической чувствительности к клопидогрелу, широкое применение трансрадиального доступа, лабораторный контроль антитромбоцитарной терапии с помощью агрегометров.

В настоящем исследовании частота использования трансрадиального доступа была одинаковой в обеих возрастных группах (44,87 и 43,52% соответственно;  $p=0,8320$ ). Тем не менее частота его использования может быть увеличена в будущем, что должно снизить частоту геморрагических осложнений, связанных с выполнением ЧКВ.

Ведение пациентов с ИМпСТ старше 70 лет, несомненно, представляет гораздо более сложную задачу для практикующего врача, так как они являются изначально более тяжелым с клинических позиций контингентом. С увеличением доступности ЧКВ для пациентов с ОКС именно вопрос безопасности с позиции кровотечений может ограничивать применение этого метода у лиц пожилого возраста. Проведенное исследование подтверждает необходимость оценки возраста в качестве клинически значимого фактора риска у пациентов с ОКС. Можно с уверенностью утверждать, что пожилой возраст пациента не должен быть критерием, ограничивающим выполнение ЧКВ, однако он должен быть учтен при прогнозировании риска развития кровотечений, влияющих на прогноз у больных с ОКС.

## Выводы

Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста характеризуются большей клинической тяжестью, большим риском развития «больших» геморрагических осложнений, что повышает риск развития летального исхода в этой группе пациентов. Это необходимо учитывать при ведении пациентов данной группы и при разработке подходов к минимизации риска геморрагических осложнений.

### Сведения об авторах:

Барбараш О.А. – д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВПО КемГМУ Минздрава РФ, Кемерово.

Кашталап В.В. – д.м.н., руковод. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВПО КемГМУ Минздрава РФ, Кемерово; кардиолог, анестезиолог и реаниматолог МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово.

Кочергина А.М. – н.с. лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВПО КемГМУ Минздрава РФ, Кемерово.

Кочергин Н.А. – мл.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; врач-рентгенхирург МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово.

Ганюков В.И. – д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово  
E-mail: noony88@mail.ru

### Information about the author:

**Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia**

Anastasiya M. Kochergina - researcher at the laboratories.

E-mail: noony88@mail.ru

## Литература/REFERENCES

- World Population Ageing 2013, 96 p.
- Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;149(1):67–73.
- Belenkova Yu.A., Tavlueva E.V., Karetnikova V.N., Zikov M.V., Kashtalap V.V., Ganyukov V.N., Barbarash O.L. Prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction, in regard to the presence of type 2 diabetes mellitus and selected treatment strategy in the acute period. *Russian Journal of Cardiology* 2012;5(97):17–24. Russian (Беленькова Ю.А., Тавлуева Е.В., Каретникова В.Н., Зыков М.В., Кашталап В.В., Ганюков В.И., 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. *Российский кардиологический журнал* 2012;5(97):17–24).
- Zielinska M., Kaczmarek K., Krekora J. et al. Early clinical results of primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction in the elderly. *New Med* 2003;3:49–52.
- P. Michael Ho et al. The Influence of Age on Health Status Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2008;155(5):855–861.
- Erlikh A.D., Gratsiansky N.A., Participants of the RECORD registry. The RECORD registry. Independent registry of acute coronary syndromes RECORD. In hospital patients characteristic. *Atherothrombosis* 2009;1:105–119. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Атеротромбоз* 2009;1:105–119).
- Bariş Buğan et al. Primary percutaneous coronary intervention in the elderly: catheterization or conservative approach? *J Clin Anal Med* 2014;5(2): 164–167.
- Kim A. Eagle et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: We are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008;29(5): 609–617.
- Altarev S.S., Barbarash O.L., Pomeshkina S.A., Kashtalap V.V., Zikov M.V., Tavlueva E.V., Barbarash O.L. Predictors of Non-Fulfillment of reperfusion therapy in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *Cardiology* 2012;6:4–9. Russian (Алтарев С.С., Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Кашталап В.В., Зыков М.В., Тавлуева Е.В., Барбараш Л.С. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2012;6:4–9.)
- Kochergina A.M. Management of acute coronary syndrome in the elderly. Problems and solutions. *Atherosclerosis* 2013;9(3–4):65–72. Russian (Кочергина А.М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения. *Атеросклероз* 2013;9(3–4):65–72.).
- Doyle B.J. et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC. Cardiovasc Interv* 2008;1(2):202–209.

Поступила 02.09.14 (Received 02.09.14)

**КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ (зав. кафедрой – проф. А.В. Ардашев)  
ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России**  
продолжает проведение циклов усовершенствования врачей на платной основе в 2016 г.  
По окончании циклов выдаются Свидетельства о повышении квалификации  
и Сертификаты специалистов в установленном порядке.

**ЦИКЛЫ ПРОВОДЯТСЯ В СЛЕДУЮЩИЕ СРОКИ:**

1. «Кардиология» (профессиональная переподготовка)	25 января – 14 мая 2016 г. 05 сентября – 24 декабря 2016 г. (16 недель)
2. «Клиническая кардиология» (сертификационный)	01 февраля – 27 февраля 2016 г. 28 марта – 23 апреля 2016 г. 19 сентября – 15 октября 2016 г. 14 ноября – 10 декабря 2016 г. (4 недели)
3. «Фибрилляция предсердий» (тематический)	30 мая – 11 июня 2016 г. (2 недели)
4. «Клиническая аритмология» (тематический)	01 февраля – 13 февраля 2016 г. 19 сентября – 01 октября 2016 г. 14 ноября – 26 ноября 2016 г. (2 недели)
5. «Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть» (тематический)	28 марта – 09 апреля 2016 г. (2 недели)
6. «Интервенционные методы диагностики и лечения в кардиологии» (тематический)	16 мая – 28 мая 2016 г. (2 недели)
7. «Сердце и сон» (тематический)	11 апреля – 23 апреля 2016 г. (2 недели)
8. Клиническая электрофизиология (подготовка к сдаче Европейского сертификационного экзамена по аритмологии) (тематический, на английском языке)	12 декабря – 24 декабря 2016 г. (2 недели)
9. Клиническая ординатура по кардиологии	с 01 сентября 2016 г. (2 года)

Занятия проводятся в ФНКЦ ФМБА России  
по адресу: 115682 Москва, Ореховый бульвар, д. 28, цокольный этаж, учебный класс 41.  
Информация на сайте: <http://ardashev-arrhythmia.ru/>  
Справки по телефону: 8-916-715-87-72, зав. учебной частью – Конев Алексей Васильевич

## Гистохимия коронарных артерий при инфаркте миокарда

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.27-31>

<sup>1</sup>Е.И. СОКОЛОВ, <sup>2</sup>С.С. ГОЛУБЕВ, <sup>1</sup>К.А. АБРОСИМОВА

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва; Московская международная лаборатория патоморфологии «Лаборатуар де Жени», Москва

Контактная информация: Соколов Е.И. E-mail: [evgeniy.sokolov.1950@mail.ru](mailto:evgeniy.sokolov.1950@mail.ru)

В качестве материала исследования использованы результаты секционного анализа 15 трупов лиц, умерших от инфаркта миокарда (ИМ). Контрольное сопоставление содержало результаты секционного исследования 5 трупов здоровых лиц, погибших в автокатастрофе. Количественное сопоставление площади коронарных артерий (КА) у здоровых лиц и больных ИМ показало снижение площади КА при ИМ. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечена выраженная холестеринофилия тканей, которую создают «ксантомные» клетки в виде сетчатой основы, заполненной гликопротеинами. Утолщение интимы у больных ИБС обусловлено увеличением количества гликозаминогликанов и гликопротеинов. У всех пациентов с ИМ в КА возникает воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и «ксантомных» клеток.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, гладкие мышечные клетки, протеогликианы, ксантомные клетки.

## Histochemistry of Coronary Arteries in Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.27-31>

<sup>1</sup>E.I. SOKOLOV, <sup>2</sup>S.S. GOLUBEV, <sup>1</sup>K.A. ABROSIMOVA

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow International Laboratory of Pathomorphology «Laboratoire de Genis» Moscow, Russia

Contact information: Sokolov E.I. E-mail: [evgeniy.sokolov.1950@mail.ru](mailto:evgeniy.sokolov.1950@mail.ru)

In this study we used the samples of autopsy material from 15 patients who died of myocardial infarction. As control we used autopsy material from 5 victims of car accidents. Quantitative comparison of area of coronary arteries of healthy persons and patients with myocardial infarction revealed its decrease in patients with myocardial infarction. In ischemic heart disease patients there were many «xanthoma cells» forming the basis net filled with glycoproteins. Thickening of intima in patients with ischemic heart disease was due to increased quantity of glycosaminoglycans and glycoproteins. In coronary arteries of all patients with myocardial infarction we found inflammatory infiltrates, consisting of lymphocytes and xanthomatous cells.

Key words: myocardial infarction; coronary arteries; glycosaminoglycan, smooth muscle cells, proteoglycan; xanthoma cells.

У здорового человека интима коронарной артерии (КА) характеризуется одинаковой толщиной и состоит из коллагеновой соединительной ткани. На ранних стадиях атеросклероза возникает фрагментация отдельных участков интимы с развитием в некоторых из них пролиферации фибробластов со скоплением мукополисахаридов. В этих фрагментах начинается сужение просвета сосуда, и постепенно артерия может закрыть просвет.

Особенностью атеросклеротических бляшек является их расположение против течения крови, что может вызвать механическое повреждение интимы. Влияние потока крови с изменением его скорости повышает проницаемость эндотелиальных клеток интимы к белку.

Растяжение артериальной стенки создает гидравлические удары, которые нарушают эндотелиальный барьер и увеличивают приток белка в интиму. Эндотелиальное покрытие капилляров обеспечивает прохождение молекул белка через места соединения клеток.

### Материал и методы

В качестве материала исследования использованы результаты секционного исследования 15 трупов лиц, умерших от

инфаркта миокарда (ИМ), в качестве контроля — результаты секционного исследования 5 трупов здоровых лиц, погибших в автокатастрофе.

Особенностью скоропостижной смерти при ишемической болезни сердца (ИБС) является то, что 40% от общего числа умерших погибают в первые 10 мин от начала заболевания. Достоверные изменения адренергического аппарата артерий отмечаются через 5 мин после смерти.

На магистральных сосудах достоверно возрастает концентрация варикозностей, которые характеризуют степень их взаимодействия с сосудистой стенкой. Пик активности адренергического аппарата кровеносных сосудов возникает через 1 ч после смерти.

Морфометрия сосудов была выполнена в Московской международной лаборатории патоморфологии «Лаборатуар де Жени».

Для определения состояния сосудов проводились исследования по следующему протоколу:

1. Для обзорной световой микроскопии образцы сосудов фиксировались в забуференном нейтральном 10% растворе формалина.

2. Проводка материала проводилась в автомате для вакуумной проводки VIP-300.

3. Заливка в системе для автоматической заливки материала в парафин ТЕС-IV.

4. Резка стандартных серийных срезов толщиной 5 мкм на полуавтоматических роторных микротомом СМ-502 с использованием одноразовых ножей аппаратной проводки.

© Е.И. Соколов, С.С. Голубев, К.А. Абросимова, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 27—31

5. Окраска срезов гистологическими и гистохимическими методиками осуществлялась в автомате для покраски срезов Prisma.

6. Покрытие срезов на предметных стеклах проводилось специальной пленкой в автомате Film.

7. Микроскопическое морфометрическое исследование препаратов проводилось с помощью компьютерной микроскопической видеосистемы Aregio ScanScope CS со встроенной морфометрической программой и с использованием морфометрической программы ВидеоТест Морфология 5.2.

Использованные гистологические, гистохимические окраски: гематоксилин и эозин; пикрофуксин по ван Гизону; PAS-реакция, окраска реактивом Шиффа; импрегнация серебром.

В работе изучались следующие морфометрические параметры: определение состояния сосудов: сосудистый индекс — %  $\Sigma S$  просвета сосудов/S среза (определяется среднее значение в 30 полях зрения); качественная характеристика клеточного инфильтрата — по типу клеток; толщина нервных волокон (величина измеряется в микрометрах; определяется среднее значение в 30 полях зрения); отношение площади срезов нервных волокон к площади среза — %  $\Sigma S$  срезов нервных волокон/S среза (определяется среднее значение в 30 полях зрения).

## Результаты и обсуждение

Исследованы КА пациентов с атеросклерозом КА, умерших от ИМ. Во всех случаях выявлен выраженный очаговый стеноз просвета за счет значительного утолщения внутренней оболочки (интимы). Гистологически в интима выявлены отложения липидов внеклеточно, большое количество «ксантомных» клеток и интенсивный межклеточный фиброз грубоволокнистой соединительной ткани (рис. 1, см. цв. вклейку).

Накопление липидов в клетках интимы КА — одно из характерных проявлений атеросклероза у человека. Многими авторами [1] доказано, что сыворотка больных ИБС обладает атерогенным потенциалом, который реализуется способностью вызывать накопление внутриклеточных липидов в культуре гладких мышечных клеток (ГМК) на пораженной интима сосуда.

В развитии атеросклеротических изменений в КА важную роль играют местные повреждающие факторы. Повреждения стенки сосудов могут быть как структурные (травматические, атероматоз, реакция антиген—антитело и др.), так и функциональные, обусловленные нарушением клеточного метаболизма, истощением энергетических запасов, ингибированием и нарушением функции отдельных систем в сосудистой стенке (ферментов). Особенно большое значение в патогенезе атеросклероза придают таким функциональным нарушениям стенки сосудов, как снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности. Именно при действии повреждающих факторов на КА возникают благоприятные условия для агрегации и адгезии тромбоцитов и локального отложения фибрина (рис. 2, см. цв. вклейку).

Волокна соединительной ткани в КА в сочетании с эластином образуют тонкофибрилярную сетчатую основу, ячейки которой выполнены гликопротеинами и гепаринсульфатсодержащими протеогликанами. Гистологически в интима КА выявлены отложения липидов, большое количество «ксантомных» клеток и интенсивный межклеточный обмен.

При ИБС в КА происходит активное развитие «ксантомных» клеток, которые имеют вид крупных клеточных элементов округлой или полигональной формы с небольшим ядром. Эти клетки дают красочные реакции на липоиды, а при растворении их имеют вид мелких пустот, что придает протоплазме этих клеток пенистый вид («пенистые клетки»). «Ксантомные» клетки в организме появляются в связи с холестеринфилией тканей [2].

Количественное увеличение эндотелиальной массы при ИМ обусловлено также за счет гликозаминогликанов (природные полисахариды) и гликопротеинов (полипептидные цепи белка). В сочетании с эластином и коллагеном они образуют матрикс, который состоит из повторяющихся дисахаридных звеньев. Эндотелиальные клетки КА имеют уплощенную вытянутую форму с продольной осью, ориентированной по длине сосуда. Межклеточные границы имеют вид тонких, слегка извитых линий. Чем дистальнее расположен артериальный сегмент и чем меньше его диаметр, тем более вытянуты выстилающие его эндотелиоциты и тем меньше угол их отклонения от оси сосуда. При ИБС эта закономерность нарушается: расположение эндотелиоцитов становится хаотичным, а их форма — полигональной [1]. Размеры артериальных эндотелиоцитов достаточно вариabельны. Длина клеток составляет 25—50 мкм, ширина 7—15 мкм, толщина выступающей в просвет части, содержащей ядро, до 3 мкм. В эндотелиоцитах выделяют контактную, периферическую, занимаемую органеллами, и ядерную зоны, весьма условно разграниченные между собой [3].

При гистологическом изучении препаратов нами отмечено повреждение эндотелиальных клеток. У больных, умерших от острого ИМ, определяются выраженные признаки очаговой десквамации и деструкции эндотелиальных клеток левой КА (рис. 3, см. цв. вклейку).

В эндотелиоцитах КА содержится набор ферментов, необходимых для разрушения фибрина, синтеза биологически активных веществ, компонентов базальной мембраны и межклеточного вещества. Ферменты интегрированы с мембранами митохондрий и других органелл, с плазмолеммой, содержатся в лизосомах, адсорбированы гликокаликсом, связаны с рецепторами — гликопротеин-ферментными комплексами, встроенными в плазмолемму. Гликопротеиновый компонент рецептора, взаимодействующий со специфическим раздражителем, структурирован в гликокаликсе [2, 4].

При ИМ полученный сигнал передается на протеидный компонент рецептора и далее на встроенный в толщу мембраны G-белок, последовательно вызывая в них конформационные изменения. При этом G-белок приобретает способность взаимодействовать с гуанозинтрифосфатом, дополнительно изменяя свою пространственную конфигурацию. Это служит сигналом для активирования аденилциклазы, гуанилциклазы или фосфолипазы — любого из ферментов, локализованных на внутренней поверхности плазмолеммы и функционально сопряженных с соответствующим рецептором. В результате в клетке повышается концентрация вторичных мессенджеров: цАМФ, NO, цГМФ, диацилглицерола и инозитолтрифосфата, которые изменяют концентрацию  $Ca^{2+}$ , стимулируют разнообразные ферментные системы, и тем самым — различные виды клеточной активности.

Именно ИМ вызывает очаговую десквамацию и деструкцию эндотелиальных клеток. При ИМ особенностью эндотелиоцитов является лабильность, которая проявляется формиро-

ванием многочисленных выступов и втяжений, отшнуровывающихся в виде микропиноцитозных везикул. Они способны вновь встраиваться в плазмолемму либо сливаться друг с другом, образуя полиморфные гроздьевидные или цепочечные комплексы из нескольких элементов. Микропиноцитозные везикулы представляют собой округлые образования диаметром 50—70 нм, выстланные изнутри слабоосmioфильным аморфным или гранулярным материалом [5, 6].

Во всех изученных нами случаях отмечены гиперплазия и гипертрофия ГМК КА. Обнаружено также утолщение средней оболочки и мышечно-эластического слоя интимы за счет гиперплазии эластических волокон во всех случаях. Деструкция эластических волокон, повреждение ГМК, а также некрозы субинтимальных ГМК имелись во всех наблюдениях (рис. 4, см. цв. вклейку).

Сосудистый эндотелий является полифункциональной системой, оказывающей регуляторное воздействие как на сосуды, так и на систему крови. Тромборезистентная поверхность эндотелия участвует в гемотканевом обмене, обеспечивая его селективность, синтезирует и катаболизирует целый ряд биологически активных веществ, участвует в липидном обмене и регуляции тонуса сосудистой стенки. Благодаря наличию рецепторного аппарата эндотелий чувствителен к ацетилхолину, катехоламинам, гормонам гипофиза, вазопрессину и окситоцину, гистамину, факторам, выделенным тромбоцитами — серотонину, тромбоксану  $A_2$ , брадикинину. Эндотелиальные клетки КА участвуют в метаболизме таких веществ, как нордреналин, серотонин. В них содержится АТФ и образуются метаболиты арахидоновой кислоты.

Форма эндотелиальной клетки поддерживается элементами цитоскелета, объединенными в сеть. В этой сети различают: а) цитокортекс, лишенный органелл, расположенный непосредственно под плазмолеммой и в большей степени выраженный в контактной зоне клетки; б) микротрабекулярную решетку эндоплазмы и волокна напряжения, пересекающие цитоплазму в различных направлениях. Филаменты этой сети образованы актином, способным переходить из глобулярной Г-формы в фибриллярную Ф-форму либо вновь деполимеризоваться. Элементами цитоскелета являются также ориентированные вдоль клетки микротрубочки и так называемые промежуточные фибриллы, служащие для соединения элементов фибриллярного каркаса [1, 7].

К базальной мембране прилежит субэндотелиальный слой, который составляет примерно  $\frac{1}{6}$  толщины всей стенки и в магистральных субэпикардальных артериях развит лучше, чем в разнокалиберных сосудах других регионов. Он состоит из различно ориентированных коллагеновых волокон, погруженных в основное межклеточное вещество, богатое гликозаминогликанами. В нем выявляют также немногочисленные фибробласты, низко дифференцированные секреторно активные ГМК, изредка — макрофаги. В местах ветвления сосудов, испытывающих сильное воздействие потока крови, отмечают мышечно-эластические утолщения, в которых различают поверхностный и более богатый волокнистыми элементами глубокий слой.

Мышечный слой КА состоит из ГМК. Эта ткань развивается из мезенхимы, клетки которой вытягиваются в одном направлении, приобретая веретенообразную форму, и, сближаясь друг с другом, образуют плотный пласт.

В цитоплазме гладкая мышечная ткань состоит из удлиненных клеток, плотно прилегающих друг к другу. Благодаря тонким прослойкам ретикулярной и соединительной ткани клетки объединяются в пучки, между которыми находятся более грубые прослойки соединительной ткани с сосудами и нервами.

Поверхность ГМК окружена оболочкой (миолеммой), а также одета базальной мембраной, к наружной поверхности которой прикрепляются коллагеновые и аргирофильные волокна [8]. Гладкая мышечная ткань иннервируется вегетативной нервной системой.

При ИМ происходят гиперплазия и гипертрофия ГМК КА. Отмечено утолщение средней оболочки и мышечно-эластического слоя интимы за счет гиперплазии эластических волокон. У всех пациентов отмечены деструкция эластических волокон и повреждение ГМК. Очень часто отмечаются некрозы субинтимальных ГМК (рис. 5, см. цв. вклейку).

Ишемия КА независимо от механизма ее развития приводит не только к прекращению процессов синтеза структурных компонентов мембраны, но и к их непосредственному разрушению. При ИМ происходит серия последовательных реакций: снижение уровня АТФ, увеличение количества внутриклеточного кальция, активация мембранных фосфолипаз, снижение электрической стабильности мембран, разобщение тканевого фосфорилирования и, как следствие, гибель клеток от недостатка энергии.

В случае развития ишемии в клетке возникает деполяризация мембраны с соответствующей потерей клеткой одной из форм «свободной энергии», т.е. энергии трансмембранного потенциала. Именно в этом случае происходит нарушение гомеостаза клетки с ограниченной возможностью утилизировать энергию и адекватно воспринимать поступающую информацию. Возникает состояние, которое в физиологии принято называть метаболическими нарушениями. При этом страдает внутриклеточная регуляция гомеостаза. Три основных компонента определяют функциональную жизнеспособность клетки: обмен веществ, энергии и обмен информацией [9, 10].

При ишемии миокарда возникает гипердреналемия, гиперкортизолемиа, которые нарушают антитромбогенную активность стенки сосудов, запуская патофизиологический процесс взаимосвязи тромбоцитов и эндотелия.

Все исследованные КА имели очаговый клеточный воспалительный инфильтрат в интимае и мышечной оболочке. Состав клеточного инфильтрата был представлен преобладающими лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, «ксантомными» клетками и фибробластами (рис. 6, см. цв. вклейку).

Известно, что в эндотелиальных клетках КА имеется автономная система синтеза жирных кислот и их производных: простагландинов и тромбоксанов, основным субстратом для построения которых является арахидоновая кислота [10].

Простагландины, вызывая общую конформационную перестройку плазматической мембраны эндотелиоцитов, приводят к изменению концентрации  $Na^+$ - и  $K^+$ -АТФазы, что сопряжено с изменениями трансмембранного потенциала. При этом повышаются плотность и гидрофобность поверхностного слоя эндотелия.

При ИМ конформационная перестройка эндотелия активируется с развитием очагов дистрофии и некроза [11, 12].

Состояние сосудов, кровоснабжающих мышечный слой, было исследовано морфометрически на серийных срезах в 30

полях зрения в каждом случае при увеличении объектива 40 и окуляра 20 и были получены следующие данные (см. таблицу).

**Таблица. Общая площадь срезов сосудов относительно площади среза**

Структура	Площадь, %		
	исследуемый материал	контроль	<i>p</i>
Адвентиция	1,38±0,04	1,41±0,05	<0,01
Наружная часть мышечного слоя	1,01±0,03	1,12±0,06	<0,01
Внутренняя часть мышечного слоя	0,41±0,08	0,58±0,07	<0,01

Полученные данные свидетельствуют о снижении относительной площади сосудов у пациентов в сравнении с контролем и являются показателем сниженного кровотока, наблюдаемого при выраженном атеросклеротическом поражении КА (рис. 7, см. цв. вклейку).

Гуморальная регуляция коронарного кровотока хорошо обеспечивается благодаря тому, что коронарная система всегда находится в состоянии относительного недостатка кровоснабжения. Гипоксия является одним из самых сильных раздражителей, вызывающих расширение КА. При уменьшении кровотока с падением тканевого напряжения кислорода менее 20 мм рт.ст. происходит расширение артериол, снабжающих данную область.

Под сосудистым тонусом КА понимают определенную степень сократительной активности сосудистых мышц. На снимке отмечено множество артериол с различной степенью сосудистого тонуса [13, 14]. Наличие сосудистого тонуса определяют 2 механизма: нейрогенный и миогенный. Взаимодействие этих факторов обеспечивает внутрисосудистое давление и скорость потока крови. При усилении тонуса увеличивается сопротивление потоку крови, ослабление вызывает уменьшение тонуса. На формирование тонуса сосудов влияют многие факторы: вязкость крови, гематокрит, содержание белков, скорость кровотока. В регуляции сосудистого тонуса принимает участие величина капиллярного гидростатического давления.

В соответствии с миогенной гипотезой повышение внутрисосудистого давления вызывает растяжение сосудов в области прекапиллярных артериол. Это сопровождается увеличением частоты и силы сокращения ГМК в стенке сосуда, что ведет к повышению его тонуса и уменьшению диаметра [15, 16].

Механизмы ауторегуляции в системе коронарного кровообращения основаны на реакциях резистивных сосудов. В реакциях ауторегуляции при повышении перфузионного давления резистивные сосуды суживаются, а магистральные пассивно растягиваются.

Тромборезистентная поверхность эндотелия интимы активно участвует в гемотканевом обмене, обеспечивая его селектив-

ность, синтезируя и катаболизируя целый ряд биологически активных веществ, создавая форму сосудистого тонуса. При ИМ разрушение рецепторного аппарата резко ограничивает его активность.

В представленных рисунках при ИМ в интима отмечено большое количество «ксантомных» клеток полигональной формы с небольшим ядром. В связи с выраженной холестеринофилией тканей эти клетки дают красочные реакции на липоиды. «Ксантомные» клетки вместе с волокнами соединительной ткани образуют сетчатую основу, заполненную гликопротеинами и гепаринсульфатсодержащими протеогликанами.

Утолщение интимы обусловлено увеличением содержания гликозаминогликанов и гликопротеинов, которые совместно с эластином и коллагеном образуют матрикс из дисахаридных звеньев.

Деструкция эндотелиальных клеток проявляется формированием многочисленных выступов и втяжений, которые могут сливаться друг с другом, образуя гроздевидные комплексы.

При ИМ, когда происходит повреждение интимы, метаболическую активность приобретает субэндотелиальный слой. Межклеточное вещество этого слоя состоит из гликозаминогликанов, фибробластов и ГМК.

При ИМ отмечены деструкция эластических волокон и повреждение ГМК. При ишемии миокарда нарушается синтез структурных компонентов мембраны и их разрушение.

Очень наглядно у всех пациентов с ИМ в КА представлен воспалительный инфильтрат в интима. В состав этого инфильтрата входят лимфоциты, плазмоциты, макрофаги и «ксантомные» клетки.

## Выводы

1. При инфаркте миокарда отмечается снижение площади коронарных артерий — адвентиции, наружной и внутренней части мышечного слоя.

2. Выраженная холестеринофилия тканей при инфаркте миокарда продуцирует «ксантомные» клетки, которые создают сетчатую основу, заполненную гликопротеинами и гепаринсульфатсодержащими протеогликанами.

3. Утолщение интимы при ишемической болезни сердца обусловлено увеличением содержания гликозаминогликанов и гликопротеинов с образованием матрикса из дисахаридных звеньев.

4. У всех пациентов с инфарктом миокарда в коронарных артериях возникает воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазмоцитов и «ксантомных» клеток.

5. При повреждении интимы при инфаркте миокарда метаболическую активность приобретает субэндотелиальный слой, который состоит из гликозаминогликанов, фибробластов и гладких мышечных клеток.

## Сведения об авторах:

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

*Кафедра факультетской терапии и профболезней*

Соколов Е.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой, акад. РАН.

Абросимова К.А. – аспирант кафедры.

**Московская международная лаборатория патоморфологии, Москва**

Голубев С.С. – к.м.н., доцент, медицинский директор Лаборатории.

E-mail: evgeniy.sokolov.1950@mail.ru

**Information about the author:**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Evgeny I. Sokolov - MD, professor.

E-mail: evgeniy.sokolov.1950@mail.ru

**Литература/REFERENCES**

1. Titov V.N. Biological basis of unity of the endothelium, smooth muscle cells and nitric oxide in the reaction of the endothelium-dependent vasodilatation and function of the cardiovascular system. *Cardiology* 2006;8:15–28. Russian (Титов В.Н. Биологические основы единения эндотелия, гладкомышечных клеток и оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации и функции сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2006;8:15–28).
2. Ivanov I.N., Reznik A.G. Morphological changes of myocardial at sudden death from acute ischemic heart disease. SPb: SPbMAPO 2005; 32 p. Russian (Иванов И.Н., Резник А.Г. Морфологические изменения миокарда при скоропостижной смерти от острых форм ишемической болезни сердца. СПб.: СПбМАПО 2005; 32 с.)
3. Kozulin V.Y., Panov N.V. Functional state of endothelium and oxidant activity of white blood cells in patients with coronary artery disease heart after coronary artery bypass grafting. *Cardiology* 2007;47(4):32–36. Russian (Козулин В.Ю., Панов Н.В. Функциональное состояние эндотелия и оксидантная активность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология* 2007;47(4):32–36).
4. Dankovtseva E.N., Zateyschikov D.A., Sidorenko B.A. Polymorphism of genes of factors of hemostasis in patients with early onset (development) of coronary heart disease. *Cardiology* 2006;2:56–65. Russian (Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2006;2:56–65).
5. Anderson J.R., Riding D. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol Rev* 2008;16(4): 213–218.
6. Li X., Cong H. Platelet-derived microparticles and the potential of glycoprotein IIb/IIIa antagonists in treating acute coronary syndrome. *Tex Heart Inst J* 2009;36(2):134–139.
7. O'Rourke M.F. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007;12(4): 329–341.
8. Park D.W. C-Reactive Protein and the Risk of Stent Thrombosis and Cardiovascular Events After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circulation* 2009;120:1987–1995.
9. Chatzizisis Y.S. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: A vicious cycle / Y.S. Chatzizisis, G.D. Giannoglou. *Med Hypotheses* 2007;69:349–355. Russian (Чатзизисис Ю.С. Коронарные гемодинамики и атеросклеротическая жесткость стенки: порочный круг./ Ю.С. Чатзизисис, Г.Д. Гианноглоу. *Медицинские гипотезы* 2007;69:349–355).
10. Niccoli G. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(22):1783–1793.
11. Solpov A. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins and non-integrin receptors. *Thrombosis and Haemostasis* 2006;95:815–821. Russian (Солпов А. Тромбоциты повышения CD4 + прилипания (сцепления, склеивания, адгезии) лимфоцитов к внеклеточной матрице в условиях потока: роль агрегации тромбоцитов, интегринов и неинтегриновых рецепторов. *Тромбоз и гемостаз* 2006;95:815–821).
12. Juni R.P. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(14):1471–1481.
13. Nikitin Y.P. The new fundamental and applied bases of atherogenesis. *Bulletin SO RAMN* 2006;2:6–14. Russian (Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза. *Бюллетень СО РАМН* 2006;2:6–14).
14. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002;110:905–911.
15. Sianos G., Werner G.S., Galassi A.R. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention* 2012;8:139–45.
16. Strauss V.H., Segev A., Wright G.A. Microvessels in chronic total occlusions: pathways for successful guidewire crossing? *J Interv Cardiol* 2005; 18:425–436.

Поступила 11.12.15 (Received 11.12.15)

## Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с гипотиреозом и метаболическим синдромом

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.32-39>

В.В. СКИБИЦКИЙ, А.В. ФЕНДРИКОВА, Н.Е. ПЫХАЛОВА, Д.В. СИРОТЕНКО

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Контактная информация: Скибицкий В.В. E-mail: [vsdoctor@mail.ru](mailto:vsdoctor@mail.ru)

**Цель исследования.** Оценка эффективности различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) у женщин с артериальной гипертонией (АГ), метаболическим синдромом (МС) и гипотиреозом. **Материал и методы.** В исследование включены 163 женщины с АГ, метаболическим синдромом и гипотиреозом, медиана возраста 53,5 (48–60) года; у 73 (44,8%) женщин был диагностирован субклинический гипотиреоз (СГ), у 90 (55,2%) — манифестный гипотиреоз (МГ). Пациенткам как с СГ, так и с МГ, в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС) был назначен один из вариантов комбинированной АГТ. При ЧСС < 75 уд/мин больные ( $n=100$ ) получали комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина 5 мг/сут и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана 50 мг/сут, при ЧСС > 75 уд/мин ( $n=63$ ) — комбинацию амлодипина 5 мг/сут и агониста имидазолиновых рецепторов (АИР) моксонидина 200 мкг/сут. В отсутствие достижения целевого уровня артериального давления (АД) через 4 нед дозы препаратов удваивали с последующей оценкой эффективности еще через 4 нед. Исходно и через 6 мес терапии всем пациенткам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). **Результаты.** Через 8 нед применения комбинации АК+БРА целевой уровень АД был зарегистрирован у 26 (59%) из 44 женщин с СГ и у 34 (60,7%) из 56 — с МГ. В группе женщин, принимавших АК+АИР, через 8 нед целевой уровень АД был зафиксирован у 24 (82,8%) из 29 больных с СГ и у 28 (82,4%) из 34 — с МГ. Регистрация целевого уровня АД отмечалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) при использовании комбинации АК+АИР по сравнению с АК+БРА, как при СГ, так и МГ. По результатам СМАД применение комбинации АК и БРА у больных с СГ и МГ обеспечивало достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. На фоне терапии АК и АИР независимо от выраженности гипотиреоза отмечалось достоверное улучшение всех показателей СМАД: среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД, индекса времени и вариабельности САД и ДАД днем и ночью. Кроме того, как при СГ, так и при МГ, достоверно более выраженные позитивные изменения большинства параметров СМАД регистрировались при использовании АИР в комбинации с АК по сравнению с комбинацией АК+БРА. Достоверное увеличение числа женщин с оптимальным суточным профилем АД «диппер» отмечено только при использовании амлодипина и моксонидина. **Заключение.** У женщин с АГ, МС и гипотиреозом независимо от выраженности снижения функции щитовидной железы комбинация дигидропиридинового АК и АИР имела преимущества перед комбинацией АК с БРА, так как у большинства больных обеспечивала достижение целевого уровня АД, а также клинически значимое позитивное влияние на показатели СМАД. Полученные результаты могут быть использованы при выборе оптимальной АГТ у пациентов с АГ, МС, субклиническим и манифестным гипотиреозом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, метаболический синдром, гипотиреоз, комбинированная антигипертензивная терапия.

## The Effectiveness of Combination Antihypertensive Therapy in Women With Hypothyroidism and the Metabolic Syndrome

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.32-39>

V.V. SKIBITSKIY, A.V. FENDRIKOVA, N.E. PYHALOVA, D.V. SIROTENKO

Federal State Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Hospital Therapy, Krasnodar, Russia

Contact information: Skibitskiy V.V. E-mail: [vsdoctor@mail.ru](mailto:vsdoctor@mail.ru)

**Purpose of the study.** Evaluating the effectiveness of the various options of combination antihypertensive therapy (AHT) in women with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) and hypothyroidism. **Material and methods.** The study included 163 women with hypertension, metabolic syndrome, and hypothyroidism, the median age of 53.5 (48–60) years; in 73 (44.8%) women were diagnosed with subclinical hypothyroidism (SH), 90 (55.2%) — overt hypothyroidism (OH), depending on the source of the heart rate (HR) was appointed as one of the following combination of AHT. If heart rate < 75 beats/min, patients ( $n=100$ ) received a combination of the dihydropyridine calcium antagonist (AA) amlodipine 5 mg/day, and angiotensin receptor blockers II (ARB) losartan 50 mg/day, with heart rate > 75 beats/min ( $n=63$ ) — a combination of amlodipine 5 mg/day and imidazoline receptor agonist (IRA) moxonidine 200 micrograms/day. The failure to achieve target blood pressure (BP) after 4 weeks of dose drugs doubled with subsequent evaluation of the effectiveness even after 4 weeks. **At baseline and after 6 months of therapy, all patients underwent daily blood pressure monitoring (DBPM).** **Results.** At 8 weeks, the use of a combination of AA+ARB target BP level was registered in 26 (59%) of 44 women with SH and 34 (60.7%) of the 56 — OH. In the group of women who took the AA+IRA, after 8 weeks of the target blood pressure was observed in 24 (82.8%) of 29 patients with SH and 28 (82.4%) of 34 — to OH. Register the target blood pressure was observed significantly more frequently ( $p < 0,05$ ) when using a combination of AA+IRA compared with AA+ARBs as with SH and OH. As a result of the combination of DBPM AA and ARBs in patients with SH and OG provided a significant reduction in average daily, daytime and nighttime systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), the time index of SBP and DBP during the day and night hours. The therapy of AA and IRA regardless of the severity of hypothyroidism, there was a significant improvement in all indicators DBPM: average daily, daytime and nighttime SBP and DBP, time index and variability in SBP and DBP during the day and at night. Furthermore, as in the SH and OH significantly more pronounced positive changes most DBPM parameters were recorded using IRA in combination with AA compared with a combination AA+ARB. Significant increase in the number of women with optimal BP daily profile «dipper» observed only when using amlodipine and moxonidine. **Conclusion.** In women with hypertension, hypothyroidism and MS, regardless of the severity of decline of



thyroid function and combination of the dihydropyridine AA IRA had an advantage over the AA combination with ARBs, since most patients provided achieving target blood pressure and clinically significant positive impact on BPM indicators. The results can be used in selecting the optimal AHT in patients with hypertension, MS, and the manifest subclinical hypothyroidism.

Key words: arterial hypertension; metabolic syndrome; hypothyroidism; combination antihypertensive therapy.

Лечение артериальной гипертензии (АГ) как в мире, так и в России остается недостаточно эффективным. Результаты крупного эпидемиологического исследования EURICA свидетельствуют, что в Европе на фоне проводимой терапии целевой уровень артериального давления (АД) регистрируется лишь у 50% больных с АГ [1]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, эффективную антигипертензивную терапию (АГТ) получают 49,2% пациентов, а достигают целевого уровня АД около 23% [2]. Отсутствие должного контроля АД ассоциировано с множеством причин, среди которых важное место занимают сочетанные состояния, например, метаболический синдром (МС). Кроме того, в последние годы большое внимание уделяется повышению АД и развитию МС на фоне нарушений функции щитовидной железы, в частности при гипотиреозе. Вместе с тем снижение функции щитовидной железы диагностируется с высокой частотой именно в женской популяции. Так, у женщин манифестный гипотиреоз (МГ) диагностируется в 10 раз чаще, чем у мужчин, а субклинические гипотиреоз (СГ) регистрируется у 8–10% женщин и лишь у 2–3% мужчин [3–5].

Нельзя не отметить, что сочетание АГ, МС и гипотиреоза способствует взаимному отягощению течения каждого из этих состояний, быстрому развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней, а также существенно затрудняет проведение эффективной и безопасной АГТ [6]. В то же время имеются лишь единичные исследования, оценивающие возможности применения некоторых классов антигипертензивных препаратов, а также их комбинаций у пациентов с АГ и гипотиреозом [7].

В этой связи целью исследования являлась оценка эффективности различных вариантов комбинированной АГТ у женщин с АГ, МС и гипотиреозом.

## Материал и методы

В исследование были включены 163 женщины с АГ, МС и гипотиреозом (медиана возраста 53,5 [48–60] года). Критериями включения являлись АГ 1–3-й степени; абдоминальное ожирение в сочетании с любыми двумя дополнительными признаками МС [8]; первичный гипотиреоз; подписанное информированное согласие пациентки на участие в исследовании. В соответствии с современными рекомендациями на основании анамнеза, клинической картины и уровня тиреоидных гормонов (тиреотропного гормона и свободного тироксина) выделяли СГ и МГ [9, 10]. Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы, консультацию специалиста-эндокринолога для подтверждения диагноза гипотиреоза, а также контроль терапии левотироксином. У 73 (44,8%) женщин

был диагностирован СГ, у 90 (55,2%) — МГ. Все пациентки с первичным МГ получали левотироксин и на момент включения в исследование находились в стадии медикаментозной компенсации. При СГ гормонозаместительную терапию принимали 14 (28%) человек. У женщин с МГ уровень тиреотропного гормона составил 3,0 (1,14–12,3) мЕд/л, свободного тироксина — 13,6 (9,6–17,2) пмоль/л, с СГ — 6,8 (5,51–7,9) мЕд/л и 13,5 (12,6–14,8) пмоль/л соответственно.

В исследование не включали больных, имевших хотя бы один из критериев исключения: стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, сложные нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (NYHA), частота сердечных сокращений (ЧСС) <60 уд/мин, тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время.

Пациенткам как с СГ, так и с МГ, в зависимости от исходной ЧСС был назначен один из вариантов комбинированной АГТ. При ЧСС <75 уд/мин больные ( $n=100$ ) получали комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина 5 мг/сут (нормодипин, «Gedeon Richter», Венгрия) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана 50 мг/сут (козаар, «MSD», США). Если регистрировалась ЧСС >75 уд/мин, пациенткам ( $n=63$ ) назначали комбинацию амлодипина 5 мг/сут (нормодипин, «Gedeon Richter», Венгрия) и моксонидина 200 мкг/сут (физиотенз, «Abbot Laboratories», США). Через 4 нед оценивали эффективность проводимой АГТ, и в отсутствие достижения целевого АД дозы препаратов удваивали. При недостаточной эффективности лечения в течение последующих 4 нед больным рекомендовали добавить 3-й препарат — диуретик индапамид ретард 1,5 мг/сут, и их исключали из дальнейшего наблюдения.

Исходно и через 6 мес терапии всем пациенткам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 30 мин в дневные и 60 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД (VarAD), индекс времени (ИВ) артериальной гипертензии, суточный индекс (СИ). С учетом величины СИ выделялись 4 типа суточных кривых АД: диппер, нон-диппер, овер-диппер, найт-пикер [11].

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью критерия U Манна–Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным — с применением построения таблиц сопряженности и их анализа с помощью критерия  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 32–39

## Результаты

Через 4 нед от момента включения в исследование среди пациенток, получавших комбинацию АК и БРА, целевой уровень АД был зарегистрирован у 17 (38,6%) из 44 женщин с СГ и у 20 из 56 (35,7%) с МГ. У лиц с неполным антигипертензивным эффектом дозы препаратов были увеличены и к 8-й неделе терапии АД эффективно контролировалось (< 140/90 мм рт.ст.) у 26 (59%) женщин с СГ и у 34 — с МГ (60,7%).

В группе женщин, принимавших АК в комбинации с агонистом имидазолиновых рецепторов (АИР), через 4 нед наблюдения целевые уровни АД были зафиксированы у 22 из 29 (75,8%) больных с СГ и у 26 из 34 (76,5%) с МГ. Остальным пациенткам дозы АК и АИР были удвоены и к 8-й неделе терапии уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. был достигнут у 24 (82,8%) женщин с СГ и у 28 (82,4%) с МГ. Важно, что целевой уровень АД отмечался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) при использовании комбинированной терапии, включавшей амлодипин и моксонидин, по сравнению с назначением АК и БРА, как при СГ, так и при МГ (рис. 1, 2).

По результатам СМАД применение комбинированной терапии, включавшей АК и БРА, у больных с СГ обеспечивало достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД, а также ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы (см. табл. 1). Вместе с тем такой прогностически важный параметр, как вариабельность АД, изменился недостоверно, хотя его динамику можно расценивать как позитивную.

Аналогичные результаты были получены и при анализе изменений показателей СМАД у пациенток с МГ на фоне терапии амлодипином и лозартаном (табл. 1). Однако, несмотря на положительную динамику в целом, в данной группе больных

отмечалось некоторое недостоверное увеличение вариабельности САД в ночные, а ДАД — в дневные часы.

Следует отметить, что через 24 нед лечения с применением комбинации АК и БРА у женщин с СГ и МГ имелось достоверное увеличение ЧСС, однако и медиана, и разброс значений ЧСС находились в пределах нормы (см. табл. 1).

Изменения параметров суточного профиля АД на фоне терапии АК и АИР оказались более убедительными: независимо от степени нарушения функции щитовидной железы у пациенток отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей СМАД (табл. 2). Кроме того, у женщин с МГ, которые получали заместительную терапию левотироксином, применение моксонидина в комбинации с АК сопровождалось достоверным уменьшением ЧСС (см. табл. 2).

Сравнительный анализ эффективности двух вариантов комбинированной АГТ показал, что у пациенток с АГ и МС, как при СГ, так и МГ достоверно более выраженные позитивные изменения большинства параметров СМАД регистрировались при использовании моксонидина в комбинации с АК по сравнению с комбинацией АК+БРА (табл. 3). Исключение составила динамика ИВ АД в ночные часы у женщин с СГ и ИВ АД в течение суток при МГ — уменьшение данных показателей оказалось сопоставимым при назначении обоих вариантов лечения (см. табл. 3).

На фоне применения обеих комбинаций как при СГ, так и МГ, наблюдалось увеличение числа пациенток с оптимальным (физиологическим) профилем и уменьшение — с патологическими вариантами профилями АД. Вместе с тем только при использовании комбинации амлодипина и моксонидина регистрировалось достоверное увеличение числа

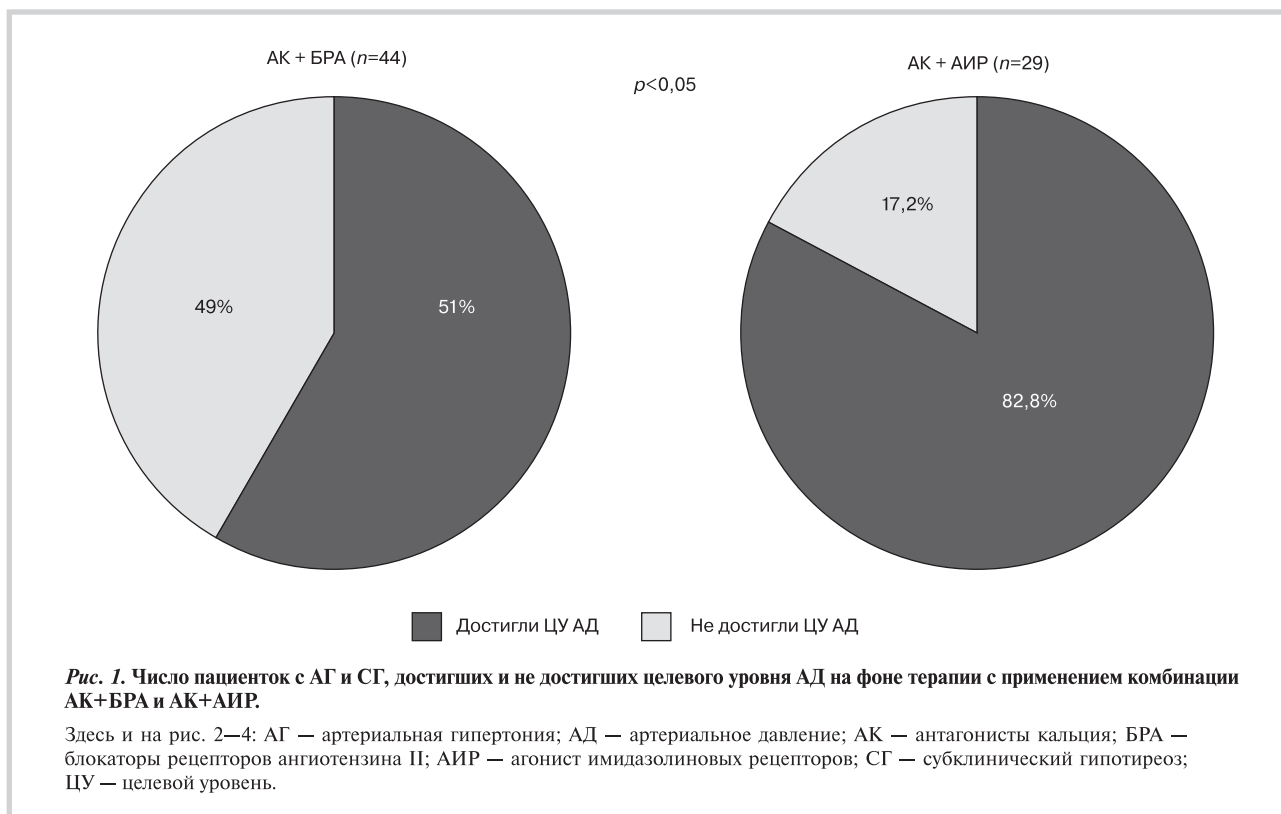
**Таблица 1. Изменение основных показателей СМАД у пациенток с АГ и СГ или МГ на фоне терапии с применением комбинации АК и БРА (медианы, квартили)**

Показатель СМАД	Группы пациентов					
	с СГ (n=26)			с МГ (n=34)		
	до начала лечения	через 24 нед	Δ1%	до начала лечения	через 24 нед	Δ2%
САД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт.ст.	162,3 (158,2—167,2)	127,6 (125,1—129,2)	-21,4*	169,6 (162,7—172,3)	132 (127,6—134)	-22,2*
ДАД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт.ст.	93,8 (90,2—97,2)	79,3 (77,9—81,9)	-15,5*	99,1 (96,6—104,5)	82 (79,5—84)	-17,2*
САД <sub>д.</sub> , мм рт.ст.	167 (162—172)	130,7 (128,3—133)	-21,7*	173,4 (168,4—176)	134,3 (130,7—142)	-22,5*
ДАД <sub>д.</sub> , мм рт.ст.	97 (93—102,3)	81,5 (80,1—84,1)	-16,0*	103,3 (98,7—106,4)	87,5 (84—90)	-15,3*
САД <sub>н.</sub> , мм рт.ст.	142,5 (138—147,2)	117,3 (114,3—122,1)	-17,7*	148,7 (143,9—154,9)	122,7 (117—126)	-17,5*
ДАД <sub>н.</sub> , мм рт.ст.	88,9 (84,3—93,7)	72,1 (70,2—74,6)	-18,9*	96,8 (94,3—103,4)	76 (72—78)	-21,5*
ИВ САД <sub>д.</sub> , %	90 (73,3—93,3)	26,7 (20—32,2)	-70,3*	86,2 (80,4—90,3)	25 (16,7—30)	-71,0*
ИВ ДАД <sub>д.</sub> , %	89,7 (73,3—93,3)	26,7 (16,7—30)	-70,2*	82,3 (72,7—93,3)	20 (16,7—26,7)	-75,7*
ИВ САД <sub>н.</sub> , %	66,7 (55,6—88,9)	22,2 (11,1—33,3)	-66,7*	72,3 (55,6—88,9)	11,1 (0—22,2)	-84,6*
ИВ ДАД <sub>н.</sub> , %	66,7 (22,2—88,9)	11,1 (11,1—22,2)	-83,3*	52,8 (33,3—77,8)	11,1 (0—22,2)	-79,0*
Var САД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт.ст.	19,2 (15,9—20,7)	15,7 (13,6—19,2)	-18,2	19,8 (18,8—24,8)	19,1 (18,6—21,2)	-3,5
Var ДАД <sub>ср.сут.</sub> , мм рт.ст.	12,3 (10,3—16,8)	12,1 (9,3—15)	-1,6	17,3 (12—22,2)	14,6 (13,1—15,2)	-15,6
Var САД <sub>д.</sub> , мм рт.ст.	17,8 (13,5—20,1)	17,2 (14,4—17,8)	-3,4	18,7 (14,3—20,2)	11,1 (9,2—18,9)	-40,6
Var ДАД <sub>д.</sub> , мм рт.ст.	11,5 (9,3—11,9)	10 (6,1—10)	-13,0	11,6 (10,2—14,8)	13,2 (9,5—15,2)	+ 13,8
Var САД <sub>н.</sub> , мм рт.ст.	10,2 (8,7—13,8)	10,1 (9,7—13,8)	-1,0	14,4 (12,3—15,3)	15,3 (11,4—15,9)	+ 6,2
Var ДАД <sub>н.</sub> , мм рт.ст.	9,7 (7,9—10,8)	9,6 (7,4—10,1)	-1,0	12,2 (11,3—16,6)	12,2 (11,1—14,4)	0
ЧСС <sub>ср.сут.</sub> , уд/мин	65,9 (62,5—75,3)	72,3 (70—73,5)	+9,7*	65,4 (61,9—66,2)	71,8(70,4—73,6)	+9,8*

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: \* —  $p < 0,05$ —достоверность различий показателей до и через 24 нед лечения; Δ1% — разница (в %) показателей в группе женщин с СГ через 24 нед лечения по сравнению с исходными; Δ2% — разница (в %) показателей в группе женщин с МГ через 24 нед лечения по сравнению с исходными; СГ — субклинический гипотиреоз, МГ — манифестный гипотиреоз; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД<sub>ср.сут.</sub> — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД<sub>ср.сут.</sub> — среднесуточное диастолическое артериальное давление; САД<sub>д.</sub> — дневное систолическое артериальное давление; ДАД<sub>д.</sub> — дневное диастолическое артериальное давление; САД<sub>н.</sub> — ночное систолическое артериальное давление; ДАД<sub>н.</sub> — ночное диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; Var — вариабельность; ЧСС<sub>ср.сут.</sub> — среднесуточное число сердечных сокращений.

женщин с профилем «диппер» по сравнению с исходным (рис. 3, 4). Более того, при использовании комбинированной терапии, включавшей АК и АИР, в сравнении с АК и БРА тип суточной кривой «диппер» регистрировался статистически значимо чаще: у женщин с СГ — у 79,2% против 46,2% ( $p < 0,05$ ), а с МГ — у 75% против 50% ( $p < 0,05$ ) больных соответственно.

Следует отметить, что оба варианта используемой АГТ хорошо переносились пациентками. Так, лишь у 4 пациенток с СГ и у 7 с МГ имелись такие симптомы, как повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сухость во рту, отеки и «тяжесть в ногах». Данные нежелательные явления не потребовали отмены препаратов и самостоятельно прекратились через 1—2 нед лечения.



**Таблица 2. Изменение основных показателей СМАД у пациенток с АГ и субклиническим или манифестным гипотиреозом на фоне терапии с применением комбинации АК и АИР (медианы, квартили)**

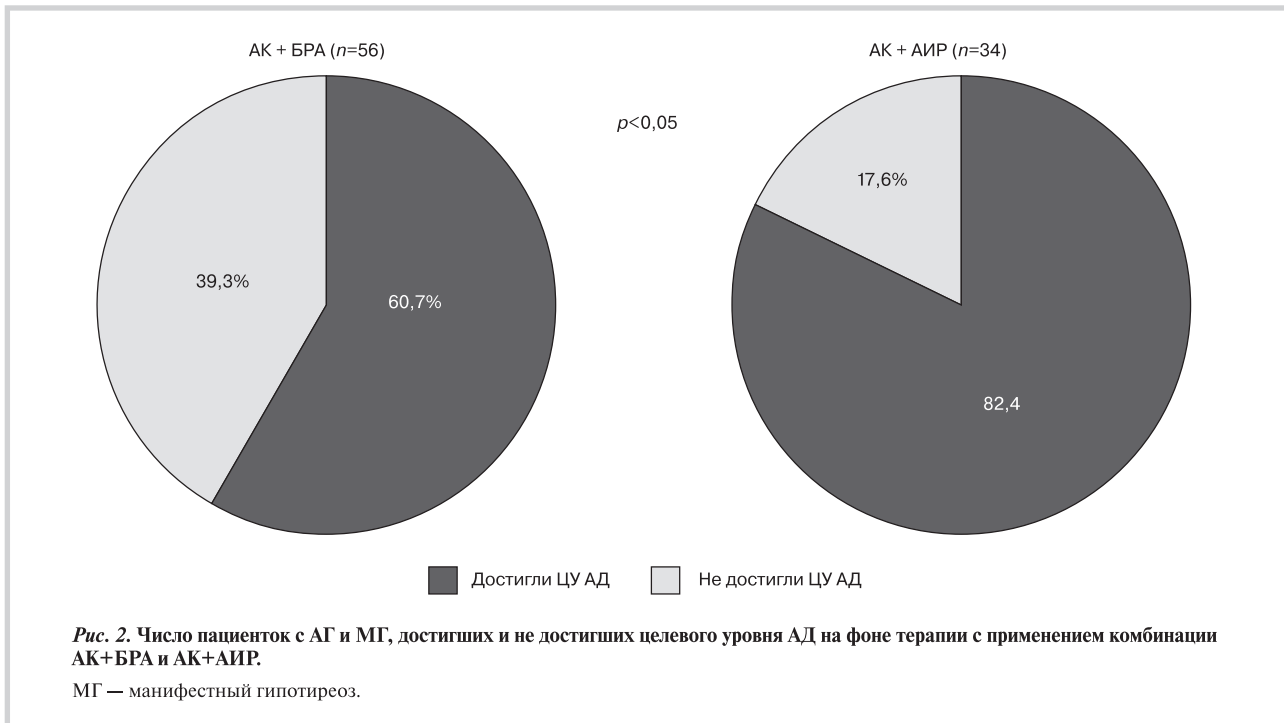
Показатель СМАД	Группа пациентов					
	с СГ (n=24)			с МГ (n=28)		
	до начала лечения	через 24 нед	$\delta 1\%$	до начала лечения	через 24 нед	$\Delta 2\%$
САДср.сут., мм рт.ст.	160,7(155,3—167,2)	121,7 (118,7—123,4)	-24,3*	167,8 (158,6—172,5)	123,2 (122,4—127,8)	-26,6*
ДАДср.сут., мм рт.ст.	92,3 (90,7—95)	74,1 (72,4—76,3)	-19,7	95,7 (94,3—103)	74,3 (68,4—77,4)	-22,4*
САДд, мм рт.ст.	166,1 (160—172)	128,4 (127,7—130)	-22,7*	170,8 (156,4—175,9)	127,5 (126,1—131,8)	-25,3*
ДАДд, мм рт.ст.	95,8 (92,7—98)	78,2 (76,5—79)	-18,4*	98 (96,2—102,3)	79,6 (78,2—83)	-18,8*
САДн, мм рт.ст.	141 (132—152)	105,3 (104—107,5)	-25,3*	142,3 (139,8—158,2)	113,9 (109,1—116,4)	-19,9*
ДАДн, мм рт.ст.	87,3 (82—88)	63,9 (63,4—68,1)	-26,8*	94,5 (91,3—102,3)	68 (64,5—69,1)	-28,0*
ИВ САДд, %	76,7 (63,3—86,7)	16,7 (16,7—20,7)	-78,2*	83,3 (78,2—87,9)	20 (10—26,5)	-76,0*
ИВ ДАДд, %	68,9 (63,3—93,3)	16,7 (10—21,9)	-75,8*	80,6 (67,3—90)	20 (10—33,3)	-75,2*
ИВ САДн, %	61,2 (44,4—77,8)	11,1 (0—11,1)	-81,9*	55,6 (44,4—78,2)	11,1 (0—22,2)	-80,0*
ИВ ДАДн, %	33,3 (22,2—55,5)	11,1 (11,1—11,1)	-66,7*	55,6 (44,4—88,9)	11,1 (11,1—33,3)	-80,0*
Вар САДср.сут., мм рт.ст.	17,8 (15,7—20,6)	9,2 (6,2—11,3)	-48,3*	19,1 (15,9—21,9)	8,6 (6,5—8,8)	-55,0*
Вар ДАДср.сут., мм рт.ст.	13,3 (12,3—16,8)	5,7 (4,1—7,1)	-57,1*	15,6 (13,5—21,4)	7,4 (6—7,7)	-63,1*
Вар САДд, мм рт.ст.	16,1 (14,2—18,7)	7,5 (6,4—10,9)	-53,4*	18,1 (13,7—24,3)	8,3 (7,3—9,2)	-54,1*
Вар ДАДд, мм рт.ст.	11,7 (10,1—11,9)	4,8 (3,7—5,7)	-59,0*	11,5 (8,5—14,3)	6,2 (4,7—6,5)	-46,1*
Вар САДн, мм рт.ст.	10,9 (10,1—11,8)	5,9 (2,4—6,7)	-45,9*	15,3 (11,1—21,7)	5,6 (4,8—7,6)	-63,4*
Вар ДАДн, мм рт.ст.	9,1 (7,2—10,8)	3,4 (1,8—4,6)	-62,6*	11,1 (11,1—12,3)	5,1 (3,7—6)	-54,0*
ЧССср.сут., уд/мин	75,2 (70—75,6)	72,6(71,4—74,5)	-3,4	77,1 (73,6—80,3)	71,9 (70,5—74,2)	-6,7*

**Обсуждение**

Как показали результаты нашего исследования, независимо от выраженности снижения функции щитовидной железы использование комбинированной терапии, включавшей дигидропиридиновый АК и БРА или АИР, сопровождалось достижением целевого уровня АД у большинства пациенток с АГ, МС и гипотиреозом. Кроме того, обе комбинации обеспечивали существенное улучшение основных показателей СМАД и нормализацию суточного профиля АД. Вместе с тем как при СГ, так и МГ, применение АК в комбинации с моксонидином

способствовало достоверно более частому достижению целевых уровней АД и позитивным изменениям параметров СМАД, а также регистрации профиля «диппер» у статистически большего количества пациенток, чем на фоне лечения АК и БРА.

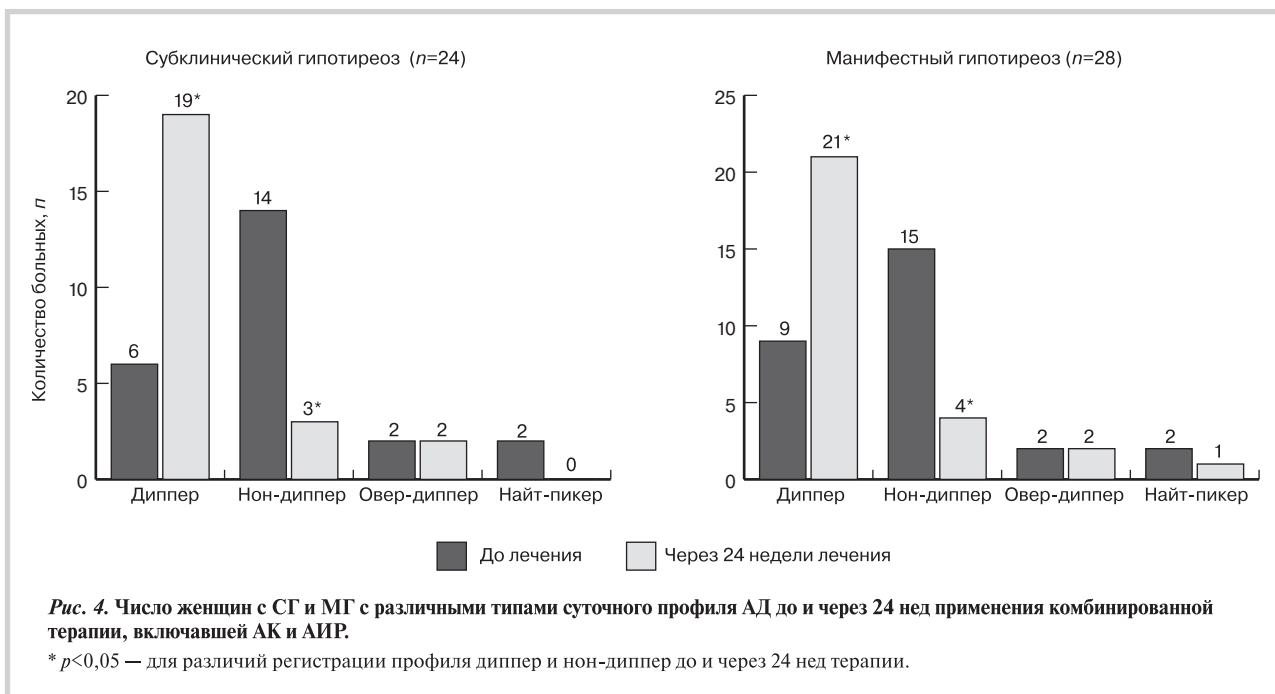
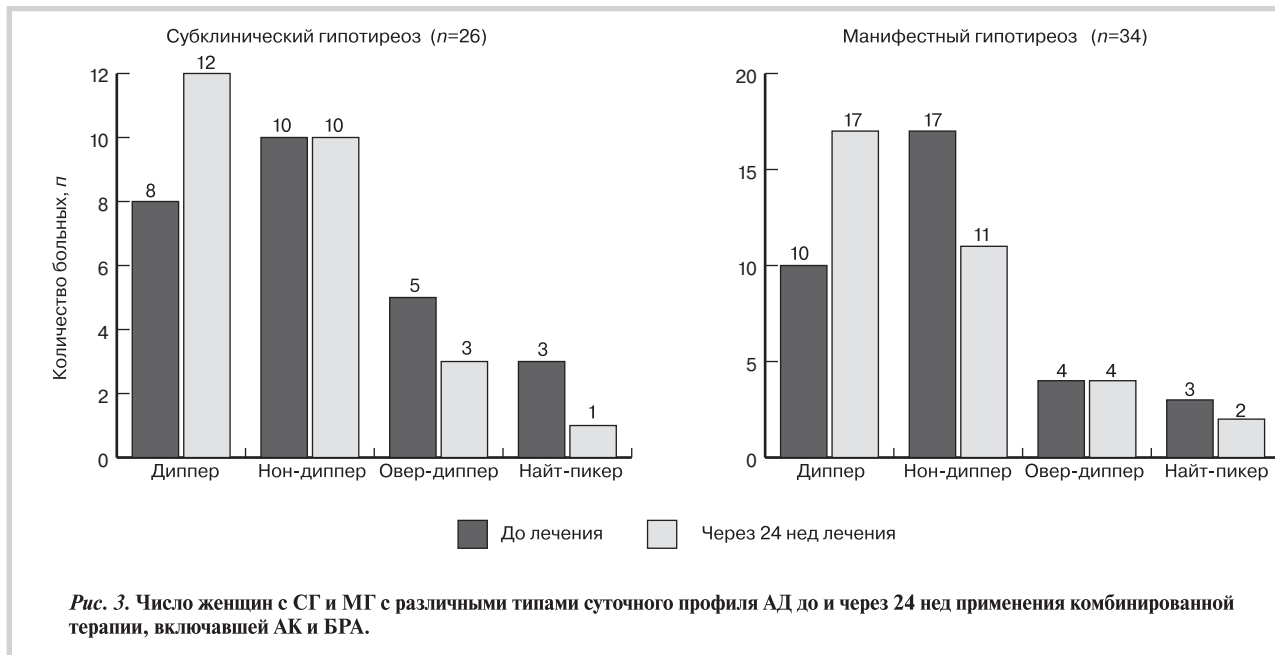
Различия в эффективности используемых вариантов АГТ можно объяснить патогенетическими особенностями повышения АД при гипотиреозе. Известно, что снижение уровня тиреоидных гормонов сопровождается повышением тонуса и жесткости периферических сосудов и, как результат, увеличением общего периферического сосудистого сопротивления [12, 13]. Следовательно, применение дигидропи-



**Таблица 3. Сравнительная эффективность различных вариантов АГТ у женщин с АГ и субклиническим или манифестным гипотиреозом**

Показатель СМАД (Δ%)	Группа пациентов					
	с СГ			с МГ		
	АК+БРА (n=26)	АК+АИР (n=24)	p	АК+БРА (n=34)	АК+АИР (n=28)	p
САДср.сут., мм рт.ст.	-21,4	-24,3	<0,05	-22,2	-26,6	<0,001
ДАДср.сут., мм рт.ст.	-15,5	-19,7	<0,001	-17,2	-22,4	<0,01
САДд, мм рт.ст.	-21,7	-22,7	<0,05	-22,5	-25,3	<0,001
ДАДд, мм рт.ст.	-16,0	-18,4	<0,01	-15,3	-18,8	<0,001
САДн, мм рт.ст.	-17,7	-25,3	<0,01	-17,5	-19,9	<0,001
ДАДн, мм рт.ст.	-18,9	-26,8	<0,05	-21,5	-28,0	<0,01
ИВ САДд, %	-70,3	-78,2	<0,05	-71,0	-76,0	нд
ИВ ДАДд, %	-70,2	-75,8	<0,05	-75,7	-75,2	нд
ИВ САДн, %	-66,7	-81,9	нд	-84,6	-80,0	нд
ИВ ДАДн, %	-83,3	-66,7	нд	-79,0	-80,0	нд
Вар САДср.сут., мм рт.ст.	-18,2	-48,3	<0,001	-3,5	-55,0	<0,001
Вар ДАДср.сут., мм рт.ст.	-1,6	-57,1	<0,001	-15,6	-63,1	<0,001
Вар САДд, мм рт.ст.	-3,4	-53,4	<0,001	-40,6	-54,1	<0,001
Вар ДАДд, мм рт.ст.	-13,0	-59,0	<0,001	+13,8	-46,1	<0,001
Вар САДн, мм рт.ст.	-1,0	-45,9	<0,01	+6,2	-63,4	<0,001
Вар ДАДн, мм рт.ст.	-1,0	-62,6	<0,001	0	-54,0	<0,001

Примечание: Δ% — разница (в %) показателей через 24 нед лечения по сравнению с исходными; нд — недостоверно; p — для различий между группами АК и БРА и АК и АИР.



ридинового АК в данной ситуации обеспечивает не только хорошо известный вазодилатирующий эффект, но и может способствовать уменьшению жесткости сосудистой стенки [14]. В то же время при гипотиреозе, как правило, имеет место уменьшение уровня ренина, и АГ приобретает гипорениновый характер [15], с чем, возможно, связана и меньшая эффективность комбинации, включавшей БРА, показанная в нашем исследовании.

В то же время среди возможных нейрогуморальных механизмов повышения АД при гипотиреозе выделяют повышение чувствительности рецепторов к катехоламинам [16]. Кроме того, применение заместительной терапии левотироксином также сопровождается активацией симпатико-

адреналовой системы. В этой связи вполне объяснимо преимущество комбинации АК с АИР моксонидином. Во-первых, моксонидин является высокоселективным АИР, расположенных в центральной нервной системе (в ростральных вентролатеральных ядрах продолговатого мозга). Взаимодействуя с ними, моксонидин подавляет симпатическую активность, способствует снижению периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, нормализации АД [17]. Во-вторых, моксонидин оказывает влияние на периферические имидазолиновые рецепторы, в частности, рецепторы, локализованные в надпочечниках. В результате снижается высвобождение катехоламинов из хромаффинных клеток [18]. В-третьих, препарат стимулирует рецепторы почек, способ-

ствуя уменьшению реабсорбции натрия и воды, и тем самым обеспечивая влияние на объем-зависимый механизм повышения АД при гипотиреозе [19].

Важно и то, что моксонидин наряду с иАПФ и БРА считается препаратом выбора для лечения АГ у пациентов с МС, так как способствует повышению утилизации глюкозы тканями, уменьшению инсулинорезистентности, снижению массы тела и выраженности абдоминального ожирения [20, 21]. Данные позитивные метаболические эффекты объясняются способностью моксонидина существенно снижать уровень лептина, играющего одну из ключевых ролей в развитии инсулинорезистентности и МС [22]. Более того, учитывая, что гиперлептинемия в определенной степени способствует прогрессированию и усугублению гипотиреоза, применение моксонидина у пациенток с АГ и сниженной функцией щитовидной железы следует признать патогенетически оправданным [23].

Кроме того, хорошо известны и органопротективные эффекты моксонидина: регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшение выраженности альбуминурии и др. [24, 25].

#### Сведения об авторах:

**ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар**

*Кафедра госпитальной терапии*

Скибицкий В.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Фендрикова А.В. – к.м.н., доцент кафедры.

Пыхалова Н.Е. – к.м.н., ассистент кафедры.

Сиротенко Д.В. – к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: vvsdoctor@mail.ru

#### Information about the author:

**Federal State Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Hospital Therapy, Krasnodar, Russia**

Skibitsky V.V. – MD, professor.

E-mail: vvsdoctor@mail.ru

#### Литература/REFERENCES

- Borghesi C., Tubach F., De Backer G. et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURICA study. *Int J Cardiol* 2016;218:83–88. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044.
- Boytsov S.A., Balanova J.A., Shalnova S.A. et al. Hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies essay. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014;14(4):4–14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;14(4):4–14).
- Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132(4):270–278. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00030
- Luboshitzky R., Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;25(4):262–266.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(10) 839–847. doi: 10.1089/105072502761016458
- Skibitsky V.V., Pyhalova N.E., Fendrikova A.V. The myocardial remodeling in women with hypertension, metabolic syndrome and hypothyroidism. *Problems of women health* 2011;6(2):10–15. Russian (Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза. *Проблемы женского здоровья* 2011;6(2):10–15.)
- Skarzynskaya N.S., Chesnikova A.I., Saphronenko V.A. Evaluating the effectiveness of various schemes of antihypertensive therapy in patients with hypertension and primary hypothyroidism in the stage of medical compensation. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik* 2011;129(6):130–138. Russian (Скаржинская Н.С., Чесникова А.И., Сафроненко В.А. Оценка эффективности различных схем антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;129(6):130–138.)
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2010;3:5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26.)
- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/ep12280.gl
- Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H. et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–28.

#### Заключение

В нашем исследовании в комбинации с антагонистами кальция использовался оригинальный моксонидин — физиотенз, что также отчасти объясняет обеспечение высокой антигипертензивной эффективности данного варианта терапии.

Таким образом, у женщин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и гипотиреозом независимо от выраженности снижения функции щитовидной железы комбинация дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и агониста имидазолиновых рецепторов имела преимущества перед комбинацией антагониста кальция с блокатором рецепторов ангиотензина II, так как у большинства больных обеспечивала достижение целевого уровня артериального давления, а также значительное позитивное влияние на показатели суточного профиля артериального давления. Полученные результаты могут быть использованы при выборе оптимальной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, субклиническим гипотиреозом и манифестным гипотиреозом.

11. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., Bilo G., de Leeuw P., Imai Y. et al. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure. *Monitoring J Hypertens* 2008;26(8):1505–1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
12. Papaioannou G.I., Lagasse M., Mather J.F., Thompson P.D. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004;53(3):278–279. doi: org/10.1016/j.metabol.2003.10.003.
13. Piantanida E., Gallo D., Veronesi G. et al. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2016 May 19. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s40618-016-0488-7.
14. Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H. et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(5):493–499. doi: 10.1042.
15. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens* 2001;14(9):995–1002. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02186-0.
16. Mannelli M., Gheri R.G., De Feo M.L., et al. Effects of thyroid replacement therapy on catecholamine plasma levels. *J Endocrinol Invest* 1983;6(4): 307–309.
17. Mitrovic V., Patyna W., Schepper W. Haemodynamic and neurohormonal effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc drugs ther* 1991;5:967–972.
18. Reid J.L., Panfilov V., MacPhee G., Elliott H.L. Clinical pharmacology of drugs acting on imidazoline and adrenergic receptors. Studies with clonidine, moxonidine, rilmenidine, and atenolol. *Ann NY Acad Sci* 1995;763:673–678.
19. Hohage H., Hess K., Jahl C. et al. Renal and blood pressure effects of moxonidine and clonidine in spontaneously hypertensive rats. *Clin Nephrol* 1997;48:346–352.
20. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999;17(3):29–35.
21. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004;18(9):669–675. doi: 10.1038/sj.jhh.1001676
22. Sanjuliani A.F., de Abreu V.G., Francischetti E.A. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2006;60(5):621–629. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x
23. Duntas L., Micic D. Adiposopathy and thyroid disease: tracing the pathway to cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(6):797–803. doi: 10.1586/erc.12.47.
24. Prichard B.N., Graham B.R. Effective antihypertensive therapy: blood pressure control with moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27(S3):38–48.
25. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 level in patient with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:463–467.

Поступила 20.06.16 (Received 20.06.16)

**КАФЕДРА ТЕРАПИИ, КАРДИОЛОГИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С КУРСОМ НЕФРОЛОГИИ**  
(зав. кафедрой – проф. Б. А. Сидоренко) ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
**УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

продолжает проведение циклов повышения квалификации врачей на платной основе в 2016 г.

По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации и сертификаты специалистов в установленном порядке.

**ЦИКЛЫ ПРОВОДЯТСЯ В СЛЕДУЮЩИЕ СРОКИ.**

1. «Функциональная диагностика» (сертификационный) «Актуальные вопросы функциональной диагностики в кардиологии и пульмонологии»	11 января – 06 февраля 2016г. 4 недели
2. «Терапия» (сертификационный) «Актуальные вопросы клинической кардиологии, пульмонологии, эндокринологии в практике терапевта»	08 февраля – 11 марта 2016г. 5 недель
3. «Кардиология» (сертификационный)	03 октября – 03 ноября 2016г. 5 недель
4. «Функциональная диагностика» (сертификационный) «Актуальные вопросы функциональной диагностики кардиологии»	07 ноября – 03 декабря 2016 г. 4 недели
5. Тематическое усовершенствование «Клиническая аритмология»	13 апреля – 25 апреля 2016 г. 2 недели
6. Тематическое усовершенствование «Клиническая эхокардиография»	04 апреля – 23 апреля 2016 г. 3 недели
7. Тематическое усовершенствование «Чреспищеводная эхокардиография»	19 сентября – 24 сентября 2016г. 1 неделя
8. «Стресс-эхокардиография в клинической практике»	12 декабря – 17 декабря 2016 г. 1 неделя
9. Тематическое усовершенствование «Цветовое дуплексное сканирование сосудов в клинике»	14 марта – 01 апреля 2016 г. 3 недели 16 мая – 03 июня 2016 г. <b>03 октября – 21 октября 2016 г.</b> <b>05 декабря – 23 декабря 2016 г.</b> <b>04 апреля – 09 апреля 2016г.</b> 1 неделя 12 сентября – 17 сентября 2016 г. 1 неделя

На кафедре проводятся циклы профессиональной переподготовки по кардиологии, терапии, функциональной диагностике (4-х месячные) Циклы проводятся 2 раза в год (с сентября, с января месяца). Интернаттура.

**Клиническая ординатура по кардиологии, терапии, функциональной диагностике срок обучения 2 года.**

Справки по обучению по телефону: 8 (499) 149-58-30 сотрудники учебного отдела.

Секретарь «УНМЦ» 8 (499) 140-20-78

Электронная почта unmc@yandex. ru

## Психологические особенности больных со стресс-индуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.40-49>Контактная информация: Остроумова О.Д. E-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)<sup>1,2</sup>О.Д. ОСТРОУМОВА, <sup>3</sup>Е.И. ПЕРВИЧКО, <sup>3</sup>Ю.П. ЗИНЧЕНКО<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ; <sup>3</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

## Psychological Characteristics of Patients With Stress-induced Arterial Hypertension: a Violation of the Regulation of Emotions as a Central Link of Pathogenesis

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.40-49><sup>1,2</sup>O.D. OSTROUMOVA, <sup>3</sup>E.I. PERVICHKO, <sup>3</sup>Y.P. ZINCHENKO<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, RussiaContact information: [Ostroumova O.D. E-mail:ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Цель.** Изучение эмоционально-личностных особенностей больных с артериальной гипертонией на рабочем месте (АГрм) и сравнительная оценка эффективности антигипертензивной терапии у данной категории пациентов. **Материал и методы.** Обследованы 170 больных с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени, в возрасте 32–52 лет, в их числе 85 пациентов с наличием и 85 больных с отсутствием АГрм, и 82 здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту. Проводили моделирование ситуации эмоциональной напряженности (процедура оценки уровня притязаний — УП) и модифицированный вариант теста Розенцвейга. Пациенты с АГрм были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы получали бисопролол, 2-й группы — эпросартан. При недостижении целевого артериального давления (АД) через 2 нед всем больным добавляли индапамид ретард. Исходно и через 16 нед терапии проводили суточное мониторирование АД в рабочий и выходной день. **Результаты.** При моделировании ситуации эмоциональной напряженности у пациентов с АГрм, по сравнению с больными без АГрм и здоровыми, выявлены (1) выраженный прирост систолического АД — 16,1, 4,1 и 3,0 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ), (2) доминирование мотивации «избегания неудачи» (заниженный УП в 34,1% случаев, несформированный УП — в 21,2% случаев, у здоровых — в 14,6 и 3,7% случаев соответственно,  $p < 0,001$ , у больных без АГрм — в 20 и 11,8% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ). Больные с АГрм отличаются от здоровых достоверно ( $p < 0,05$ ) большим количеством выбранных эмоционально значимых ситуаций (9,7 и 7,8, соответственно) и эмоциональных дескрипторов (11 и 7 соответственно). Пациентов с АГрм отличает достоверное ( $p < 0,05$ ) более частое, по сравнению со здоровыми, использование малоэффективных стратегий регуляции эмоций в эмоционально значимых ситуациях: подавление экспрессии эмоций (38,3 и 20,3% соответственно), руминаций и катастрофизации (19 и 11,8% соответственно) и более редкое — высокоэффективных: последовательная актуализация новых смыслов (25,7 и 31,7% соответственно) и стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций (12,6 и 25,2%, соответственно). Через 16 нед лечения отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение АД в 1-й и 2-й группах. Количество пациентов, достигших целевого уровня АД, через 2, 4 и 6 нед соответственно составило: в группе бисопролола 14, 93 (100%), в группе эпросартана — 0, 52 (100%). В обеих группах обнаружено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение среднего дневного и ночного АД в рабочий и выходной дни. В группе бисопролола выявлено достоверное ( $p < 0,01$ ) большее снижение среднедневного систолического АД в рабочий день по сравнению с группой эпросартана (на 26,2 и 19,3 мм рт.ст. соответственно). **Заключение.** Пациенты с АГрм в эмоционально значимых ситуациях наиболее часто прибегают к репрессии эмоций, выбирают неэффективные стратегии регуляции эмоций, у них отмечена выраженная реакция АД в ответ на эмоциональную нагрузку. Антигипертензивная терапия, основанная на бисопрололе, высокоэффективна и имеет преимущества перед схемой терапии, основанной на эпросартане.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, эмоциональный стресс, стратегии регуляции эмоций, антигипертензивная терапия, бисопролол.

**Goal.** The study of emotional and personality characteristics of patients with hypertension in the workplace (HW) and comparative assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in these patients. **Material and methods.** The study included 170 patients with hypertensive disease stage II, 1-2-th degree, aged 32-52 years, including 85 patients with and 85 patients without WAH, and 82 healthy subjects matched for age and sex. To carry out simulation of the situation of emotional intensity (level of claims assessment process — UE) and a modified version of the test Rosenzweig. Patients with WAH were randomized into 2 groups: patients of group 1 received bisoprolol, 2nd group -eprosartan. If target blood pressure (BP) in 2 weeks, all patients were added indapamide retard. At baseline and after 16 weeks of treatment was carried out daily monitoring of blood pressure and the working day. **Results.** When modeling a situation of emotional intensity in patients with WAP become, compared with patients without a healthy and WAH, revealed (1) marked increase in systolic blood pressure — 16.1, 4.1 and 3.0 mmHg, respectively ( $p < 0,001$ ), (2) the dominance of motivation «avoid failure» (UP underestimated in 34.1% of cases, unformed UP — in 21.2% of cases, healthy — 14.6% and 3.7% of cases, cootvetstvenno,  $p < 0,001$  in patients without WAH — 20% and 11.8%, respectively,  $p < 0,05$ ). Patients with WAP become different from normal was significantly ( $p < 0,05$ ) the number of the selected bolshim emotionally meaningful situations (9.7 and 7.8, respectively) and emotional descriptors (11 and 7, respectively). Patients with WAH differ significantly ( $p < 0,05$ ) more frequent than in healthy, the use of ineffective strategies of emotion regulation in an emotionally meaningful situations: the suppression of the expression of emotions (38.3 and 20.3%, respectively), rumination and disasterization (19 and 11.8%, respectively) and more rare - high performance: sequential actualization of new meanings (25.7 and 31.7%, respectively) and the strategy of interactive subject-subject transformations (12.6 and 25.2%, respectively). After 16 weeks of treatment showed a significant ( $p < 0,001$ ) reduction of blood pressure in the 1st and 2nd groups. The number of patients achieving target blood pressure, at 2, 4 and 6 weeks, respectively, was as follows: 14 in the bisoprolol group and 93 (100%), in the eprosartan group — 0, 52 (100%). Both groups showed significant ( $p < 0,001$ )



reduction in mean daytime and nighttime blood pressure in the weekdays and weekends. In the group of bisoprolol showed a significant ( $p < 0,01$ ) higher average daily decrease in systolic blood pressure in the working day, compared with eprosartan group (26.2 and 19.3 mm Hg, respectively). **Conclusion.** Patients with WAP become emotionally meaningful situations frequently resorted to repression of emotions, choose the inefficient strategies of emotion regulation, they noted the expressed reaction of BP in response to the emotional burden. Antihypertensive therapy based on bisoprolol, is highly effective and has advantages over circuit-based therapy with eprosartan.

*Key words:* arterial hypertension; ambulatory blood pressure monitoring; emotional stress; emotion regulation strategies; antihypertensive therapy; bisoprolol.

Эссенциальная артериальная гипертония (АГ) и ее осложнения остаются одной из основных проблем современной кардиологии. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к повышению частоты развития АГ у лиц молодого и среднего возраста, особенно у мужчин [1, 2]. Это связывают с широким распространением стресса в жизни современного общества и подверженностью ему наиболее активной трудоспособной части населения. В настоящее время выявляется все больше больных, у которых артериальное давление (АД) на работе оказывается выше, чем в нерабочее время. Такая форма эссенциальной АГ получила название «артериальная гипертония на рабочем месте» (АГрм) [3]. АГрм признана одной из наиболее часто встречающихся форм стресс-индуцированной АГ [4, 5]. По данным зарубежных авторов, распространенность АГрм составляет 15–24% [6, 7]. Необходимость ранней диагностики и лечения, а также профилактики стресс-индуцированной АГ определяет возрождение интереса к психологическим моделям психосоматического синдромогенеза [8, 9]. В последние годы все больше доказательств получает положение о значимости психологических факторов в патогенезе АГ: прежде всего подчеркивается патогенная роль эмоций и, как правило, указывается на неспособность пациентов к их регуляции [9, 10]. Это аргументирует актуальность дальнейшего изучения данного вопроса.

Кроме того, остаются недостаточно изученными вопросы медикаментозного лечения АГрм.

Исходя из изложенного, нами проведено исследование, целью которого были изучение эмоциональных особенностей больных с АГрм и сравнительная оценка эффективности антигипертензивной терапии у пациентов данной категории.

## Материал и методы

На базе ГКБ № 70 г. Москвы обследованы 170 нелеченных больных (96 мужчин, 74 женщины) с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени в возрасте 32–52 лет (средний возраст  $46,7 \pm 4,1$  года), в их числе 85 пациентов с АГрм (средний возраст  $44,7 \pm 4,3$  года) и 85 без АГрм (средний возраст  $47,4 \pm 4,5$  года). Длительность АГ в среднем составила  $7,2 \pm 2,6$  года и была сопоставима в обеих группах. Контрольную группу составили 82 здоровых человека (45 мужчин, 37 женщин, средний возраст  $44,9 \pm 3,1$  года).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 55 лет, гипертоническая болезнь II стадии (наличие поражения органов-мишеней), 1–2-й степени по классификации ВНОК (2010) [11], отсутствие регулярного приема антигипертензивных препаратов минимум за 4 нед до скринингового

визита (исключением являлся прием короткодействующих антигипертензивных препаратов не чаще 1 раза в неделю), наличие согласия на участие в исследовании. Критерии отказа от включения в исследование: возраст 55 лет и старше, наличие ассоциированных заболеваний, симптоматической АГ, клиническое АД  $\geq 180/110$  мм рт.ст., зависимость от алкоголя или наркотических средств, психическое заболевание или недееспособность, регулярный прием антигипертензивных препаратов, наличие противопоказаний к приему  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и диуретикам. Критериями исключения из исследования были низкая приверженность к терапии или возникновение побочных эффектов, требующих отмены препарата, появление противопоказаний к дальнейшему использованию препарата, отсутствие достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт.ст.) через 6 нед лечения, отказ от участия в исследовании.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием комплекса АВРМ-04 в течение 24 ч с 15-минутными интервалами в дневное время и с 30-минутными интервалами в ночные часы дважды — в рабочий и выходной дни. Результаты расценивали как достоверные, если во время автоматической обработки было исключено не более 20% измерений [12].

Наличие АГрм устанавливали до включения в исследование на основании мониторирования АД в рабочий и выходной дни. АГрм диагностировали в случае, если среднесуточное систолическое АД (САД) было  $>135$  мм рт.ст. и/или среднесуточное диастолическое АД (ДАД)  $> 85$  мм рт.ст., средние значения САД в рабочий день превышали средние значения в выходной день на  $\geq 6$  мм рт.ст. и средние значения ДАД в рабочий день превышали средние значения ДАД в выходной день на  $\geq 3$  мм рт.ст. [13].

При скрининговом визите проводили сбор жалоб, анамнеза, клиническое обследование, обычное измерение АД, СМАД в рабочий день, СМАД в выходной день, оценивали соответствие критериям включения/отказа от включения. При первом визите пациентам выполняли психологическое обследование для оценки эмоциональных особенностей, затем больных с наличием АГрм рандомизировали на 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента, которым был назначен  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол (конкор) 5 мг 1 раз в сутки утром. Пациентам 2-й группы (42 человека) был назначен БРА эпросартан (теветен) в дозе 600 мг 1 раз в сутки утром. Через 14 дней в отсутствие достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт.ст.) пациентам обеих групп добавляли диуретик индапамид ретард (арифон ретард, «Сервье», Франция) 1,5 мг 1 раз в сутки утром. Еще через 2 нед в отсутствие достижения целевого АД пациентам 1-й группы добавляли к лечению эпросартан в дозе 600 мг, а больным 2-й группы — бисопролол в дозе 5 мг. Общая длительность лечения составила 16 нед. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии на заключительном визите проводили измерение АД и СМАД в рабочий и выходной дни.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 40–49

Для изучения эмоциональных особенностей у обследованных лиц был разработан специальный психологический диагностический комплекс, состоявший из двух частей. На первом этапе проводили моделирование ситуации эмоциональной напряженности в условиях применения процедуры оценки уровня притязаний [14, 15]. Процедуру проведения эксперимента фиксировали на видео для последующей оценки показателей невербальной активности испытуемых. На втором этапе использовали модифицированный нами вариант теста Розенцвейга [16–19].

Статистическую обработку данных проводили с помощью вычисления стандартных характеристик распределения, в том числе средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, квинтилей. Применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для оценки различий между группами и метод оценки зависимости между категориальными переменными по Пирсону ( $\chi^2$ ). Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им стандартными отклонениями (SD). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Экспериментальное моделирование ситуации эмоциональной напряженности показало, что уровни АД у больных 1-й и 2-й групп как перед экспериментом, так и сразу после его окончания были достоверно ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контроле (табл. 1). После завершения эксперимента повышение АД наблюдалось во всех 3 группах, однако в 1-й группе прирост АД в процессе эмоциональной нагрузки был максимальным ( $16,1 \pm 1,9$  и  $4,5 \pm 0,7$  мм рт.ст., соответственно для САД и ДАД). Это достоверно ( $p < 0,001$  для САД и  $p < 0,05$  для ДАД) отличало пациентов 1-й группы как от здоровых лиц ( $3,0 \pm 0,8$  и  $2,1 \pm 0,9$  мм рт.ст. соответственно для САД и ДАД), так и от больных 2-й группы ( $4,1 \pm 0,7$  и  $2,4 \pm 0,5$  мм рт.ст. соответственно для САД и ДАД).

Анализ особенностей уровня притязаний показал, что пациенты с АГрм в отличие от здоровых лиц и от пациентов 2-й группы достоверно чаще демонстрируют несформированный и заниженный ригидный уровни притязаний (табл. 2) и, напротив, достоверно реже — адекватный устойчивый уровень притязаний.

Анализ показателей невербальной активности участников исследования в процессе эксперимента с эмоциональной нагрузкой показал, что у больных 1-й группы общее количество невербальных проявлений, в частности, количество изменений тона голоса, жестов, смен поз, было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у здоровых лиц. В отличие от пациентов 2-й группы, больные 1-й группы также демонстрировали достоверно большее общее количество невербальных проявлений, достоверно большее количество смен поз и изменений тона голоса, в то же время количество жестов у них было достоверно меньше (рис. 1).

Таким образом, проведенный эксперимент по моделированию эмоциональной нагрузки позволил выявить, что пациенты с АГрм как по психологическим, так и по физиологическим особенностям отличаются от здоровых лиц и от больных без АГрм. Для них характерны более выраженный прирост АД в процессе смоделированной ситуации эмоциональной напряженности, большее количество невербальных проявлений, более высокая распространенность несформированного и заниженного ригидного уровня притязаний.

Результаты модифицированного теста Розенцвейга показали, что больные АГ обеих групп отличаются от здоровых лиц достоверно большим количеством выбранных эмоционально значимых ситуаций ( $9,7 \pm 1,2$  в 1-й группе,  $9,4 \pm 2,0$  во 2-й группе и  $7,8 \pm 1,1$  в группе здоровых лиц) ( $p < 0,05$ ). Кроме того, пациенты 1-й группы выбирали большее количество дескрипторов для описания возникших переживаний ( $11,0 \pm 2,2$ ), что отличало их как от здоровых лиц ( $7,0 \pm 1,6$ ), так и от больных 2-й группы АГ ( $8,2 \pm 1,5$ ) ( $p < 0,05$ ). Анализ результатов показал также, что к разряду травмирующих больные АГ обеих групп достоверно чаще, чем здоровые лица, относили из числа ситуаций препятствия (эмоционально нейтральные ситуации): количество выбранных ситуаций препятствия у здоровых лиц составило  $3,5 \pm 1,2$ , у больных 1-й группы —  $6,7 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$  по сравнению со здоровыми) и у пациентов 2-й группы —  $5,4 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми). Напротив, пациенты с АГрм достоверно ( $p < 0,05$ ) реже выбирали ситуации обвинения (наиболее «эмоционально нагруженные» ситуации): в 1-й группе распространенность этого феномена составила 52,9%, во 2-й группе — 12,9%, а среди здоровых лиц — 7,3%.

**Таблица 1. Средние уровни АД до и после экспериментального моделирования ситуации эмоциональной напряженности**

АД, мм рт.ст.	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	Здоровые лица (n=82)
САД до эксперимента	141,0±3,5*	149,0±3,8*	127,0±3,5
САД после эксперимента	157,1±4,1*	153,1±4,0*	130,0±1,3
ДАД до эксперимента	92,8±2,0*	98,9±2,4*	82,7±3
ДАД после эксперимента	97,3±2,9*	101,3±2,8*	84,8±2,9

*Примечание.* Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . \* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой. АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Таблица 2. Распространенность типичных стратегий уровня притязаний у обследованных лиц**

Тип уровня притязаний, %	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	Здоровые лица (n=82)
Несформированный	21,2*,**	11,8*	3,7
Заниженный ригидный	34,1*,**	20,0	14,6
Неустойчивый	27,1*	38,8*	18,3
Адекватный устойчивый	17,6*,**	29,4*	63,4

*Примечание.* Различия достоверны ( $p < 0,001$ ) по сравнению с \* — контрольной группой, \*\* — со 2-й группой.

Пациенты с АГ 1-й группы при спонтанном реагировании отличаются от здоровых лиц достоверно ( $p < 0,05$ ) более частым использованием недифференцируемых когнитивных изменений, а также таких стратегий регуляции эмоций, как руминации и катастрофизация, и подавление экспрессии эмоций (табл. 3). При этом эти больные достоверно реже, чем здоровые лица, используют такие стратегии, как последовательная актуализация новых смыслов и стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций. При сравнении пациентов 1-й и 2-й групп выявлено, что больные с наличием АГрм достоверно чаще используют стратегии актуализации новых смыслов и подавления экспрессии эмоций и достоверно реже — стратегии позитивного пересмотра и непосредственного выражения эмоций.

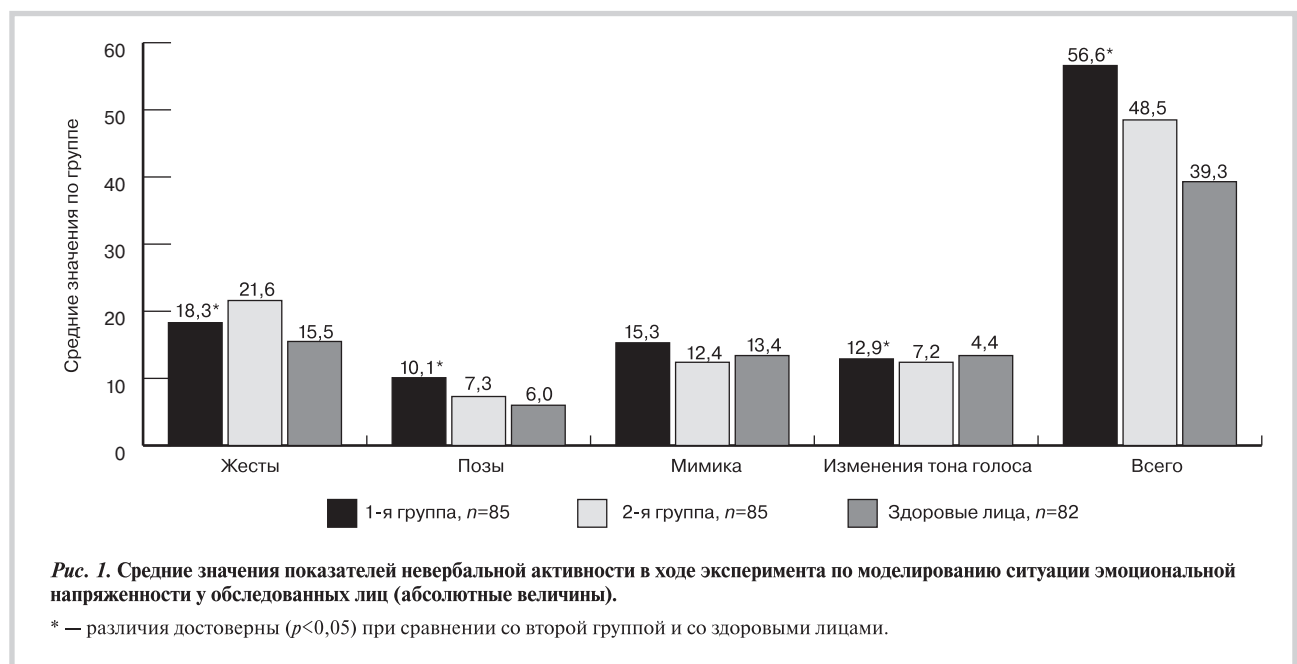
Кроме того, мы сравнили варианты стратегий регуляции эмоций у пациентов 1-й группы при спонтанном и при произвольном реагировании (см. табл. 3). При произвольном реагировании эти больные достоверно чаще выбирали стратегии позитивного пересмотра, трансформации переживаний с помощью юмора и субъект-субъектных интерактивных трансформаций и достоверно реже — руминации и катастрофизации, подавления экспрессии эмоций.

Следовательно, пациентов с АГрм в эмоционально значимых ситуациях отличает более частое, чем у здоровых лиц, использование практически всех малоэффективных стратегий регуляции эмоций и, напротив, более редкое использование высокоэффективных. В отличие от больных без АГрм, пациенты с АГрм чаще используют стратегию подавления экспрессии

**Таблица 3. Стратегии регуляции эмоций у обследованных лиц**

№	Стратегии регуляции эмоций, %	1-я группа (n=85)		2-я группа (n=85)		Здоровые лица (n=82)	
		спонтанное реагирование	произвольное реагирование	спонтанное реагирование	спонтанное реагирование	спонтанное реагирование	спонтанное реагирование
<b>Интернальные стратегии регуляции эмоций</b>							
1	Недифференцируемые когнитивные изменения	19,8*, **	13,0	26,8*	11,6		
2	Руминации и катастрофизация	19,0*, ***	11,2	16,8	11,8		
3	Сравнение и обесценивание	20,7	18,3	21,6	23,5		
4	Позитивный пересмотр	9,2**, ***	18,0	19,0	13,6		
5	Актуализация новых смыслов	25,7*, **	28,4	9,6*	31,7		
6	Трансформация переживаний с помощью юмора	5,6***	11,1	6,2	7,8		
	Всего	100	100	100	100		
<b>Экстернальные стратегии регуляции эмоций</b>							
1	Непосредственное выражение эмоций	21,4**	26,6	33,7*	26,0		
2	Подавление экспрессии эмоций	38,3*, **, ***	17,9	28,1*	20,3		
3	Конфликтно-коммуникативное реагирование	27,7	21,5	27,4	28,4		
4	Субъект-субъектные интерактивные трансформации	12,6*, ***	34,0	10,8*	25,2		
	Всего	100	100	100	100		

*Примечание.* Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению \* — со здоровыми лицами, \*\* — с 2-й группой, \*\*\* — с произвольным реагированием.



эмоций, а также ряд других малоэффективных стратегий регуляции эмоций.

Анализ данных обычного измерения АД в процессе лечения позволил констатировать достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение АД в обеих группах лечения (терапия, основанная на бисопрололе, — с  $157,3 \pm 3,3 / 93,6 \pm 1,8$  до  $136,8 \pm 2,5 / 79,6 \pm 1,6$  мм рт.ст. через 16 нед лечения; терапия, основанная на эпросартане, — с  $157,6 \pm 3,7 / 92,9 \pm 2,1$  до  $137,1 \pm 2,9 / 82,4 \pm 2,1$  мм рт.ст. через 16 нед лечения). Число пациентов, достигших целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.), через 2 нед (монотерапия) в группе бисопролола составило 14% (все эти 6 человек исходно имели АГ 1-й степени), в группе эпросартана никто из больных не достиг целевого уровня АД. Через 4 нед лечения (двухкомпонентные схемы) в группе бисопролола 93% больных имели целевой уровень АД (из них 31 пациент исходно имел АГ 1-й степени, а 8 больных — 2-й степени), тогда как в группе эпросартана — лишь 52,4% (все пациенты исходно имели АГ 1-й степени), через 6 нед и в конце исследования целевой уровень АД при обычном измерении отмечен у всех пациентов обеих групп.

По данным СМАД, обе схемы лечения обеспечили достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение САД и ДАД в дневные и в ночные часы

(табл. 4) через 16 нед, однако в группе бисопролола отмечено достоверно ( $p < 0,01$ ) большее снижение среднедневного САД в рабочий день (см. рис. 2; см. табл. 4).

Таким образом, терапия, основанная на бисопрололе, обеспечила более надежный контроль АД в рабочий день.

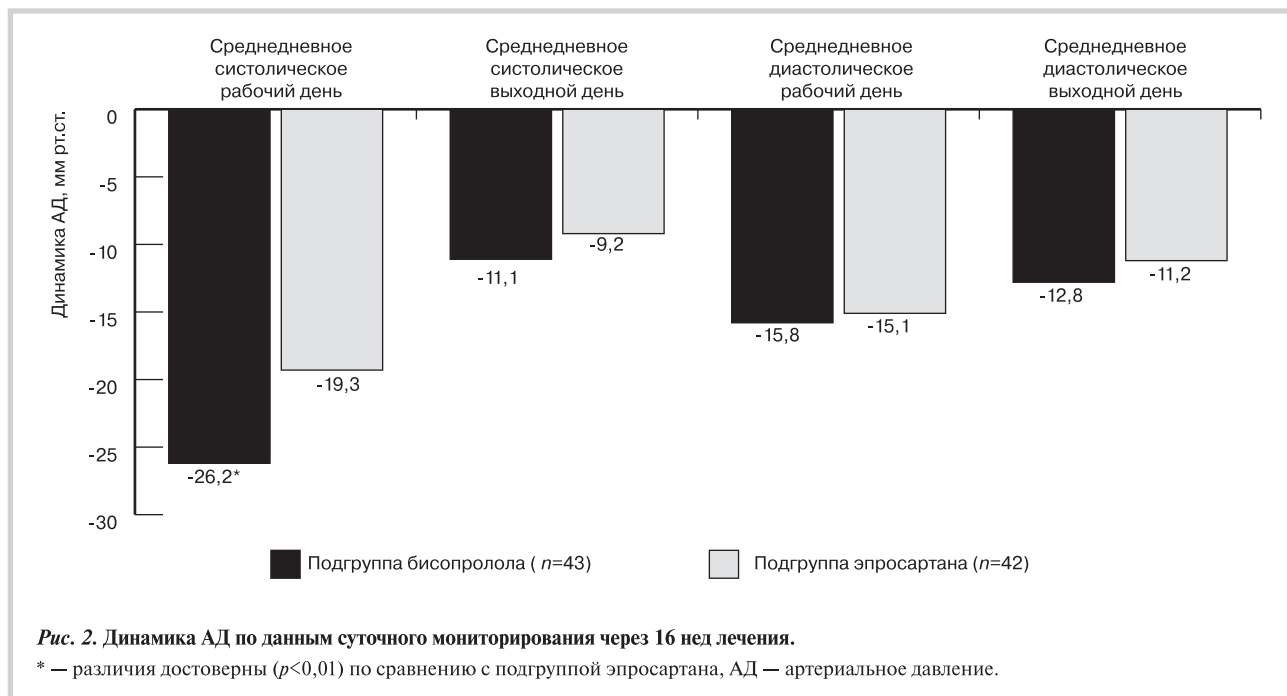
### Обсуждение

Ведущую роль в формировании АГ и ее осложнений играет неадекватное реагирование на эмоциональный стресс. По своей сути АГ — это болезнь нарушенной адаптации. В ответ на стрессовые влияния организм отвечает преходящим повышением АД. При рецидивирующих стрессах с нарастанием концентрации в крови адреналина и его метаболитов, повышением сердечного выброса, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) происходит стабилизация повышенного уровня АД. В современных условиях рост требований к работникам приводит к возникновению у них хронического психоэмоционального стресса, который может быть фактором риска развития АГрм [20]. Под АГрм понимают повышение АД в рабочее время, связанное с физическим и/или психоэмоци-

**Таблица 4. Показатели СМАД до и после лечения**

АД, мм рт.ст.	Группа бисопролола (n=43)		Группа эпросартана (n=42)	
	исходно	через 16 нед	исходно	через 16 нед
Среднедневное САД в рабочий день	157,9±2,6	131,7±2,9*#	158,1±3,1	138,8±3,6*
Среднедневное САД в выходной день	139,8±3,4	128,7±3,1*	138,6±3,2	129,4±3,7*
Среднедневное САД в рабочий день	141,1±3,8	123,2±2,8*	140,5±3,8	129,3±2,7*
Среднедневное САД в выходной день	129,3±2,4	118,3±2,4*	128,7±3,3	123,8±2,4*
Среднедневное ДАД в рабочий день	98,0±3,8	82,2±2,3*	99,2±2,6	84,1±2,6*
Среднедневное ДАД в выходной день	88,1±2,1	75,3±3,0*	87,3±3,1	76,1±3,1*
Среднедневное ДАД в рабочий день	77,2±2,1	67,3±2,2*	74,2±2,9	66,7±2,4*
Среднедневное ДАД в выходной день	72,4±2,7	64,7±1,9*	72,9±2,0	66,1±2,5*

*Примечание.* Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . \* — различия достоверны ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными); # — ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой эпросартана.



ональным напряжением в процессе трудовой деятельности [3]. По-видимому, именно в этот период формируются связанные с АГ органические поражения, которые, в свою очередь, значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [11, 21]. В 2012 г. G.R. Babu и соавт. [22] провели специальное исследование, позволяющее ответить на вопрос, связана ли АГ со стрессом, который человек испытывает на работе. По базам Ovid MEDLINE, EMBASE, PsychoINFO из 894 работ, посвященных этой проблеме, 9 исследований соответствовали избранным критериям и были включены в мета-анализ. Суммарная оценка всех исследований показала статистически значимую связь между стрессом на работе и АГ (1,3 при 95% доверительном интервале от 1,14 до 1,48;  $p < 0,001$ ). Напряжение (стресс) на работе, по мнению авторов, проистекает из комбинации высокой рабочей нагрузки и необходимости принятия решений на рабочем месте. По данным R.A. Karasek [23], максимальному риску подвержены лица, к которым предъявляются высокие требования на работе без права принимать решения. К данной категории относятся, в частности, рабочие, обслуживающие конвейер, официанты, медицинские сестры. В группу высокого риска входят работники, находящиеся в середине иерархической лестницы на службе, испытывающие давление со стороны начальства и со стороны подчиненных. К ним относятся мастера на производстве, управляющие среднего звена [23].

В последние годы все больше доказательств получает положение о значимости эмоциональных факторов в патогенезе АГ: прежде всего, подчеркивается именно патогенная роль эмоций и, как правило, указывается на неспособность пациентов к их регуляции [9, 10]. В исследованиях последних лет сформировалось представление о регуляции эмоций как о совокупности осознаваемых и неосознаваемых психических процессов, усиливающих, ослабляющих, модифицирующих, перенаправляющих либо удерживающих на одном уровне качество и интенсивность эмоциональных реакций человека для того, чтобы позволить ему адаптивно функционировать в эмоционально значимых ситуациях [24–26].

Настоящее исследование выявило ряд эмоциональных особенностей пациентов с АГрм, которые достоверно отличают их от пациентов без АГрм и от здоровых лиц с нормальным АД. Так, анализ особенностей уровня притязаний показал, что здоровые лица в нашем исследовании в основном (в 63,4% случаев) демонстрируют средний по высоте, достаточно устойчивый и адекватный уровень притязаний (в процессе проведения эксперимента они проявляют адекватные гибкие реакции на успех/неуспех, корректируют выбор следующего задания с учетом результативности выполнения предыдущего). В группе пациентов с АГрм наиболее часто встречается заниженный уровень притязаний (большинство выбранных задач относились к категории легких), что достоверно отличает их от здоровых лиц и от пациентов без АГрм. Кроме того, у 21,2% пациентов с АГрм уровень притязаний не удалось сформировать: при выборе задач для решения они предпочли стратегию формальных ответов, отказываясь от демонстрации реальных притязаний. Оба этих феномена свидетельствуют о том, что у больных с АГрм на первый план в структуре мотивации выходит мотив «избегания неудачи» [15, 27, 28]. Такая стратегия поведения негативно влияет на самооценку человека, что, в свою очередь, приводит к возникновению и/или повышению эмоциональной напряженности и, как следствие, стойкому

повышению АД [15, 27–29]. Результаты анализа показателей невербальной активности участников исследования с АГрм в процессе эксперимента с эмоциональной нагрузкой также свидетельствуют об их повышенной эмоциональности [15, 27–29]: общее количество невербальных проявлений, особенно количество изменений тона голоса, у них было достоверно больше, чем у здоровых лиц и больных без АГрм.

Суммируя изложенное, можно констатировать, что проведенный эксперимент по моделированию эмоциональной нагрузки позволил выявить, что в «стрессовой» ситуации пациенты с АГрм как по психологическим, так и по физиологическим особенностям отличаются от здоровых лиц и от больных без АГрм. Для них характерны более выраженный прирост АД в процессе смоделированного эмоционального стресса, доминирование мотивации «избегания неудач», большая эмоциональность.

Результаты модифицированного теста Розенцвейга свидетельствуют о том, что больные с АГрм отличаются от здоровых лиц достоверно большим количеством выбранных эмоционально значимых ситуаций и большим количеством эмоциональных дескрипторов (слова или словосочетания, используемые для описания эмоциональных явлений — гнев, страх, удивление, радость и т.д.) для описания возникших переживаний, что также говорит об их повышенной эмоциональности в условиях стресса. Примечательно также, что к разряду травмирующих они достоверно чаще, чем здоровые лица, относили эмоционально нейтральные ситуации из числа ситуаций препятствия и, напротив, достоверно реже выбирали наиболее «эмоционально нагруженные» ситуации — ситуации обвинения (феномен «парадоксального сужения» объема эмоционально значимых событий). Наиболее часто обе стратегии наблюдаются в сочетании. В основе такого сочетания (расширение при одновременном ограничении в объеме выбора событий и дескрипторов) лежит защитный эффект [30].

Самой главной на втором этапе была оценка стратегий регуляции эмоций при разрешении эмоционально значимых ситуаций. Выделяют 2 класса стратегий регуляции эмоций: 1) интернальные и 2) экстернальные [29]. Использование интернальных стратегий предполагает изменение человеком своего эмоционального состояния за счет когнитивной переоценки ситуации. Экстернальные стратегии направлены на изменение экспрессивных характеристик (внешних проявлений) эмоций, тем самым на разрешение проблем коммуникации с другим человеком и улучшение собственного эмоционального состояния.

В настоящем исследовании выявлено, что пациентов с АГрм в эмоционально значимых ситуациях отличает достоверно более частое, чем у здоровых лиц, использование многих малоэффективных стратегий регуляции эмоций (недифференцируемых когнитивных изменений, руминации и катастрофизации, подавления экспрессии эмоций) и, напротив, более редкое использование высокоэффективных (последовательная актуализация новых смыслов и стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций). При сравнении пациентов 1-й и 2-й групп выявлено, что больные с АГрм достоверно чаще используют стратегию недифференцированных когнитивных изменений и достоверно реже — стратегии позитивного переосмотра (стратегия средней эффективности), актуализации новых смыслов и непосредственного выражения эмоций.

Как стратегия руминации и катастрофизации, так и недифференцируемые когнитивные изменения являются неэффек-

тивными в преодолении эмоциональной напряженности и, следовательно, создают условия для поддержания повышенного уровня АД [26, 29, 31]. Стратегия подавления экспрессии эмоций также в большинстве случаев малоэффективна: нивелируется только экспрессивный компонент эмоции, а переживание эмоции сохраняется, что патогенно для здоровья. Как было показано в многочисленных исследованиях, частое использование этой стратегии не решает задачи социальной адаптации субъекта и не снижает эмоциональной напряженности и, следовательно, поддерживает повышенный уровень АД [30—34].

Ответы испытуемых на вопрос теста Розенцвейга («что надо было бы ответить, чтобы уменьшить травматическое значение ситуации?») позволили оценить, знают ли участники исследования, какие стратегии регуляции эмоций надо использовать в эмоционально значимых ситуациях. И здесь было обнаружено, что пациенты с АГрм в несколько раз чаще стали выбирать средне- и высокоэффективные стратегии регуляции эмоций, в частности, наиболее высокоэффективную экстерналистскую стратегию регуляции эмоций («субъект-субъектные интерактивные трансформации») — в 3 раза чаще (см. табл. 3).

Полученные результаты могут рассматриваться как доказательство принципиальной доступности пациентам с АГрм сложных и эффективных способов решения задачи когнитивного контроля [29]. Вместе с тем результаты убедительно свидетельствуют, что «более адаптивные» стратегии практически ими не используются. В этом плане группа пациентов с АГрм может быть охарактеризована как максимально неэффективно регулирующая свои переживания при принципиально доступной возможности изменения их когнитивной структуры и экспрессивных характеристик в целях регуляции эмоций.

Следовательно, больные АГрм в реальной ситуации выбирают малоэффективные стратегии регуляции эмоций, что поддерживает наличие у них эмоционального напряжения и, следовательно, повышенного АД. При этом они осознают необходимость использования других, более эффективных стратегий, однако в ситуациях повышенной эмоциональной нагрузки они оказываются неспособны к рефлексии и выбору оптимальных стратегий. Однако и вопросы медикаментозного лечения больных с АГрм разработаны мало [35—37]. Рекомендации по АГ и СМАД ESH/ESC (версия 2013 г.) [38, 39] указывают, что такие пациенты нуждаются в назначении антигипертензивной терапии, эффективность которой должна оцениваться с помощью амбулаторного измерения АД (в том числе СМАД).

Особенности подбора медикаментозной терапии больным со стресс-индуцированной АГ, в частности с АГрм, определяются особенностями ее патогенеза, центральным звеном которого является активация симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) [13, 20, 40]. Поэтому по-прежнему актуально использование  $\beta$ -адреноблокаторов, при этом следует помнить, что предпочтение следует отдавать высокоселективным и липофильным  $\beta$ -адреноблокаторам (в частности, бисопрололу).

Отрицательно переживаемый хронический стресс наряду с генетическими и другими приобретенными факторами принимает участие в возникновении и прогрессировании АГ [13, 20, 40]. В этом случае центральное звено отведено повышенной активности С-ВНС. При этом из мозгового слоя надпочечников освобождается преимущественно адреналин. Он стимулирует пресинаптические  $\beta_2$ -адренорецепторы в окончаниях симпатических нервов, которые в свою очередь облегчают освобождение

норадреналина. Норадреналин может становиться активным в отношении  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторов органа-мишени (гладкой мускулатуры сердца и сосудов) и индуцировать АГ. Частая и продолжительная активация симпатического звена ведет к изменению барорецепторного рефлекса с «настройкой» АД на более высоком уровне. Тонус блуждающего нерва понижается, АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) повышаются. Поэтому  $\beta$ -адреноблокаторы при стресс-индуцированной АГ являются препаратами первого ряда [13, 20, 40].

Длительное повышение активности С-ВНС может также вызывать гиперинсулинемию с ее отрицательными последствиями (задержка почечной экскреции натрия и воды, нарушение клеточного транспорта электролитов, развитие гипертрофии сосудов и появление метаболического синдрома). В ходе стрессовой реакции происходит выброс адренокортикотропного гормона и кортизола. Это делает организм чувствительным к поваренной соли. Стресс приводит к сокращению почечной экскреции натрия. Возможно, психоэмоциональные нагрузки и солевой фактор взаимно усиливают друг друга. Все это делает потенциально эффективным использование диуретиков [13, 20, 40].

Кроме того, наряду с прямым гипертензивным действием С-ВНС стимулирует также РААС [13, 20]. Две эти системы тесно связаны между собой. Дело в том, что  $AT_1$ -рецепторы, опосредующие все эффекты ангиотензина II, ответственны также за освобождение адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников. Симпатический нерв, наоборот, способствует через адреналин и норадреналин образованию ренина в почках. Вследствие этого происходит аддитивное усиление прессорных эффектов и на долгое время создаются условия, благоприятствующие развитию гипертрофии миокарда или меди. Учитывая данные патогенетические особенности, препараты, блокирующие РААС, также можно использовать при лечении больных с АГрм [13, 20, 40].

Для лечения больных с АГрм мы применяли высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол. Фармакокинетика бисопролола отличается от фармакокинетики других селективных  $\beta$ -адреноблокаторов и характеризуется двумя положительными свойствами: наличие длительного периода полувыведения, что позволяет назначать этот препарат 1 раз в сутки, и сбалансированный клиренс, что позволяет применять данный препарат при лечении больных с сопутствующим нарушением функции печени и/или почек [41]. Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному для бисопролола составляет 91,2% [41—43]. Это свидетельствует о том, что однократный прием бисопролола в день позволяет эффективно контролировать АД в течение суток [43].

Высокая антигипертензивная эффективность и безопасность бисопролола хорошо известны и превосходят таковые у ряда других  $\beta$ -адреноблокаторов [44—46]. Имеются, в частности, результаты двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования бисопролола и метопролола на уровень АД на пике нагрузки [44]. Они свидетельствуют о достоверно большей эффективности бисопролола по сравнению с метопрололом в отношении уровня САД и ЧСС на пике нагрузки через 24 ч после приема последней дозы препарата в процентах по отношению к соответствующим данным через 3 ч после приема.

Согласно результатам настоящего исследования, терапия, основанная на бисопрололе, привела к достоверному сниже-

нию АД как по данным обычного измерения, так и по данным СМАД. При этом достоверное снижение САД и ДАД наблюдалось как в рабочий, так и в выходной дни. Обращает внимание, что по степени снижения среднесуточного САД в рабочий день терапия, основанная на бисопрололе, достоверно превосходила терапию, основанную на эпросартане. Это очень важный факт не только с научной, но и с практической точки зрения.

Эффективное антигипертензивное лечение (оптимальный антигипертензивный эффект) характеризуется наличием нормальных показателей не только клинического, но и амбулаторного АД (СМАД, метод самоизмерения АД) [38]. Для ситуаций, при которых у больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, нормальный уровень клинического АД сочетается с повышенным амбулаторным АД, предложен термин «скрытой неэффективности лечения АГ» [47]. Распространенность скрытой неэффективности лечения АГ может превышать 40% [48, 49]. Исходя из этих данных, выявленная нами способность терапии, основанной на бисопрололе, эффективно контролировать уровень АД в рабочий день, позволяет рекомендовать эту схему лечения работникам с высоким уровнем нагрузки на рабочем месте.

Обращает внимание и другой факт, выявленный в настоящем исследовании. При сопоставимом исходном уровне АД в двух лечебных группах монотерапия бисопрололом в дозе 5 мг уже через 2 нед привела к достижению целевого уровня клинического АД у 14% больных, тогда как монотерапия БРА (эпросартан в дозе 600 мг) не позволила достичь целевого уровня АД ни у кого из пациентов. На фоне двухкомпонентной схемы (после присоединения диуретика индапамида ретарда) целевых уровней АД в группе бисопролола достигли еще 34 пациента, таким образом, в сумме 93% больных достигли целевого уровня АД либо на монотерапии, либо на двухкомпонентной схеме (бисопролол плюс индапамид ретард), и только 7% пациентов потребовалась трехкомпонентная схема антигипертензивной терапии. В то же время в группе эпросартана на двухкомпонентной схеме лечения (эпросартан плюс индапамид ретард) целевой уровень АД выявлен лишь у 52,4%, а всем остальным больным потребовалась трехкомпонентная схема. Согласно дизайну исследования, третьим препаратом в этой группе являлся бисопролол: через 2 нед после его добавления к назначенным ранее эпросартану и индапамиду ретарду все 100% пациентов достигли целевого уровня клинического АД.

Следовательно, антигипертензивная терапия, основанная на бисопрололе, является более эффективной стратегией лечения АГрм.

Необходимо отметить, что, хотя сравнительных исследований по эффективности лечения АГрм проведено мало, имеются результаты сопоставления эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов с другими антигипертензивными средствами, при этом преимуществ терапии  $\beta$ -адреноблокаторами по сравнению с другими схемами лечения в этих исследованиях не выявлено [35–37]. В одном из этих исследований использовали  $\alpha$ - $\beta$ -адреноблокатор карведилол [35, 36], в другом — высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор небиволол [37]. Так, в исследовании, выполненном под руководством проф. О.П. Шевченко [35, 36], больные с АГ, в том числе АГрм, сопоставимые по возрасту с участниками нашего исследования, были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы принимали эпросартан, начальная доза которого составила 600 мг/сут утром однократно в течение 4 нед, затем 1200 мг/сут в течение 8 нед. Больные 2-й группы принимали  $\beta$ -адреноблокатор карведилол в начальной дозе

50 мг/сут в течение 4 нед, затем 75 мг/сут в течение 4 нед. Оба препарата показали одинаковую эффективность в снижении среднесуточного САД и ДАД в рабочий день. На начальной дозе карведилола через 4 нед целевой уровень АД отмечен у 18% пациентов, тогда как при приеме эпросартана — у 33%.

О.А. Антропова и соавт. [37] обследовали 150 машинистов и их помощников в возрасте 20–53 года (средний возраст больных составил  $41,0 \pm 1,4$  года) с АГрм. Больные были рандомизированы на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали небиволол (в средней начальной дозе  $4,3 \pm 0,2$  мг/сут, в ходе титрования дозы через 12 мес она составила в среднем  $4,9 \pm 0,1$  мг/сут), во 2-й группе эналаприл, в 3-й группе — индапамид. Общий период наблюдения составил 12 мес. При сравнительной оценке эффективности антигипертензивной монотерапии отмечено, что у пациентов 3 групп через 12 мес лечения произошло достоверное снижение САД и ДАД в дневные и ночные часы, достоверных различий между группами не выявлено. Хотя при этом небиволол более эффективно, чем индапамид, но не эналаприл, уменьшал «нагрузку давлением» САД в дневное и ночное время ( $p < 0,01$ ).

## Заключение

Настоящее исследование позволило выявить, что пациенты с артериальной гипертонией на рабочем месте, в отличие от здоровых лиц и пациентов без артериальной гипертонии на рабочем месте, в эмоционально значимых ситуациях наиболее часто прибегают к репрессии эмоций, у них обнаруживаются признаки хронического стресса, выраженная реакция артериального давления в ответ на эмоциональную нагрузку. Выбираемые ими стратегии регуляции эмоций являются неэффективными в преодолении эмоциональной напряженности, создают условия для хронизации повышенного артериального давления и могут рассматриваться в качестве центральных звеньев патогенеза артериальной гипертонии. Все изложенное диктует необходимость включения в комплексное лечение таких пациентов психологического консультирования и психотерапии.

У больных с артериальной гипертонией на рабочем месте медикаментозная антигипертензивная терапия, основанная на высокоселективном липофильном  $\beta$ -адреноблокаторе бисопрололе, высокоселективна: она обеспечивает выраженное снижение офисного систолического и диастолического артериального давления уже через 2 нед после начала лечения, надежно контролирует артериальное давление на протяжении суток при однократном приеме, как в рабочий, так и в выходной день, позволяет достичь целевой уровень артериального давления в большом проценте случаев.

В лечении больных артериальной гипертонией на рабочем месте терапия, основанная на  $\beta$ -адреноблокаторе бисопрололе, имеет ряд преимуществ по сравнению с терапией, основанной на блокаторе рецепторов к ангиотензину II эпросартане. Терапия, основанная на бисопрололе, в достоверно большей степени снижает уровень систолического артериального давления в дневные часы в рабочий день. Использование этой схемы медикаментозного лечения больных артериальной гипертонией на рабочем месте чаще обеспечивает достижение целевого артериального давления на фоне монотерапии бисопрололом и при использовании двухкомпонентной схемы (в комбинации с диуретиком) по сравнению со схемой терапии, основанной на эпросартане. Все эти преимущества важны для снижения риска развития осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

**Сведения об авторах:**

Остроумова О.Д. – д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Первичко Е.И. – канд.психол.наук., доцент кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова.

Зинченко Ю.П. – д.психол.н., акад. РАО (Российская академия образования), проф., декан факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, зав. кафедрой методологии психологии, вице-президент РАО.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

**Information about the author:**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Ostroumova O.D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

**Литература/REFERENCES**

- World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Geneva, World Health Organization 2016;136 p.
- Michalos A.C. /Ed./ Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Springer Netherlands, 2014;7347 p.
- Stork J., Schrader J., Mann H., Noring R. Einfluss der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden. Nieren und Hochdruckkrankheiten 1992;10:466–468.
- Karasek R. Demand Control Model: A social, emotional, and physiological approach to stress risk and active behaviour development. In: Stellman J.M., ed. Encyclopaedia of occupational health and safety. Geneva: International Labour Office 1998;34.6–34.14.
- Light K.C. Environmental and psychosocial stress in hypertension onset and progression. In: Oparil S., Weber M. (Eds.), Hypertension, Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2000;59–70.
- Landsbergis P.A., Travis A., Schnall P.L. High Blood Pressure. Cardiovasc Prev 2013;20(2):69–76.
- Wing L.M., Brown M.A., Beilin L.J., Ryan P., Reid C.M.: 'Reverse whitecoat hypertension' in older hypertensives. J Hypertens 2002;20:639–644.
- Blumenfeld M., Strain J.J. (Eds.). Psychosomatic Medicine. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2006;949 p.
- Mann S.J. Psychosomatic Research in Hypertension: The Lack of Impact of Decades of Research and New Directions to Consider. The Journal of Clinical Hypertension 2012;14(10):657–664.
- Wise T.N. Psychosomatics: Past, present and future. Psychotherapy and Psychosomatics 2014;83(2):65–69.
- Diagnosis and treatment of hypertension. Systemic hypertension 2010;3:5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Khirmanov V.N. Blood pressure in research and clinical practice. Moscow: Reafarm 2004;384 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М.: Реафарм 2004;384 с.).
- Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Evolution of stress-induced hypertension and the use of antagonists of angiotensin II receptors. Cardiovascular therapy and prevention 2002;1:4–15. Russian (Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;1:4–15).
- Karsten A. Aspiration level. In: Encyclopedia of Psychology / H.J. Eysenck, W. Arnold, and R. Meili (Eds.). New York: Herder and Herder 1972;1:84–86.
- Borozdina L.V. Diagnostics of motivation of achievement of success and avoid failure. A manual for special workshop (authoring of psychodiagnostic scheme). Moscow: Akropol' 2012;81 p. Russian (Бороздина Л.В. Диагностика мотивации достижения успеха и избегания неудачи. Учебное пособие для спецпрактикума (авторская разработка психодиагностической схемы) Москва: Акрополь 2012;81 с.).
- Rosenzweig S. The picture-association method and its application in a study of reactions to frustration. J of Personality 1945;14(4):3–23.
- Tarabrina N.V. Experimental psychological technique for a study of reactions to frustration: Guidelines. Leningrad: Izdatel'stvo psihonevrologicheskogo instituta im. V.M. Behtereva 1984;21 p. Russian (Тарабрина Н.В. Экспериментально-психологическая методика изучения фрустрационных реакций: Методические рекомендации. Ленинград: Изд-во психоневрологического института им. В.М. Бехтерева 1984;21 с.).
- Pervichko E.I. The role of psychological factors in the occurrence of minimal morphofunctional cardiac pathology. Proceedings of the First All-Russian Conference "Psychology Today". The Yearbook for 1996. Moskva: Izdatel'stvo RPO 1996;16–17. Russian (Первичко Е.И. Роль психологических факторов в возникновении минимальной морфофункциональной патологии сердца. Материалы Первой Всероссийской конференции "Психология сегодня". Ежегодник за 1996 г. Москва: Изд-во РПО 1996;16–17).
- Pervichko E., Zinchenko Y. Rosenzweig Picture-Frustration Test Modification for a Study of Emotion Regulation Strategies Among the Patients with Stress-Induced Hypertension. European Psychiatry 2016;33:S709–S710. DOI 10.1016/j.eurpsy.2016.01.2115
- Ostroumova O.D., Pervichko E.I., Guseva T.F., Baryshnikova Z.M. Hypertension in the workplace. Russian medical journal 2006;14(4):213–6. Russian (Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Гусева Т.Ф., Барышникова З.М. Гипертония на рабочем месте. Русский медицинский журнал 2006;14(4):213–216).
- Chazova I.E., Dmitriev V.V., Tolpygina S.N. Structural and functional changes of the myocardium in arterial hypertension and their prognostic significance. Ter Archive 2002;9:50–56. Russian (Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение. Терапевтический архив 2002;9:50–56).
- Babu G.R., Jotheeswaran A.T., Mahapatra T., Mahapatra S., Kumar A.Sr., Detels R., Pearce N. Is Hypertension Associated With Job Strain? A Meta-analysis of Observational Studies. Occup Environ Med 2014;71(3):220–227.
- Karasek R.A. Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implications for job redesign. Admin Sci Q 1979;24: 285–307.



24. Koole S. The psychology of emotion regulation: An integrative review. *Cognition & Emotion* 2009;23(1):4–41.
25. Compas B.E., Jaser S.S., Dunbar J.P., Watson K.H., Bettis A.H., Gruhn M.A., Williams E.K. Coping and emotion regulation from childhood to early adulthood: Points of convergence and divergence. *Australian J of Psychology* 2014;66(2):71–81.
26. Gross J.J. Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychological Inquiry* 2015;26:1–26.
27. Bratus' B.S. Abnormalities of personality. Moscow: Mysl' 1988;301 p. Russian (Братусь Б.С. Аномалии личности. Москва: Мысль 1988;301 с.).
28. Sokolova E.T. Self-awareness and self-esteem in individuals with personality abnormalities. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta 1989;215 p. Russian (Соколова Е.Т. Самосознание и самооценка при аномалиях личности. – Москва: Изд-во Моск. ун-та 1989;215 с.).
29. Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I. A clinical psychological study of emotional regulation: a cultural activity approach. *Voprosy psihologii* 2016;3:41–57. Russian (Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход. *Вопросы психологии* 2016;3:41–57).
30. Thostov A.Sh. Psychology of corporeality. Moscow: Smysl 2002;287 p. Russian (Тхостов А.Ш. Психология телесности. Москва: Смысл 2002;287 с.).
31. Gross J.J. (Ed.) *Handbook of emotion regulation* (2nd ed.). New York, NY: Guilford, 2014;668 p.
32. Butler E.A., Egloff B., Wilhelm F.W., Smith N.C., Erickson E.A., & Gross J.J. The social consequences of expressive suppression. *Emotion* 2003;3:48–67.
33. Dan-Glauser E.S. & Gross J.J. The temporal dynamics of two response-focused forms of emotion regulation: Experiential, expressive, and autonomic consequences. *Psychophysiology* 2011;48:1309–1322.
34. Garnefski N., Kraaij V., Spinhoven P. Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences* 2001;30:1311–1327.
35. Shevchenko O.P., Praskurnichij E.A., Makarova S.V., Samartsev A., Lapina E.J. The Influence of treatment with eprosartan on the severity of hypertensive reactions developing in the conduct of psychological testing and trial with physical activity in patients with hypertension and stress-induced reaction. *Cardiovascular therapy and prevention* 2003;2(5):14–19. Russian (Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Макарова С.В., Самарцев Г.А., Лапина Е.Я. Влияние терапии эпросартаном на выраженность гипертензивной реакции, развивающейся при проведении психологического тестирования и проб с физической нагрузкой у больных артериальной гипертензией и стресс-индуцированной реакцией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003;2(5):14–19).
36. Praskurnichij E.A., Shevchenko O.P., Makarova S.V. The Influence of carvedilol on the severity of the hypertensive reaction that occurs in the stress-testing in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention* 2004;3(5):10–17. Russian (Праскурничий Е.А., Шевченко О.П., Макарова С.В. Влияние карведилола на выраженность гипертензивной реакции, возникающей в условиях стресс-тестирования у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3(5):10–17).
37. Antropova O.N., Osipova I.V., Kuznetsova E.I., Pyrikova N.V., Kurbatova I.I. Comparative effectiveness of prolonged anti-hypertensive monotherapy of arterial hypertension in the workplace. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2008;4(1):14–18. Russian (Антропова О.Н., Осипова И.В., Кузнецова Е.И., Пырикова Н.В., Курбатова И.И. Сравнительная эффективность длительной гипотензивной монотерапии артериальной гипертензии на рабочем месте. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008;4(1):14–18).
38. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension* 2013;31:1281–1357.
39. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.-M., Mancia G., Mengden Th., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., vanMontfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension* 2013;31:1731–1768.
40. Sokolov E.I., Podachin V.P., Belova E.V. Emotional tension and reactions of the cardiovascular system. Moscow: Nauka, 1980;240 p. Russian (Соколов Е.И., Подачин В.П., Белова Е.В. Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы. Москва: Наука 1980;240 с.).
41. *Clinical pharmacology*. Ed. by V.G. Kukes, edition 4. Moscow: "GEOTAR-Media, 2008;392–395. Russian (Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. Москва: «ГЕОТАР-Медиа» 2008;392–395).
42. Case D.B., Wallace J.M., Keim H.J. Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol. *Therapiewoche* 1988;38:3507.
43. Nakanishi T. Effect of bisoprolol hemifumarate on the diurnal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Current Ther Res* 1992;5:779.
44. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987;8 (Suppl.M):103–113.
45. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K., Brunner H.R., Scherrer U., van Brummelen P., Distler A., Philipp T., Fogari R., Mimran A. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovas Pharmacol* 1986;8 (Suppl.11):S122–127.
46. Czuriga I., Rieckansky I., Bodnar J., Fulop T., Kruzsicz V., Kristof E., Edes I., For The NEBIS Investigators, NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(3):257–63.
47. Gorbunov V.M. the Use of ABPM to assess the effectiveness of antihypertensive therapy. *Nizhny Novgorod: DEKOM* 2006;48 p. Russian (Горбунов В.М. Использование СМАД для оценки эффективности гипотензивной терапии. Нижний Новгород: ДЕКОМ;2006: 48 с.).
48. Smirnova M.I., Oganov R.G., Gorbunov V.M., Deev A.D., Andreyeva G.F. Hidden inefficiencies in the therapy of hypertension: frequency and predictors. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011;6:11–17. Russian (Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 6:11–17).
49. Kotovskaya Y., Bagmanova N., Kobalava Zh. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in treated inpatients. *J Hypertens* 2006;25(suppl.2):300.

Поступила 05.07.16 (Received 05.07.16)

## Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении коронарного шунтирования

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.50-54>

<sup>1</sup>О.А. РУБАНЕНКО, <sup>1</sup>О.В. ФАТЕНКОВ, <sup>2</sup>Д.В. КУЗНЕЦОВ, <sup>2</sup>А.П. СЕМАГИН, <sup>1,2</sup>С.М. ХОХЛУНОВ, <sup>1,2</sup>Д.В. ДУПЛЯКОВ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара; <sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава РФ, Самара

Контактная информация: Рубаненко О.А. E-mail: [olesya.rubanenko@gmail.com](mailto:olesya.rubanenko@gmail.com)

**Цель исследования.** Выявить факторы, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ). **Материал и методы.** В исследование были включены 376 больных ишемической болезнью сердца, поступившие для проведения КШ. Пациенты были распределены в 2 группы: 1-я — без послеоперационной ФП (302 пациента, 92% мужчины, средний возраст  $60,3 \pm 8,0$  года), 2-я — с впервые возникшей ФП после КШ в течение периода госпитализации (74 пациента, 93% мужчины, средний возраст  $64,0 \pm 6,4$  года). **Результаты.** За период наблюдения развитие ФП отмечено у 74 (19,7%) больных, в среднем на  $3,6 \pm 2$ -е сутки после операции. После выполнения многофакторного анализа прогностическая ценность сохранилась только для следующих параметров: время пережатия аорты более 43 мин (отношение шансов — ОШ 2,4 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,05 до 6,2;  $p=0,03$ ), возраст старше 59 лет (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 1,1 до 3,5;  $p=0,04$ ), размер левого предсердия (ЛП) более 39 мм (ОШ 5,0 при 95% ДИ от 2,0 до 12,6;  $p=0,0006$ ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 51% (ОШ 3,6 при 95% ДИ от 1,6 до 8,3;  $p=0,002$ ). При проведении ROC-анализа высокая чувствительность отмечалась для размера левого предсердия (ЛП) более 39 мм (82%;  $p=0,001$ ), высокая специфичность для ФВ ЛЖ менее 51% (80%;  $p=0,0009$ ), наибольшее положительное отношение правдоподобия для ФВ ЛЖ менее 51% — 2,56 ( $p=0,0009$ ), наибольшее отрицательное отношение правдоподобия для ЛП более 39 мм — 0,31 ( $p=0,001$ ). **Заключение.** В нашем исследовании на риск развития послеоперационной ФП оказывали влияние возраст пациента, размер ЛП, ФВ ЛЖ, а также время пережатия аорты в ходе КШ.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование.

## Factors Associated With Development of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.50-54>

<sup>1</sup>О.А. RUBANENKO, <sup>1</sup>О.В. FATENKOV, <sup>2</sup>Д.В. KUZNETSOV, <sup>2</sup>А.П. SEMAGIN, <sup>1,2</sup>С.М. KHOKHLUNOV, <sup>1,2</sup>Д.В. DUPLYAKOV

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia; <sup>2</sup>Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Contact information: Rubanenko O.A. E-mail: [olesya.rubanenko@gmail.com](mailto:olesya.rubanenko@gmail.com)

**Purpose:** to identify factors associated with development of atrial fibrillation (AF) in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods.** A total of 376 patients with ischemic heart disease who underwent CABG were enrolled in the study. **Results.** During the observation period AF occurred in 74 patients (19.7%, 93% men, mean age  $64.0 \pm 6.4$  years), an average of  $3.6 \pm 2$  days after surgery. Multivariate regression analysis showed that odds ratio (OR) for AF in patients with age > 59 years was 1.5 (95% confidence interval [CI], 1.1–3.5;  $p=0.04$ ), aortic cross-clamping time > 43 min — 2.4 (95% CI, 1.05–6.2;  $p=0.03$ ), left atrial dimension (LAD) > 39 mm — 5.0 (95% CI, 2.0–12.6;  $p=0.0006$ ), left ventricular ejection fraction (LVEF) < 51% — 3.6 (95% CI, 1.6–8.3,  $p=0.002$ ). During ROC — analysis the high sensitivity was observed for LAD > 39 mm (82%,  $p=0.001$ ), high specificity — for LVEF < 51% (80%,  $p=0.0009$ ), highest positive likelihood ratio for LVEF < 51% — 2.56 ( $p=0.0009$ ), greatest negative likelihood ratio for LAD > 39 mm — 0.31 ( $p=0.001$ ). **Conclusion.** In our study, the risk of AF development in the early postoperative period of CABG depended on the patient's age, left atrial size, left ventricular ejection fraction, and aortic cross-clamping time during CABG.

**Keywords:** atrial fibrillation; coronary artery bypass grafting.

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП), несмотря на то что часто бывает кратковременной, является распространенным осложнением кардиохирургических вмешательств и связана с двукратным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при наблюдении в течение 1 года [1, 2].

ПОФП ассоциируется с увеличением периода пребывания больных в стационаре, повышением риска развития сердеч-

ной недостаточности (СН), нарушений мозгового кровообращения, тем самым увеличивая стоимость затрат на лечение [3, 4]. Возникновение фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде также повышает риск летального исхода [5] и число послеоперационных расстройств сознания [6]. Поэтому своевременный учет факторов риска развития ПОФП, построение клинических прогностических моделей и профилактика ПОФП остаются приоритетными направлениями [7].

Цель исследования — выявить факторы, ассоциированные с развитием ФП в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 9: 50–54

## Материал и методы

В период с декабря 2013 г. по сентябрь 2014 г. обследованы 376 больных ишемической болезнью сердца, последовательно поступивших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Всем больным выполняли стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Эхокардиографию проводили на аппаратах Logiq-5 и 7 в М-, В-, D-режимах. КШ осуществляли стандартным доступом срединной стернотомии в условиях искусственного кровообращения (ИК) и антеградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией при нормотермии.

В зависимости от возникновения ПОФП пациенты были распределены в 2 группы: 1-я — без ПОФП (302 пациента, 92% мужчины, средний возраст  $60,3 \pm 8,0$  года), 2-я — с впервые возникшей ФП после КШ в течение периода госпитализации (74 пациента, 93% мужчины, средний возраст  $64,0 \pm 6,4$  года). Эпизоды ПОФП фиксировали в ходе мониторингового наблюдения в палатах реанимационного отделения, а также с помощью регистрации электрокардиограммы в 12 общепринятых отведениях.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1.

Оценку полученных результатов осуществляли методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовали критерий Манна—Уитни. Для расчетов чувствительности и специфичности показателей проведен ROC-анализ с последующим использованием бинарной логистической регрессии для расчета отношения шансов. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

За период наблюдения ПОФП возникла у 74 из 376 (19,7%) больных, в среднем на  $3,6 \pm 2$ -е сутки после КШ (рис. 1).

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты с ПОФП оказались старше в среднем на 4 года ( $64,0 \pm 6,4$  и  $60,3 \pm 8,0$  года соответственно;  $p = 0,002$ ), чаще переносили инфаркт миокарда — ИМ (85 и 64% соответственно;  $p = 0,001$ ), имели больший переднезадний размер левого предсердия — ЛП ( $42,52 \pm 4,3$  и  $38,48 \pm 3,8$  мм соответственно;  $p < 0,001$ ), меньшую фракцию выброса левого желудочка — ФВ ЛЖ ( $52,7 \pm 10,0\%$  против  $58,3 \pm 8,3\%$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Кроме того, у больных с ПОФП отмечалось более длительное время ИК ( $68,1 \pm 24,4$  и  $61,7 \pm 16,9$  мин соответственно;  $p = 0,048$ ).

**Таблица 1. Клинико-инструментальная и хирургическая характеристика пациентов**

Показатель	1-я группа (n=302)	2-я группа (n=74)	p
Мужчины	278 (92)	66 (93)	0,757
Возраст, годы	$60,3 \pm 8,0$	$64,0 \pm 6,4$	0,002
Курение	169 (56)	47 (64)	0,063
ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup>	211 (70)	32 (43)	0,045
Функциональный класс стенокардии	$3,22 \pm 0,73$	$2,77 \pm 0,73$	0,629
Перенесенный ИМ	193 (64)	63 (85)	0,001
Артериальная гипертензия	296 (98)	72 (97,3)	0,468
Функциональный класс ХСН	$2,04 \pm 0,19$	$2,11 \pm 0,32$	0,015
Сахарный диабет	51 (17)	10 (14)	0,332
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11 (3,6)	4 (5,4)	0,08
Атеросклероз артерий нижних конечностей	79 (26)	23 (31)	0,11
Патология дыхательной системы*	27 (9)	5 (6)	0,07
Медикаментозная терапия до операции			
β-адреноблокаторы	272 (90)	69 (93)	0,281
ингибиторы АПФ/АРА	251 (83)	60 (81)	0,345
антагонисты кальция	18 (6)	2 (3)	0,293
нитраты	112 (37)	30 (40)	0,412
диуретики	36 (12)	5 (7)	0,051
статины	223 (74)	61 (69)	0,416
ацетилсалициловая кислота	300 (99)	74 (100)	0,512
клопидогрел	45 (15)	7 (9)	0,062
Размер ЛП, мм	$38,48 \pm 3,8$	$42,52 \pm 4,3$	$< 0,001$
ФВ ЛЖ, %	$58,3 \pm 8,3$	$52,7 \pm 10,0$	$< 0,001$
Количество шунтов	$2,8 \pm 0,83$	$2,7 \pm 0,9$	0,344
Время ИК, мин	$61,7 \pm 16,9$	$68,1 \pm 24,4$	0,048
Время пережатия аорты, мин	$36,4 \pm 11,2$	$42,3 \pm 18,8$	0,012
Время ишемии, мин	$15,7 \pm 8,8$	$18,0 \pm 9,8$	0,165
Длительность пребывания в стационаре, дни	$19,5 \pm 4,9$	$21,1 \pm 7,3$	0,025
Креатинин, мкмоль/л	$94,8 \pm 14,8$	$98,3 \pm 12,5$	0,09
Гемоглобин, г/л	$109,4 \pm 3,3$	$104,5 \pm 4,4$	0,21
Калий, ммоль/л	$4,6 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,7$	0,32
Заболевания щитовидной железы**	7 (2,3)	2 (2,7)	0,1

*Примечание.* \* — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, \*\* — диффузно-узловой зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз, эутиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит. ИМТ — индекс массы тела; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II; здесь и в табл.2: ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИК — искусственное кровообращение.

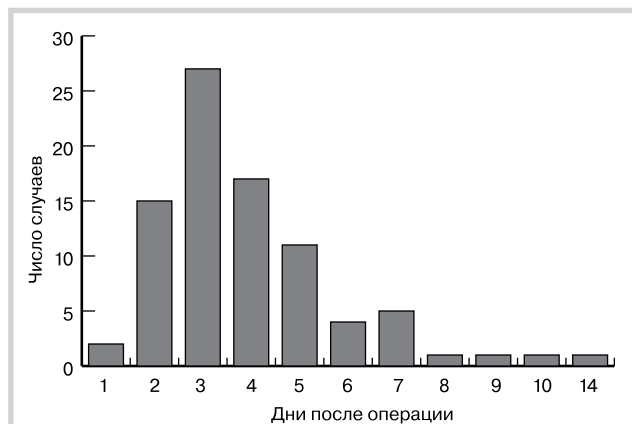


Рис. 1. Ежедневное число новых случаев послеоперационной фибрилляции предсердий за период госпитализации.

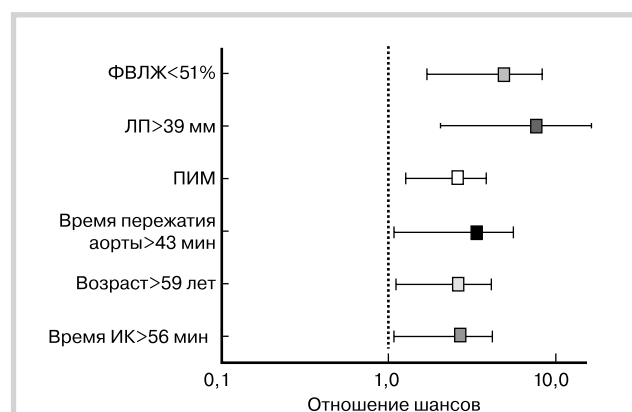


Рис. 2. Факторы, влияющие на развитие послеоперационной фибрилляции предсердий (однофакторный анализ).

Здесь и на рис. 2 и 3: ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ПИМ — чаще переносили инфаркт миокарда; ИК — искусственное кровообращение.

и пережатия аорты ( $42,3 \pm 18,8$  и  $36,4 \pm 11,2$  мин соответственно;  $p=0,012$ ).

При проведении однофакторного регрессионного анализа (рис. 2) отношение шансов (ОШ) развития ФП в послеоперационном периоде КШ для времени ИК более 56 мин составило 2,1 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,1 до 4,4;  $p=0,04$ ), для возраста старше 59 лет — ОШ 2,3 (при 95% ДИ от 1,3 до 4,2;  $p=0,004$ ), времени пережатия аорты более 43 мин — ОШ 2,8 (при 95% ДИ от 1,4 до 5,8;  $p=0,006$ ), для ИМ — ОШ 2,3 (при 95% ДИ от 1,4 до 3,9;  $p=0,002$ ), размера ЛП более 39 мм — ОШ 6,3 (при 95% ДИ от 2,8 до 14;  $p<0,0001$ ), ФВ ЛЖ менее 51% — ОШ 4,3 (при 95% ДИ от 2,1 до 8,5;  $p<0,0001$ ).

Однако после выполнения многофакторного анализа (рис. 3) прогностическая ценность сохранилась только для следующих параметров: время пережатия аорты более 43 мин — ОШ 2,4 (при 95% ДИ от 1,05 до 6,2;  $p=0,03$ ), возраст старше 59 лет — ОШ 1,5 (при 95% ДИ от 1,1 до 3,5;  $p=0,04$ ), размер ЛП более 39 мм — ОШ 5,0 (при 95% ДИ от 2,0 до 12,6;  $p=0,0006$ ), ФВ ЛЖ менее 51% — ОШ 3,6 (при 95% ДИ от 1,6 до 8,3;  $p=0,002$ ).

Оценку чувствительности и специфичности данных показателей проводили с помощью ROC-анализа с графическим изображением зависимости (рис. 4). Наиболее высокая чув-

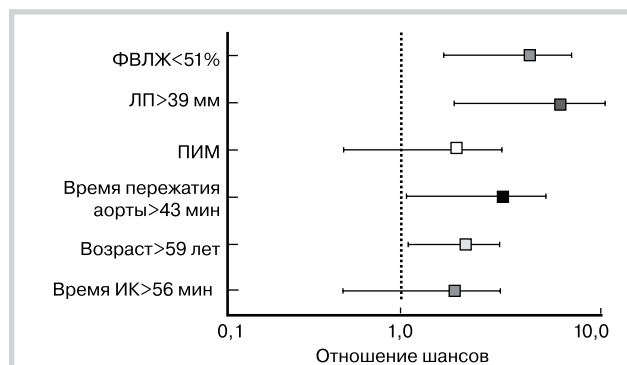


Рис. 3. Предикторы развития послеоперационной фибрилляции предсердий (многофакторный анализ).

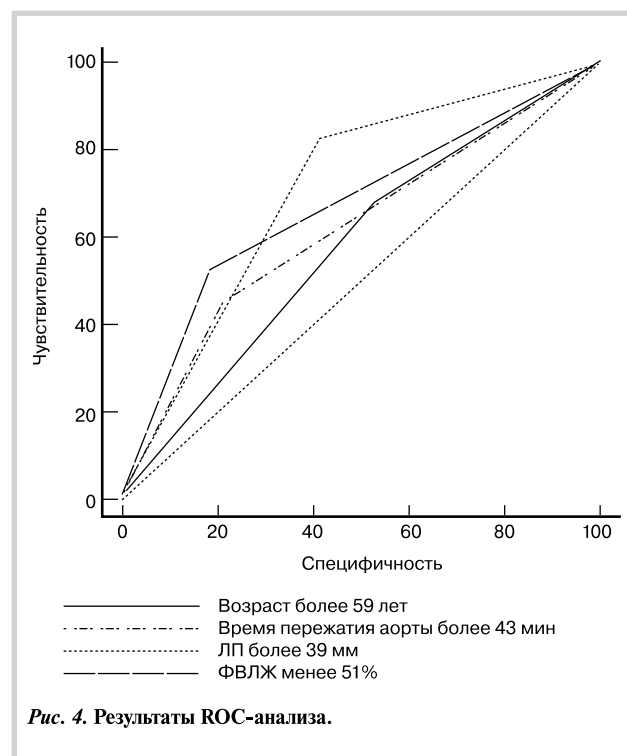


Рис. 4. Результаты ROC-анализа.

ствительность отмечалась для размера ЛП более 39 мм (82%;  $p=0,001$ ), наиболее высокая специфичность для ФВ ЛЖ менее 51% (80%;  $p=0,0009$ ), наибольшее положительное отношение правдоподобия для ФВ ЛЖ менее 51% — 2,56 ( $p=0,0009$ ) (для пациентов с ПОФП вероятность определения ФВ ЛЖ менее 51% в 2,56 раза выше, чем для группы без ПОФП), наибольшее отрицательное отношение правдоподобия для ЛП более 39 мм — 0,31 ( $p=0,001$ ) (у пациентов без ПОФП вероятность выявления размера ЛП более 39 мм в 0,31 раза больше, чем для группы с ПОФП) (табл. 2).

## Обсуждение

В нашем исследовании частота развития ПОФП составила 19,7%, что в целом совпадает с данными других авторов [8], а ее возникновение сопровождалось увеличением продолжительности пребывания пациента в стационаре ( $21,1 \pm 7,3$  против  $19,5 \pm 4,9$  дня;  $p=0,025$ ).

**Таблица 2. Чувствительность и специфичность показателей**

Показатель	AUC	Чувствительность	Специфичность	+LR	-LR	p
Возраст >59 лет	0,61	76	43	1,32	0,57	0,0013
Время пережатия аорты >43 мин	0,59	45	78	2	0,71	0,046
ЛП >39 мм	0,76	82	58	1,96	0,31	0,001
ФВ ЛЖ <51%	0,67	52	80	2,56	0,6	0,0009

*Примечание.* +LR — положительное отношение правдоподобия; -LR — отрицательное отношение правдоподобия; AUC — площадь под ROC-кривой.

Механизмы, лежащие в основе возникновения ФП после КШ, остаются не до конца изученными. Различные авторы в качестве факторов риска возникновения ПОФП указывали артериальную гипертонию, СН, хроническую почечную недостаточность, нарушения электролитного баланса, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, гидратацию и др. [9, 10].

Наши пациенты с ПОФП были старше ( $64,0 \pm 6,4$  против  $60,3 \pm 8,0$  года), и согласно данным однофакторного и многофакторного анализа, возраст пациента оказался независимым предиктором развития аритмии. Подобные сведения согласуются с данными, полученными другими исследователями [9, 11].

М. Wilbring и соавт. (2014) отметили, что недавно перенесенный ИМ (<3 мес) ассоциируется с увеличением риска возникновения новых случаев ФП после КШ [12]. Однако в нашем исследовании ИМ как фактор риска развития ПОФП после проведения многофакторного анализа потерял свою прогностическую значимость.

Из проанализированных эхокардиографических показателей на развитие ПОФП влияли только переднезадний размер ЛП и ФВ ЛЖ. В других исследованиях наряду с указанными факторами на возникновение ФП влияли площадь ЛП и его систолический объем [8, 13].

Несомненное влияние на риск развития ПОФП оказывают и факторы, непосредственно связанные с самим хирургическим вмешательством. Среди них выделяют преходящую ишемию во время хирургического вмешательства вследствие пережатия аорты, канюлирование предсердий, использование ИК, перегрузку жидкостью и, наконец, активный воспалительный процесс [14]. По данным литературы, после ИК изменяется проницаемость клеточных мембран, в том числе клеток миокарда, в результате ответной реакции на гуморальные факторы хирургического стресса и механическую травму при канюляции [15]. Наше исследование продемонстрировало, что время пережатия аорты статистически значимо влияло на возникновение ПОФП при многофакторном анализе.

## Заключение

Таким образом, в нашем исследовании на риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий влияли возраст пациента, размер левого предсердия, фракция выброса левого желудочка, а также время пережатия аорты в ходе коронарного шунтирования.

### Сведения об авторах:

Хохлунов С.М. - д.м.н., проф., гл. врач ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава РФ, Самара; зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара.

Дупляков Д.В. - д.м.н., доцент, зам. гл. врача ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава РФ, Самара; проф. кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара.

**ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара**

*Кафедра факультетской терапии*

Рубаненко О.А. - к.м.н., ассистент кафедры.

Фатенков О.В. - д.м.н., доцент, зав. кафедрой.

**ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер Минздрава РФ, Самара**

Кузнецов Д.В. - к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением №11.

Семагин А.П. - к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением №4.

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

### Information about the author:

Samara State Medical University, Samara, Russia

*Chair of Faculty Therapy*

Olesya A. Rubanenko - PhD.

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

## Литература/REFERENCES

1. Kiaii B., Fox S., Chase L. et al. Post-Operative Atrial Fibrillation is not Pulmonary Vein Dependent: Results from a Randomized Trial. *Heart Rhythm* 2015;pii:S1547-5271(15)00043-0.
2. Philip F., Becker M., Galla J. et al. Transient post-operative atrial fibrillation predicts short and long term adverse events following CABG. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4(5):365-372.

3. Hogue C.W. Jr., Creswell L.L., Gutterman D.D. et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:9S–16S.
4. Almassi G.H., Wagner T.H., Carr B. et al. Postoperative atrial fibrillation impacts on costs and one-year clinical outcomes: the veterans affairs randomized on/off bypass trial. *Ann Thorac Surg* 2015;99(1):109–114.
5. Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C. et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742–748.
6. Zhang W.Y., Wu W.L., Gu J.J. Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015 Feb 7. pii: S0883-9441(15)00063-5. [Epub ahead of print]
7. Halonen J., Halonen P., Järvinen O. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1562–1567.
8. Opolski M.P., Staruch A.D., Kusmierczyk M. et al. Computed tomography angiography for prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: Proof of concept. *J Cardiol* 2015 Jan 8. pii: S0914-5087(14)00359-1.
9. Shen J., Lall S., Zheng V., Buckley P., Damiano R.J. Jr., Schuessler R.B. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:559–570.
10. Chua S.K., Shyu K.G., Lu M.J. et al. Association between renal function, diastolic dysfunction, and postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *Circ J* 2013;77:2303–2310.
11. Tatsuihi W., Adachi H., Murata M. et al. Postoperative Hyperglycemia and Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circ J* 2014 Nov 12. [Epub ahead of print].
12. Wilbring M., Ploetze K., Bormann S. et al. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(7):569–574.
13. Arnadottir L.O., Axelsson T.A., Helgason D. Outcome of myocardial revascularisation in patients fifty years old and younger. *Laeknabladid* 2014;100(12):651–656.
14. Bidar E., Maesen B., Nieman F. et al. A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late phase post-operative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of bi-atrial pacing. *Heart Rhythm* 2014;11(7):1156–1162.
15. Brand Y.B., Vasilev A.V., Valetova V.V. Risk factors for atrial fibrillation after coronary bypass operations with cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2004;2:13–17. Russian (Бранд Я.Б., Васильев А.В., Валетова В.В. Факторы риска фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология* 2004;2:13–17).

Поступила 05.04.15 (Received 05.04.15)

Начало. Продолжение на стр. 79

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском  
федеральном округе России  
Администрация президента Чеченской Республики  
Министерство здравоохранения Чеченской Республики  
Чеченский государственный университет  
Российское кардиологическое общество  
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»  
**VI НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА  
25-26 октября 2016 г**

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Грозный, ул Шерипова дом 32, главный корпус Чеченского государственного университета.

**Тематика конгресса**

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Налвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта

- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru) за 15 дней до начала Конференции.

Информация о VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте Форума [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru), а также на сайтах партнеров: [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru), [www.rpccardio.ru](http://www.rpccardio.ru), [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru), [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru), [www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru)

**Тезисы**

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).

## Хронический ренокардиальный континуум при гломерулонефрите

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.55-59>

<sup>1</sup>И.Т. МУРКАМИЛОВ, <sup>1</sup>Р.Р. КАЛИЕВ, <sup>2</sup>А.Ш. САРЫБАЕВ, <sup>2</sup>Ж.Ш. ИМАНАКУНОВА, <sup>2</sup>Б.Ж. ИМАНОВ, <sup>1</sup>А.А. ИБРАГИМОВ, <sup>2</sup>Н.Т. ДАВЫДОВА

<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика; <sup>2</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Минздраве КР, Бишкек, Кыргызская Республика

Контактная информация: Муркамилов И.Т. E-mail: [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

**Цель исследования.** Изучить основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на додиализной стадии хронического гломерулонефрита (ХГН). **Материал и методы.** Обследованы 173 больных (90 мужчин и 83 женщины) с додиализной стадией хронического гломерулонефрита в возрасте от 15 до 70 лет, средний возраст  $36,8 \pm 12,9$  года. Из них у 88 выявлены ССЗ: коронарная болезнь сердца (КБС), нарушения ритма, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 85 таковой не отмечалось. Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физическое обследование с измерением антропометрических показателей и артериального давления, лабораторно-инструментальное исследование для верификации диагноза, а биохимическое — определение в сыворотке крови концентрации общего белка и креатинина, фибриногена, липидного состава, С-реактивного белка. Для выявления структурных изменений, нарушений ритма и проводимости сердца проводили электро- и эхокардиографическое исследование. **Результаты.** Наличие ССЗ у больных на додиализной стадии ХГН ассоциировалось с более высоким содержанием кальция в сыворотке крови ( $1,7 \pm 0,6$  ммоль/л против  $1,4 \pm 0,5$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), анемией с более низким содержанием гемоглобина, гематокрита и эритроцитов крови, уменьшением объема последних и более высокой креатининемией — 150 (76—179) мкмоль/л против 100 (70—117) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), а также снижением скорости клубочковой фильтрации — 80 (41—104) мл/мин против 100 (69—122) мл/мин ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лицами без ССЗ. **Выводы.** Основными факторами, способствующими развитию ССЗ у пациентов на додиализной стадии ХГН, являлись анемия, гиперкальциемия и падение скорости клубочковой фильтрации с ростом концентрации креатинина в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, сердечно-сосудистые заболевания, анемия, скорость клубочковой фильтрации.

## Chronic Reno-Cardial Continuum in Glomerulonephritis

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.55-59>

<sup>1</sup>I.T. MURKAMILOV, <sup>1</sup>R.R. KALIEV, <sup>2</sup>A.Sh. SARYBAEV, <sup>2</sup>J.SH. IMANAKUNOVA, <sup>2</sup>B.F. IMANOV, <sup>2</sup>A.A. IBRAGIMOV, <sup>2</sup>N.T. DAVIDOVA

<sup>1</sup>Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>2</sup>National Center of Cardiology and Internal Medicine named after acad. M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan

Contact information: Murkamilov I.T. E-mail: [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

**Objectives.** To elucidate main risk factors contributing to development of cardiovascular pathology at the predialysis stage of chronic glomerulonephritis. **Materials and methods.** We examined 173 patients (90 men, 83 women, age 15—70, mean age  $36.8 \pm 12.9$  years) at predialysis stage of chronic glomerulonephritis. Cardiovascular pathology (coronary heart disease, disturbances of cardiac rhythm, left ventricular hypertrophy, chronic heart failure) was found in 88 patients. Clinical examination included history taking, physical examination with measurement of blood pressure BP and anthropological parameters, laboratory and instrumental investigation for diagnosis verification. Biochemical parameters studied were blood serum levels of cholesterol (Ch), high-density lipoprotein Ch, low-density lipoprotein Ch, fibrinogen, C-reactive protein, total protein, and creatinine. ECG and echocardiography were also performed. **Results.** Presence of cardiovascular pathology was associated with higher concentration of calcium in blood serum ( $1.7 \pm 0.6$  vs.  $1.4 \pm 0.5$  mmol/l,  $p < 0.05$ ), anemia with lower hemoglobin content, number and volume of erythrocytes, higher creatinine (150 [76—179] vs. 100 [70—117] mcmol/l;  $p < 0.05$ ) and lower glomerular filtration rate (GFR) (80 [41—104] vs. 100 [69—122] ml/min;  $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Main factors, contributing to development of cardiovascular pathology in patients at the predialysis stage of chronic glomerulonephritis were anemia, hypercalcemia, and lowering of GFR with increased serum creatinine.

**Key words.** chronic glomerulonephritis; cardio-vascular pathology; anemia; left ventricular hypertrophy; glomerular filtration rate.

Сердечно-сосудистые заболевания, такие как коронарная болезнь сердца (КБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушения ритма сердца — наиболее часто встречающиеся состояния у больных с хроническими болезнями почек (ХБП) [1]. Данные о взаимосвязи между заболеванием сердца и почек были получены в исследовании ранее [2]. Анемия, часто развивающаяся при прогрессировании ХБП, также является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ). Опубликованные клинические и экспериментальные данные подтверждают взаимосвязь между анемией, ХБП и ССЗ. При этом каждое из состояний ухудшает течение другого, создавая таким образом «порочный круг» прогрессирования заболевания, именуемого «кардиоренально-анемический синдром» [3—5]. Согласно данному определению, анемия может вызывать прогрессирование ХБП или возникнуть вследствие ХБП; анемия может привести к развитию ССЗ, или возникнуть на ее фоне. В то же время ССЗ могут быть причиной развития ХБП или возникнуть на их фоне. Снижение функции почек и анемия часто встречаются у больных ССЗ [6—8], и оба симптома являются независимыми факторами риска смерти у этих пациентов [7—9]. Помимо анемии многие фак-

© Коллектив авторов, 2016  
© Кардиология, 2016  
Kardiologiya 2016; 9: 55—59

торы риска развития ССЗ, такие как гиперхолестеринемия, хроническое воспаление, оксидантный стресс, гиперфибриногенемия, гиперкальциемия, урикемия и другие также тесно связаны с прогрессирующей дисфункцией почек [9]. В связи с этим актуальной проблемой является первичная профилактика ССЗ у лиц, страдающих ХБП [10]. Проблема ССЗ у больных с ХБП, в частности при гломерулонефрите, обуславливает необходимость активного изучения уже на ранней стадии заболевания в надежде на предупреждение высокой смертности на более поздних ее стадиях. Более подробный анализ имеющихся исследований показывает, что частота ССЗ зависит от стадии ХБП. По данным ряда авторов, она выявляется у 20% больных при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уже до 60 мл/мин, несколько чаще (31–35%) — при снижении СКФ до 49 мл/мин и значительно чаще (42–45%) при дальнейшем ухудшении функции почек [11, 12].

Таким образом, изучение факторов, способствующих присоединению ССЗ, является необходимым условием всестороннего анализа клинического течения хронического гломерулонефрита (ХГН).

## Материал и методы

Нами обследованы 173 больных (90 мужчин и 83 женщины) в возрасте от 15 до 70 лет, средний возраст  $36,8 \pm 12,9$  года с додиализной стадией ХГН. Критериями исключения из исследования были терминальная стадия ХБП, системные заболевания соединительной ткани и заболевания крови.

В соответствии с наличием или отсутствием ССЗ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с ХГН + ССЗ ( $n=88$ ) и 2-я — с ХГН без ССЗ ( $n=85$ ). Всем больным было проведено клиническое обследование с верификацией диагноза. Лабораторные исследования дополнительно включали определение уровня гемоглобина крови, количества эритроцитов с оценкой объемных показателей: среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН), диаметра и объема эритроцитов (MCV) и концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), числа ретикулоцитов, гематокрита, концентрации общего белка, железа, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), показателей липидограммы, СКФ и креатинина сыворотки крови.

Диагноз КБС у пациентов с ХБП устанавливали на основании: жалоб, анамнеза, анализа почечных факторов риска развития ССЗ, типичных проявлений стенокардии с использованием стандартизированного опросника Роуза, рубцовых изменений на электрокардиографии (ЭКГ), положительной велоэргометрической пробы или данных суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру.

При постановке диагноза ХСН использовали критерии рабочей группы Американской коллегии кардиологов (2009), основанные на симптомах, клинических и объективных признаках дисфункции сердца. Для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных ХСН использовался тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Наиболее важными для объективизации ХСН служили признаки рубцового поражения миокарда, блокада левой ножки пучка Гиса, как предикторы низкой сократимости ЛЖ; ЭКГ-признаки перегрузки левого предсердия и ГЛЖ — свидетельство как систолической, так и диастолической дисфункции (но при низкой

прогностической ценности); диагностика аритмий, особенно мерцательной аритмии — частой причины декомпенсации; ЭКГ-признаки электролитных расстройств и медикаментозного влияния.

Для выявления структурных изменений в миокарде проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование на ультразвуковой системе Sequoia 512 по общепринятой методике, с определением диаметра выходного отдела аорты, конечного систолического размера (КСР) и конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) и толщины его стенок, переднезаднего размера левого предсердия (ЛП). Для обнаружения ГЛЖ рассчитывали индексированную массу миокарда ЛЖ, в соответствии с рекомендациями ВНОК [13] верхнее значение нормы для женщин составило  $110 \text{ г/м}^2$ , для мужчин —  $125 \text{ г/м}^2$ . Нарушения ритма и проводимости выявляли при ЭКГ-исследованиях в 12 общепринятых отведениях.

Статистическую обработку данных выполняли в Excel и с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия *t* Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна–Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением, медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) для переменных с непараметрическим распределением. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из 173 обследованных пациентов у 88 выявлены ССЗ (у 33 — КБС, у 38 — ГЛЖ, у 15 — признаки ХСН и у 29 на ЭКГ обнаружались нарушения ритма и проводимости). При сравнении обследованных групп с наличием и без ССЗ пациенты по полу, длительности ХГН, возрасту, массе тела, индексу массы тела, частоте сердечных сокращений, уровню диастолического артериального давления (АД) существенно не различались (табл. 1). Уровень систолического АД был несколько выше в группе с ССЗ ( $142 \pm 32 \text{ мм рт.ст.}$  против  $131 \pm 22 \text{ мм рт.ст.}$ ;  $p < 0,05$ ). Обращает внимание относительно молодой средний возраст у пациентов в группе с ССЗ ( $38,3 \pm 14,1$  года), что согласуется с результатами других исследований, в которых доказано, что 25–34-летние пациенты на стадии азотемии подвержены такому же повышенному риску развития ССЗ, как и 85-летний относительно здоровый человек [2, 3].

Согласно критериям деления пациентов по группам, при анализе параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки ( $0,93 \pm 0,1 \text{ мм}$  против  $0,85 \pm 0,1 \text{ мм}$ ;  $p < 0,05$ ), задней стенки левого желудочка ( $0,91 \pm 0,1 \text{ мм}$  против  $0,85 \pm 0,1 \text{ мм}$ ;  $p < 0,05$ ) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) у пациентов с ХГН в ассоциации ССЗ (табл. 2).

Таким образом, на додиализной стадии ХГН в группе с ССЗ преобладали данные, характерные для ГЛЖ, в то время как размеры полостей сердца и фракция выброса ЛЖ существенно не различались между группами (см. табл. 2). В последние годы опубликован ряд обзорных статей, посвященных различным аспектам патогенеза, диагностики и лечения ГЛЖ у больных с ХГН [14, 15]. ГЛЖ и изменение его геометрии часто наблюдаются у больных с ХГН, как с сохранной функцией почек [16], так и на разных стадиях хронической почечной недостаточности [17]. Основной, но не единственной, причиной развития ГЛЖ



у больных с ХГН являются прессорная перегрузка и перегрузка объемом.

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных**

Показатель	1-я группа, ХГН+ССЗ (n=88)	2-я группа, ХГН без ССЗ (n=85)
Возраст, годы	38,3±14,1	35,3±11,4
Пол: мужчины/женщины	45/43	45/40
Длительность течения ХГН*, годы	9 (4,0; 19,0)	5 (3,0; 11,0)
Гипертоническая форма, %	51,1	36,4
Нефротическая форма, %	22,7	32,9
Смешанная форма, %	9	12,9
Латентная форма, %	15,9	11,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6±6,97	31,3±6,38
Масса тела, кг	69±16	71±15
ЧСС, уд/мин	78±2,1	76±2,0
САД, мм рт.ст.	142±32	131±22**
ДАД, мм рт.ст.	81,5±9,9	84,6±10,8

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–5: ХГН — хронический гломерулонефрит; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ — индекс массы тела; \*данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль); \*\* —  $p < 0,05$ . ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Таблица 2. Эхокардиографические показатели в обследованных группах**

Показатель	1-я группа, ХГН+ССЗ (n=88)	2-я группа, ХГН без ССЗ (n=85)	<i>p</i>
ЛП, см	3,24±0,3	3,17±0,3	нд
КДР ЛЖ, см	5±0,4	4,9 ±0,3	нд
КСР ЛЖ, см	3,24±0,4	3,13±0,3	нд
ФВ ЛЖ, %	64±6,2	65,4±4,1	нд
ТМЖП, см	0,93±0,1	0,85±0,1	<0,05
ТЗСЛЖ, см	0,91±0,1	0,85±0,1	<0,05
ММЛЖ, г	277,1±98	249,7±62	<0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	119,3±59	108,9±40	нд
ГЛЖ, абс. (%)	23 (26,1)	15 (17,6)	нд
Диаметр выходного отдела аорты, см	3,17±0,3	3,17±0,3	нд

*Примечание.* ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс ММЛЖ; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ. Здесь и в табл. 4 и 5: нд — недостоверно.

Согласно концепции факторов риска развития ССЗ как в общей популяции, так и у нефрологических больных, нами были изучены показатели обмена липидов, фибриногена и общего белка плазмы крови, отраженные в табл. 3, которые при статистическом сравнении двух групп пациентов существенно не различались.

В исследованиях, выполненных в последние годы, было показано, что в возникновении ренокардиального континуума содержание кальция в плазме, отвечающего за увеличение жесткости артерий и ее кальцификации, имеет большое значение [18]. Содержание электролитов в сыворотке крови (табл. 4) у обследованных больных статистически значимо не

различалось, за исключением кальция. Содержание последнего оказалось достоверно выше у лиц с ССЗ (1,7±0,6 ммоль/л против 1,4±0,5 ммоль/л;  $p < 0,05$ ), чем у пациентов 2-й группы. При повышении концентрации кальция в сыворотке периферическое сосудистое сопротивление возрастает из-за фиброэластического утолщения интимы и кальцификации эластической пластины сосудов [19].

**Таблица 3. Биохимические показатели у обследованных групп**

Показатель	1-я группа, ХГН + ССЗ (n=88)	2-я группа, ХГН без ССЗ (n=85)
Общий ХС, ммоль/л	5,9±2,5	6,4±3,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,1±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±1,8	4,2±2,7
ТГ, ммоль/л	1,9±0,9	2,0±1,0
Калий, ммоль/л	4,54±0,7	4,59±0,5
Кальций, ммоль/л	1,7±0,6	1,4±0,5**
Натрий, ммоль/л	141±4,8	141±6,5
Фибриноген, мг/л	5103 (3108; 6448)	5513 (3330; 7048)
Общий белок, г/л	57,9±11,7	53,6±14,5
СРБ, мг/л	18 (12; 192)	24 (12; 96)

*Примечание.* ХС — холестерин; ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок.

**Таблица 4. Показатели красной крови у пациентов в зависимости от наличия ССЗ**

Показатель	1-я группа, ХГН + ССЗ (n=88)	2-я группа, ХГН без ССЗ (n=85)	<i>p</i>
Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	4,3±0,4	4,5±0,4	<0,05
Гемоглобин, г/л	134,1±17,8	142,2±17,7	<0,05
Гематокрит, %	32,2±3,3	40,1±4,3	<0,05
Объем эритроцитов, мкм <sup>3</sup>	86,7±1,7	87,5±2,3	<0,05
Диаметр эритроцитов, мкм <sup>3</sup>	5,98±0,67	6,11±0,97	нд
МСНС, %	34,6±2,1	34,7±2,0	нд
МСН, пг	30,0±1,9	30,5±1,9	нд
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	18,2±7,0	17,5±6,3	нд

*Примечание.* МСН — среднее содержание гемоглобина; МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах.

При изучении параметров красной крови отмечалось статистически значимое уменьшение концентрации гемоглобина, эритроцитов и гематокрита при сохраненном содержании сывороточного железа (см. табл. 4) у лиц с ХГН без ССЗ.

Согласно данным литературы, анализ более 45 тыс. случаев чрескожного коронарного вмешательства при КБС показал, что анемия является независимым фактором риска смерти в стационаре у мужчин и развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и у мужчин, и у женщин [20]. Сходные результаты показывают исследования, посвященные исходам обострения КБС, в которых снижение концентрации гемоглобина признается значительным фактором риска прогрессирования КБС, развития ХСН и возникновения нарушений ритма сердца, а также смерти [21]. Кроме того, было показано, что наличие анемии у пациентов ассоциировалось со снижением функции почек и присоединением ССЗ [22]. J.A. Ezekowitz и

**Таблица 5. Показатели функции почек у больных на додиализной стадии ХГН в зависимости от наличия ССЗ**

Показатель	1-я группа, ХГН + ССЗ (n=88)	2-я группа, ХГН без ССЗ (n=85)	p
Протеинурия, г/сут	3,214 (0,276; 5,178)	4,043 (0,739; 5,815)	нд
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	150 (76; 179)	100 (70; 117)	<0,05
СКФ, мл/мин	80 (41; 104)	100 (69; 122)	<0,05

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

соавт. (2003) наблюдали анемию у 17% из 1265 больных ХСН; сердечно-сосудистая смертность в группе со сниженным уровнем гемоглобина возрастала на 34% по сравнению с таковой у пациентов без анемии [23].

По данным анализа функции почек, пациентам с ХГН и наличием ССЗ были свойственны субклинические нарушения функции почек (креатининемия, снижение СКФ). Степень суточной протеинурии между группами существенно не различалась. В последние несколько лет многочисленные эпидемиологические исследования доказали достоверную взаимосвязь между низким уровнем СКФ и повышенной заболеваемостью ССЗ. У большинства пациентов с ССЗ и анемией имеется ХБП различной степени, т.е. снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Такое сочетание анемии, ХБП и ССЗ D.S. Silverberg и соавт. предложили называть кардиоренально-анемическим синдромом, каждое из трех составляющих которого ухудшает течение остальных двух [24]. Наличие ХГН сопряжено с высоким риском развития ССЗ, а при присоединении анемии, креатининемии отмечается прирост ММЛЖ. Прогрессирование ГЛЖ приводит к нарушениям систолической и диастолической функции ЛЖ, патологическим изменениям коронарной гемо-

динамики и электрической активности сердца. Эти патофизиологические процессы оказывают существенное влияние на прогноз и на определенном этапе своего развития могут явиться причиной летального исхода. Появление ГЛЖ у больных с ХГН ассоциируется с увеличением риска возникновения инфаркта миокарда, внезапной смерти, ХСН и смерти от ССЗ по сравнению с таковым у пациентов без ГЛЖ [25, 26].

### Заключение

Ренокардиальный континуум представляет собой непрерывную цепь патологических процессов в почках и сердечно-сосудистой системе, ведущих от факторов риска к развитию основных заболеваний: коронарной болезни сердца, ремоделированию миокарда, хронической сердечной недостаточности и в конечном итоге к смерти больного. Представленные данные свидетельствуют, что основными факторами, способствующими развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на додиализной стадии хронического гломерулонефрита, являлись присоединение анемии и прогрессирование почечной недостаточности.

### Сведения об авторах:

**Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика**

*Кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины*

Муркамилов И.Т. – к.м.н., ассистент кафедры.

Калиев Р.Р. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Ибрагимов А.А. – к.м.н., доцент кафедры

**Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Минздраве КР, Бишкек, Кыргызская Республика**

Иманакунуова Ж.Ш. – гл. врач центра.

Иманов Б.Ж. – к.м.н., ст.н.с. отдела ультразвуковой диагностики.

Давыдова Н.Т. – к.м.н., зав. отд. функциональной диагностики.

Сарыбаев А.Ш. – д.м.н., проф., зав. лабораторией горной медицины.

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

### Information about the author:

**Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan**

*Department of General Practice Therapy With a Course of Family Medicine Ilchom T. Murkamilov – assistant of the department.*

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

### Литература/REFERENCES

- O'Riordan E., Foley R.N. Effects of anemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 3):19–22. PubMed PMID: 15958821.4.
- Levey A.S. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5)(suppl.3):S5–13. PMID: 9820460
- Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava J.A. et al. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. *Therapeutic archive* 2004;6:39–46. Russian (Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.А. и др. Кардиоренальные взаимоотношения: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер архив* 2004;6:39–46).
- Haehling S., Anker S.D. Cardio-renal anemia syndrome. *Contrib Nephrol* 2011;171:266–273. DOI: 10.1159/000327342.
- Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The cardio-renal syndrome:

- correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003;60:S93–S102. PMID:14607993.
6. De Lima J.J.G., Vieira M.L.C., Abensur H., Krieger E.M. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on haemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:793–797.
  7. Dyadyk A.I., Bagriy A.E., Yarovaya N.F. Disorders of left ventricular structure and function in chronic uremia: how often, why and what to do with it? *Eur J Heart Fail* 1999;1:327–336. PII: S1388-9842(99)00057-4.
  8. Schomig M., Ritz E. Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:(Suppl. 5):111–116. PMID:11073283.
  9. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. et al. Definition, classification, diagnosis and the main directions of prevention of chronic kidney disease in adults: Recommendations of Research Institute of Nephrology of Saint-Petersburg state medical University named after Academician Pavlov I. P.: *Nephrology* 2008;12(2):75–93. Russian. (Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. *Нефрология* 2008;12(2):75–93).
  10. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardiorenal continuum: pathogenetic basis of preventive nephrology. *Nephrology* 2005;9(3):7–15. Russian. (Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15).
  11. Levin A., Singer J., Thompson C.R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–354. PMID: 8604703.
  12. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.T., et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996;49:5:1238–1234. PMID:8731110.
  13. Diagnosis and treatment of hypertension. National clinical guidelines of the Russian National Society of Cardiologists. Moscow 2010. Russian. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. ВНОК. Национальные клинические рекомендации. Москва 2010.
  14. Zoccali C., Benedetto S.M., Mallamaci F. et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *Am Soc Nephrol* 2001;12:2768–2774. PMID:11729247.
  15. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. The Normal Hematocrit. Study Follow-up. *N Engl J Med* 2008;358:433–434. DOI:10.1056/NEJMc076523. PMID: 18216370.
  16. Grachev A.V., Alavi L.A., Niyazova G. U. et al. Mass of myocardium of the left ventricle, its functional status and the diastolic heart function in patients with arterial hypertension in different types of echocardiographic geometry of LV. *Cardiology* 2000;3:31–38. Russian. (Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. *Кардиология* 2000;3:31–38).
  17. Levin A., Singer J., Thompson R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–354. PMID: 8604703.
  18. Matsushita K., Sang Y., Ballew S. H. et al. Cardiac and Kidney Markers for Cardiovascular Prediction in Individuals With Chronic Kidney Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Arterioscler. *Thromb Vasc Bio* 2014;34:1770–1777. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.303465. PMID: 24876355.
  19. Amann K., Wolf F., Nicholas C. et al. Aortic changes in experimental renal failure: Hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997;29 (3):770–775. PMID:9052894.
  20. McKechnie R.S., Smith D., Montoyo C. et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004; Jul; 20: 110 (3): 271–277. DOI:10.1161/01.CIR.0000134964.01697.C7. PMID: 15226214.
  21. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A. et al. Avrahami Y. Mittelman M. Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *IMAJ* 2004;6:16–18. PMID: 14740503.
  22. Groeneweld H.F., Januzzi J., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–827. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061. PMID: 18755344.
  23. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223–225. PMID: 12538418.
  24. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int* 2003;87(Suppl.):40–47. PMID: 15166489.
  25. Hegarty J., Foley R.N. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:(Suppl. 1):102–105. PMID: 11369834.
  26. Locatelli F., Aljama P., Canaud B. et al. On behalf of the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2846–2850. DOI:10.1093/ndt/gfq336. PMID:20591813.

Поступила 15.05.15 (Received 15.05.15)

## Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.60-66>

Н.Н. НИКУЛИНА, С.С. ЯКУШИН

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Рязань

Контактная информация: Никулина Н.Н. E-mail: [Natalia.Nikulina@mail.ru](mailto:Natalia.Nikulina@mail.ru)

**В статье обсуждаются современные принципы формулировки диагноза «инфаркт миокарда» и его кодирования в целях обеспечения статистической отчетности. В эту формулировку включены актуальные материалы по терминологии, клиническим классификациям и практическим аспектам использования Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра.**

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, диагноз, ишемическая болезнь сердца, Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра.

## The Modern Aspects of Diagnosis Formulation and Statistical Recording of Myocardial Infarction

N.N. NIKULINA, S.S. YAKUSHIN

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.60-66>

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Contact information: [Nikulina N.N. E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru](mailto:Nikulina N.N. E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru)

**The modern principles of myocardial infarction diagnosis formulation, recording, and statistical coding are discussed in the article. It contains material on terminology, clinical classifications and practical aspects of use of 10th revision of the International statistical classification of diseases and related health problems.**

*Key words:* myocardial infarction; diagnosis; ischemic heart disease; International statistical classification of diseases and related health problems 10th Revision (ICD-10).

Инфаркт миокарда (ИМ) — одно из наиболее изученных заболеваний, что нашло отражение в его современных классификациях и терминологии. Высокая медико-социальная значимость ИМ предопределила разработку для него развернутых рубрик в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), десятого пересмотра (МКБ-10) [1–3]. Тем не менее в терминологии, классификациях и статистическом учете ИМ до настоящего момента остаются дискуссионные вопросы, требующие обсуждения [4–6].

**Термины «острый», «первичный», «повторный» и «рецидивирующий» в диагнозе ИМ.** Формулировка «острый ИМ» чрезвычайно часто встречается в МКБ-10 (рубрика I21 — «Острый ИМ») [1–3], научных работах, клинических и патологоанатомических диагнозах. Однако интерпретация этого термина в разных источниках может существенно различаться, а его использование бывает нерациональным.

Если обратиться к традициям отечественной клинической школы, то для нее характерен более краткий термин «инфаркт миокарда» (без определения «острый») [4, 7–10]. Действительно, с клинической точки зрения формулировка «острый ИМ» является дискуссионной, так как подразумевает наличие противоположного состояния — хронического ИМ, — что противоречит сущности ИМ как острого заболевания [7–12].

Кроме того, в нашей стране ИМ традиционно принято разделять на «первичный» (возникший первый раз в жизни

данного больного), «повторный» (развившийся строго после завершения предшествующего ИМ) и «рецидивирующий», или «рецидив ИМ» (развившийся до завершения предшествующего ИМ), а состояние после полного завершения ИМ принято называть «постинфарктный кардиосклероз» [7–9, 13]. Безусловно, у каждого пациента время заживления ИМ индивидуально, однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в целях единообразия статистического учета ввела условный период времени, после которого ИМ следует считать завершившимся: с момента начала действия МКБ-10 этот период ограничивается 28 сут включительно [1–3].

В международной терминологии не принято разделение ИМ на первичный и повторный. На наш взгляд, это логично с клинической точки зрения, так как тактика ведения пациента не зависит от порядкового номера ИМ [14, 15]. Там принято выделять «острый ИМ» (англ.: «acute myocardial infarction» — MI), обозначающий случаи как первого, так и последующих ИМ, если они развиваются после полного завершения предыдущего ИМ (т.е. случаи как «первичного», так и «повторного» ИМ, если пользоваться отечественной терминологией). В противовес «острому ИМ» в международной терминологии выделяется «старый ИМ» (англ.: «old MI»), которому в отечественной литературе полностью соответствует термин «постинфарктный кардиосклероз» [1, 8].

К сожалению, в процессе использования терминов, особенно при введении международной терминологии (в том числе МКБ) в отечественную клиническую практику, произошла некоторая подмена понятий.

Так, в оригинальной англоязычной МКБ-10 рубрика I21 называется «Acute MI», а рубрика I22 — «Subsequent MI» [1].

© Н.Н. Никулина, С.С. Якушин, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologija 2016; 9: 60–66

Перевод рубрики I21 в русскоязычной версии МКБ-10 не вызывает вопросов — I21 Острый ИМ [2, 3].

Иная ситуация с переводом названия рубрики I22. Термин «subsequent» с английского можно перевести как «более поздний», «последующий», «следующий». Однако в англоязычной МКБ-10 дается точное определение для рубрики I22 Subsequent MI: «ИМ любой локализации, развившийся в течение 4 нед (28 сут) от начала предшествующего инфаркта» [1]. Таким образом, рубрика I22 предназначена только для случаев ИМ, которым в отечественной клинической практике соответствует устойчивый термин «рецидивирующий ИМ», и поэтому наиболее подходящее для нее название — «I22 Рецидивирующий ИМ».

К сожалению, при переводе МКБ-10 на русский язык контекст рубрики I22 — срок возникновения ИМ до 28 сут от начала предшествующего — учтен не был, и она получила название «повторный ИМ», которое противоречит ее сути [2, 3].

В Методических рекомендациях Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок оформления медицинского свидетельства о смерти в случаях смерти от некоторых болезней кровообращения» (2013) была сделана попытка исправить сложившийся ошибочный стереотип в использовании рубрики I22: «Рубрика I22... предназначена для кодирования ИМ любой локализации, произошедшего в течение 4 нед (28 дней) от начала предыдущего инфаркта...» [16]. Однако, поскольку в этом документе продолжает использоваться неточный перевод рубрики I22 «повторный ИМ», который противоречит данной рекомендации, то сама рекомендация была воспринята многими врачами и специалистами по медицинской статистике как опечатка.

Международных принципов кодирования (рубрика I21 — для острого (первичного и повторного) и I22 — для рецидивирующего ИМ) придерживаются также ведущие отечественные патологоанатомы [17, 18].

В «Рекомендациях по кодированию некоторых заболеваний из класса IX «Болезни системы кровообращения (БСК)» МКБ-10» МЗ РФ (2011) имеется противоречие по данному вопросу: в тексте повторный ИМ отнесен к рубрике I22, тогда как в примерах — к рубрике I21 (что верно) [19]. Есть также методические работы, в которых повторный ИМ продолжает ошибочно относиться к рубрике I22 [20]. Это обуславливает противоречия в понимании данного вопроса врачами и специалистами по медицинской статистике.

Таким образом, формулировка «острый ИМ» используется в настоящее время в МКБ-10, клинических рекомендациях и литературе для объединения в одно понятие первичного и повторного ИМ (в противопоставление рецидивирующему ИМ и постинфарктному кардиосклерозу). Вынесение в клинической диагноз ИМ термина «острый», на наш взгляд, нецелесообразно, так как противоречит сути ИМ как острого заболевания, однако допустимо, если в данном медицинском учреждении к нему относят случаи и первичного, и повторного ИМ и кодируют их I21.

Необходимость вынесения терминов «первичный» и «повторный» в диагноз ИМ является дискуссионным вопросом по нескольким причинам.

Во-первых, с клинической точки зрения, они не несут существенной информационной нагрузки, так как не влияют на тактику ведения пациента с ИМ [14, 15]. Кроме того, вынесение в диагноз формулировки «постинфарктный кардиосклероз» с

указанием даты предыдущего ИМ дает вполне исчерпывающую информацию (а термин «повторный» ее всего лишь дублирует).

Во-вторых, при статистической обработке диагноза возможно ошибочное отнесение повторного ИМ к рубрике I22 по формальному признаку — на основании неточного перевода этой рубрики на русский язык («I22 Повторный ИМ») [2, 3]. Однако, если есть уверенность, что диагнозу повторного ИМ будет присвоен верный код (I21), то использование терминов «первичный» или «повторный» допустимо.

**Статистический учет рецидивирующего ИМ.** В случае рецидивирующего ИМ он выносится в диагноз с указанием даты и других известных его характеристик сразу после описания ИМ, на фоне которого развился. Важно, что для кодирования такого диагноза используется два кода — I21 и I22, и оба эти кода должны идти в статистическую разработку заболеваемости ИМ (каждый в свою рубрику).

Если такие случаи заканчиваются летально, то, согласно 5-й редакции Инструкции к МКБ-10 (2016), в качестве первоначальной причины смерти необходимо указывать острый ИМ (I21), а не рецидив ИМ (I22) [21]. Этот принцип в корне отличается от того, которого придерживалась Инструкция к МКБ-10 в редакции 2010 г. — в ней регламентировалось, что в таких случаях в качестве первоначальной причины смерти должен указываться рецидивирующий (I22), а не острый (I21) ИМ [22].

Таким образом, в случае фатального рецидивирующего ИМ в разработку смертности идет один код — I21, но в разработку заболеваемости — два, как и для нефатальных случаев, I21 и I22.

Выделение ВОЗ отдельной рубрики для рецидивирующего ИМ подчеркивает важность его статистического учета. Отсутствие самостоятельной рубрики для рецидивирующего ИМ в отечественной версии МКБ-10 может приводить к ошибкам кодирования диагноза ИМ и статистического учета заболеваемости ИМ и смертности от него.

**Термины «затяжной», «расширение зоны формирующегося ИМ» в диагнозе ИМ.** Обычное течение ИМ предполагает продолжительность острого приступа от десятков минут до нескольких часов, максимум до 1–2 сут. Однако у отдельных больных острый период заболевания может продлиться несколько дней; в течение этого периода продолжает расширяться зона некроза или возникают новые очаги в отдаленных отделах миокарда. В отечественной литературе условно выделяют «расширение зоны формирующегося ИМ» (увеличение размера очага некроза или появление нового очага в течение первых 72 ч от начала развития ИМ) и «затяжное течение» ИМ (формирование свежих очагов некроза после 48 ч) [8, 13]. На наш взгляд, нет противоречия в том, что под временной интервал между 48 и 72 ч попадают оба определения: в этом случае использование любого из указанных терминов будет корректно, целесообразно отразить в диагнозе сам факт менее благоприятного течения. Затяжное течение, распространение зоны некроза миокарда не влияют на выбор кода (I21).

Согласно традициям отечественной клинической школы, новые случаи клинических или патоморфологических признаков ИМ после 72 ч следует относить уже к рецидивирующему ИМ. Однако в настоящее время основным отличием рецидивирующего ИМ от затяжного течения или расширения зоны формирующегося ИМ следует считать в первую очередь не критерий времени, а наличие «светлого» промежутка — исчезновение болей, снижение или нормализацию биомаркеров некроза миокарда (БНМ) [8, 13].

**Термин «острый коронарный синдром».** Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) является синдромологическим и может выноситься только в предварительный диагноз. Сразу после получения результатов анализов на БНМ, позволяющих идентифицировать данный случай как ИМ или нестабильную стенокардию, должен быть сформулирован нозологический диагноз: «ИМ...» или «нестабильная стенокардия...». В этапном (в том числе переводном) и заключительном (в том числе посмертном) эпикризах предварительный диагноз — «ОКС» — использоваться не может [17].

**Отражение в диагнозе ИМ подъема сегмента ST, формирования зубца Q, впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса.** Длительное время ИМ делили на «крупноочаговый» и «мелкоочаговый». Основной недостаток такого подхода заключается в том, что обоснованно оценить размеры очага некроза миокарда можно только при патологоанатомическом исследовании. С целью использования более точной терминологии была введена классификация по глубине поражения миокарда: трансмуральный, интрамуральный, субэндокардиальный ИМ. Однако и она решает скорее патоморфологические, а не клинические задачи, поэтому в настоящее время используется клиническая классификация, более точно определяющая тактику ведения пациента: «ИМ (ОКС) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)»; «ИМ (ОКС) без подъема сегмента ST на ЭКГ» [14, 15, 23, 24].

На момент выписки пациента из стационара или на 28-е сутки от начала ИМ, или ранее, как только данные ЭКГ позволяют это сделать, должна использоваться классификация по наличию или отсутствию формирования зубца Q: «ИМ с формированием зубца Q на ЭКГ» (Q-ИМ); «ИМ без формирования зубца Q на ЭКГ» (не-Q-ИМ) [14, 15, 23, 24].

Наличие или отсутствие зубца Q может быть отражено в диагнозе только с использованием термина «ИМ», но не «ОКС». Эквивалентом подъема сегмента ST на ЭКГ является впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса. Диагноз в этом случае целесообразно формулировать как «ИМ (ОКС) с подъемом сегмента ST», а в последующем — «ИМ с формированием зубца Q». Это, конечно, условная формулировка, но она корректно отражает тактику ведения больного, в частности, использование реперфузионной терапии, и не противоречит общим принципам формулировки диагноза.

В МКБ-10, даже в ее обновленной англоязычной версии 2016 г., продолжает использоваться патологоанатомическая терминология ИМ («трансмуральный», «субэндокардиальный»), и лишь в проекте МКБ 11-го пересмотра (МКБ-11) ИМ классифицируется по наличию или отсутствию подъема сегмента ST [1, 25].

Однако уже в настоящее время существует англоязычная Инструкция к МКБ-10 для клинической медицины («International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification», «ICD-10-CM»)<sup>1</sup>, которая разъясняет вопросы соответствия современной клинической классификации ИМ и МКБ-10. К сожалению, она до настоящего времени не переведена на русский язык, поэтому цитируется в переводе авторов статьи: «подрубрики I21.0—I21.2 и код I21.3 используются для ИМ с подъемом сегмента ST. Код I21.4 ... используется для ИМ без подъема сегмента ST ...» [26].

Согласно логике данных положений, если диагноз формулируется как «ИМ с формированием зубца Q» (это логическое завершение ИМ с подъемом сегмента ST), то следует использовать коды I21.0—I21.3, а если как «ИМ без формирования зубца Q» (логическое завершение ИМ без подъема сегмента ST), то код I21.4.

В том же документе приведены принципы статистического учета ИМ для случаев перехода ИМ с подъемом сегмента ST в ИМ без подъема сегмента ST и наоборот: «Если ИМ без подъема сегмента ST переходит в ИМ с подъемом сегмента ST, то присваивается код ИМ с подъемом сегмента ST. Если же ИМ с подъемом сегмента ST в результате тромболитической терапии (ТЛТ) переходит в ИМ без подъема сегмента ST, тем не менее необходимо использовать код для ИМ с подъемом сегмента ST» [26]. Другими словами, в обоих случаях должен присваиваться код более тяжелого варианта ИМ — с подъемом сегмента ST (с формированием зубца Q).

Рассмотрим эти случаи подробнее. Если ИМ без подъема сегмента ST переходит в ИМ с подъемом сегмента ST (согласно клинической логике, этот переход должен осуществиться в течение первых часов от начала ОКС; не путать с рецидивом ИМ), то в клиническом диагнозе важно отразить подъем сегмента ST, а в заключительном клиническом диагнозе — наличие зубца Q, код присваивается I21.0—I21.3.

С более сложной ситуацией сталкивается врач, когда изначально был ОКС с подъемом сегмента ST, проводилась ТЛТ, в результате которой сформировался ИМ, но без подъема сегмента ST (если ИМ не сформировался совсем, то это «прерванный ИМ», его описание см. далее). Диагноз необходимо сформулировать так, чтобы он соответствовал требованиям МКБ-10 (т.е. кодам I21.0-I21.3), обосновывал проведение ТЛТ, но при этом отражал более благоприятный исход ИМ (снижение подъема сегмента ST и отсутствие формирования зубца Q), например, следующим образом: Основное заболевание: инфаркт миокарда без формирования зубца Q (исходно — ОКС с подъемом ST) передней стенки левого желудочка, дата. I21.0. Тромболитическая терапия ... (указать препарат, дозу, дату)...

**Летальные случаи ОКС, когда определение БНМ невозможно или неинформативно.** Такие ситуации нередко встречаются в клинической практике. Например, пациент умирает в первые минуты-часы ОКС, когда БНМ еще не поступили в кровь в достаточном для диагноза количестве; либо диагноз «ОКС» установили, а забор крови на БНМ выполнить не успели. Перед врачом встает вопрос: какое заболевание следует вынести в посмертный клинический диагноз? Формулировку «ОКС» (синдромологический диагноз) использовать нельзя, но и «ИМ» также нельзя, так как не получены диагностически значимые титры БНМ.

Ответ на этот вопрос дает Универсальное определение ИМ (2007) в описании третьего типа ИМ: в таких случаях следует диагностировать внезапную сердечную смерть (ВСС) [27, 28]. Согласно Информационно-методическому письму МЗ РФ «Использование МКБ-10 в практике отечественной медицины» (2002) все случаи ВСС, развившиеся у больного с ишемической болезнью сердца (ИБС), должны формулироваться как «Внезапная коронарная смерть» и кодироваться I24.8 («Другие формы острой ИБС») [29].

Не стоит путать «внезапную коронарную смерть» (I24.8) с «ВСС» (I46.1). Внезапная коронарная смерть — самостоятельная нозологическая единица из группы ИБС и частный случай ВСС.

<sup>1</sup> Не следует путать с общей Инструкцией к МКБ-10 [21, 22]. Это разные документы.

Таким образом, в летальных случаях ОКС, когда определение БНМ невозможно или неинформативно, диагноз в посмертном эпикризе целесообразно формулировать как «Внезапная коронарная смерть» I24.8.

При проведении патологоанатомического исследования в этих случаях могут быть обнаружены микроочаги некроза миокарда [30] и на основании этого сформулирован патологоанатомический диагноз: «ИМ» (I21). По нашему мнению, выставлять расхождение диагнозов в данной ситуации нецелесообразно, так как в этих диагнозах нет принципиального противоречия, и тактика клинициста по формулировке диагноза соответствует документам, регламентирующим этот вопрос [27–29].

**Донекротическая стадия ИМ.** Согласно современному пониманию патогенеза и патоморфологии ИМ, выделяют его ишемическую (донекротическую) стадию. В этот период пациенты умирают в большинстве случаев от фатальных аритмий. БНМ не имеют диагностически значимых титров до самого момента смерти [11, 12, 31, 32]. В таких случаях на основании перечисленных выше принципов клинический диагноз целесообразно формулировать как «Внезапная коронарная смерть» I24.8.

**Термин «прерванный ИМ».** Если реперфузионная терапия привела к обратному развитию ишемических изменений в миокарде, т.е. некроз не сформировался, то в таких случаях в англоязычной литературе используется термин «aborted MI» [33, 34]. Наиболее подходящим переводом на русский язык следует считать формулировку «прерванный ИМ». Этот термин не только допустимо, но и целесообразно выносить в диагноз в целях максимально точного отражения клинической ситуации. Ошибочной тактикой в таких случаях следует считать вынесение в диагноз «нестабильной стенокардии» (так как проведенная реперфузионная терапия не соответствует этому диагнозу), однако и диагноз «ИМ» в такой ситуации не оптимален (так как фактически некроз миокарда не сформировался).

Более того, в МКБ-10 выделена отдельная рубрика, соответствующая данной клинической ситуации, — «I24.0 Коронарный тромбоз, не приводящий к ИМ», — что свидетельствует о значимости статистического учета таких случаев для ВОЗ [1–3]. Существует два важных момента использования рубрики I24.0.

Во-первых, как следует из ее определения в МКБ-10, она не может быть использована для кодирования случаев «хронического коронарного тромбоза или продолжительностью более 28 дней» [1–3].

Во-вторых, в Инструкции к МКБ-10 (2010, 2016) оговаривается, что данная рубрика предназначена только для прижизненных диагнозов. Выносить «прерванный ИМ» (I24.0) в качестве первоначальной причины смерти, т.е. на первом месте в рубрике «Основное заболевание» в посмертном эпикризе, недопустимо. В случае летального исхода и при исключении других причин смерти диагноз целесообразно формулировать как «ИМ...» (или «острый ИМ...») I21 [21–22].

**ИМ как осложнение других тяжелых заболеваний.** В ряде случаев, достаточно редких, ИМ развивается вследствие не атеротромбоза, а других причин, не относящихся к ишемической болезни сердца (ИБС): спазм (без атеротромбоза) коронарных артерий (КА), тромбозомболии КА, аритмий, выраженной системной гипертензии или гипотонии, т.е. речь идет о втором типе ИМ по Универсальному определению ИМ [27, 28]. В этих случаях ИМ выносится в рубрику «Осложнения основного заболевания» [18]. В статистическую разработку заболеваемо-

сти ИМ (в рубрики I21, I22) такие случаи не идут, так как они не относятся к ИБС.

В случае летального исхода при исключении других причин смерти в посмертном диагнозе сохраняется та же последовательность, и в качестве первоначальной причины смерти регистрируется заболевание, приведшее к ИМ.

**Использование классификаций ИМ и шкал оценки прогноза при формулировке клинического диагноза ИМ.** Существует большое количество классификаций ИМ, отражать их все в диагнозе нецелесообразно, но при этом важно не пропустить необходимую, клинически значимую характеристику. Поэтому в настоящее время в клиническом диагнозе ИМ рекомендуется отразить следующие позиции:

1) собственно сам нозологический диагноз — «ИМ» (или «ОКС» на этапе предварительного диагноза). Поскольку ИМ — это острое, угрожающее жизни заболевание, то его целесообразно всегда выносить в рубрику «Основное заболевание». Если у пациента имеются заболевания, требующие большего объема медицинской помощи, ставшие причиной смерти, или лечение проводится в стационаре нетерапевтического профиля (например, хирургическом), то ИМ рекомендуется указать на втором, третьем и т.д. месте в рубрике «Основное комбинированное заболевание», но не переносить его в «Сопутствующие заболевания»;

2) вынесение термина «ИБС» в диагноз не является ошибкой, но не несет информационной нагрузки, так как ИМ — самостоятельная нозологическая единица (а не клинический вариант ИБС), а ИБС — это родовое (наднозологическое) понятие [17]. Если ИМ вынесен в качестве самостоятельного заболевания, то это автоматически подразумевает его отношение к группе ИБС и исключает его вторичный характер;

3) тип ИМ в зависимости от наличия подъема сегмента ST и последующего формирования зубца Q. Для острого (первичного и повторного) ИМ это условие обязательно (так как присвоение четвертого знака кодов рубрики I21 зависит от данной характеристики), а для рецидивирующего — если возможно (в рубрике I22 не учитывается эта характеристика, так как ее определение при рецидивирующем ИМ нередко затруднено);

4) локализацию ИМ относительно стенок сердца (для всех вариантов ИМ);

5) в развитии ИМ выделяют несколько периодов (стадий), причем международный подход к периодике ИМ отличается от традиционного отечественного [7–9, 23, 27, 28]. Поэтому в настоящее время широко распространилась тактика указывать дату ИМ вместо его периода. Противоречия принципам формулировки диагноза в таком подходе нет;

6) атеросклероз и атеротромбоз КА — это морфологический субстрат ИМ, поэтому выносятся в диагноз сразу после перечисления всех характеристик ИМ и только в случае их подтверждения визуализирующими методиками. При этом указываются метод исследования, его дата, степень и локализация стенозов или атеротромбоза КА [17, 18];

7) затем следует указать метод реперфузионной терапии (если он проводился) необходимыми характеристиками и датой выполнения;

8) отражение в диагнозе типа ИМ согласно Универсальному определению ИМ (2007) возможно [18, 27, 28], но на наш взгляд, не строго обязательно, так как вся совокупность информации при корректной формулировке диагноза позволяет в случае необходимости его определить;

9) в диагноз также рекомендуется вынести прогноз неблагоприятных событий — результат оценки по шкалам TIMP<sup>2</sup> и GRACE (для ОКС с подъемом сегмента ST), GRACE и CRUSADE (для ОКС без подъема сегмента ST) [36–38]. Особенно важно отразить в диагнозе оценку прогноза в случаях ОКС без подъема сегмента ST, так как прогноз определяет тактику ведения таких пациентов [15, 39]. Безусловно, наиболее правильно использовать официальные сайты этих шкал: <http://gracescore.org>, <http://www.crusadebleedingscore.org>, <http://www.timi.org> [36–38].

Следует отметить, что для шкалы GRACE разработано обновление (GRACE 2.0), и она предусматривает расчет не только смертности, но и совокупности «смертность и новый случай ИМ», а также несколько периодов их оценки [37]. Поэтому при регистрации индекса GRACE в диагнозе необходимо точно указать версию шкалы, какой параметр оценивался и для какого периода, единицу измерения (баллы или проценты), чтобы избежать разночтений;

10) осложнения ИМ выносятся в рубрику «Осложнения основного заболевания» в патогенетической последовательности. Единственное исключение: «смертельное осложнение целесообразно указывать в начале рубрики «Осложнения основного заболевания», нарушая их патогенетическую или временную последовательность» [17]. Для каждого осложнения приводятся необходимые характеристики, для острых — дата развития.

## Заключение

Практикующие врачи нередко сталкиваются с проблемами, связанными со слиянием отечественной и международной терминологии, большим количеством и постоянным обновлением классификаций ИМ, выходом противоречащих друг другу методических пособий и рекомендаций по формулировке диагноза и статистическому учету ИМ.

<sup>2</sup>Группой экспертов TIMI разработаны калькуляторы TIMI отдельно для нестабильной стенокардии / ИМ без подъема сегмента ST [35] и для ИМ с подъемом сегмента ST [36].

Кроме того, до настоящего времени в отечественной клинической практике используется перевод первоначальной версии МКБ-10 (1995) с допущенными в нем неточностями и отсутствием полного перевода определения рубрики I22 [2, 3]. С 1995 г. неоднократно обновлялись международная версия МКБ-10 и Инструкция к МКБ-10; кроме того, ВОЗ периодически публиковала сопутствующие методические документы, разъясняющие практические аспекты использования МКБ-10 и внесенных в нее изменений [1, 21, 22, 26]. Однако до настоящего времени отсутствует официальный перевод этих документов, а также не даны разъяснения по поводу неточностей, допущенных в русскоязычном варианте МКБ-10 (1995). Все это в совокупности может приводить к неточному статистическому учету заболеваемости ИМ и смертности от него.

В настоящее время на завершающем этапе находится подготовка МКБ-11. Начало введения ее в международную практику планируется в 2017 г., после чего она будет переведена на национальные языки. Проект МКБ-11 на английском языке доступен для широкого круга пользователей на сайте ВОЗ [25]. Необходимо отметить, что в проекте МКБ-11 сохраняются принципы разделения рубрик «Acute MI» и «Subsequent MI» и прежнее определение этих терминов. В результате переход на МКБ-11 не решит сложившуюся проблему возможного ошибочного использования в нашей стране рубрики «Subsequent MI» и отсутствия надлежащего статистического учета рецидивирующего ИМ.

Таким образом, в преддверии перехода на МКБ-11 представляется важным понимание медицинским сообществом необходимости полного соответствия статистического учета ИМ в РФ международным принципам (МКБ). Поэтому актуально выполнение корректного (не только с филологической, но и с клинической точки зрения) перевода МКБ-11 с привлечением ведущих отечественных специалистов — клиницистов и патологоанатомов. Кроме того, важно будет обеспечить своевременный перевод на русский язык обновлений МКБ-11, сопутствующей методической документации ВОЗ и доступность этих документов для клиницистов, патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике.

## Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Рязань**

*Кафедра госпитальной терапии*

Никулина Н.Н. - д.м.н., доцент кафедры.

Якушин С.С. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

## Information about the author:

**Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia**

*Department of Hospital Therapy*

Nikulina N.N. - MD.

E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

## Литература/REFERENCES

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Version 2016. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (5 January 2016).
2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Volume 1. Part 1. Geneva: WHO 1995;698 p. Russian (Международная статистическая классификация болезней и



- проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. Том 1. Часть 1. Женева: ВОЗ 1995;698 с).
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Volume 1. Part 2. Geneva: WHO 1995;633 p. Russian (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. Том 1. Часть 2. Женева: ВОЗ 1995;633 с).
  4. Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Samorodskaya I.V., Bolotova E.V., Ocheret T.S. Myocardial infarction: how accurate are official statistics? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(8):75–80. Russian (Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Болотова Е.В., Очерет Т.С. Инфаркт миокарда: насколько отражает проблему официальная статистика? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(8):75–80).
  5. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Furmenko G.I., Akinina S.A. High death rate of IHD in the Russian Federation: Problems of developing statistical data (by results of Russian multicenter epidemiological study on morbidity, mortality, diagnostics and treatment quality in acute forms of IHD, RESONANCE). *Heart* 2010;9(1):19–25. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Фурменко Г.И., Акинина С.А. Высокая смертность от ИБС в РФ: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС — РЕЗОНАНС). *Сердце* 2010;9(1):19–25).
  6. Pereverzeva K.G., Vorobev A.N., Nikulina N.N., Moseichuk K.A., Pravkina E.A., Yakushin S.S. Features of examination of patients with coronary heart disease in outpatient practice according to observation in a registry study. *Russian Medico-Biological Bulletin Named after Academician I.P. Pavlov* 2014;1:90–95. Russian (Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., Мосейчук К.А., Правкина Е.А., Якушин С.С. Особенности обследования пациентов с ИБС в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2014;1:90–95).
  7. Ruda M.Ja., Zysko A.P. Myocardial infarction. 2nd ed. Moscow: Medicina 1981;288 p. Russian (Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. 2-е издание. М.: Медицина 1981;288 с).
  8. Syrkin A.L. Myocardial infarction. 3rd ed. Moscow: MIA 2003;466 p. Russian (Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. 3-е издание. М.:МИА 2003;466 с).
  9. Ljusov V.A., Volov N.A., Gordeev I.G. Myocardial infarction. Moscow: Litterra 2010;240 p. Russian (Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Инфаркт миокарда. М.:Литтерра 2010;240 с).
  10. Chazov E.I., Aronov D.M., Nikolaeva L.F. Features of the course of myocardial infarction depending on age. *Clinical Medicine* 1967;45(11): 142–146. Russian (Чазов Е.И., Аронов Д.М., Николаева Л.Ф. Особенности течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. *Клиническая медицина* 1967;45(11):142–146).
  11. Antman E.M., Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology and clinical features. In: *Braunwald's heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier 2008;1207–1232.
  12. Kakturskij L.V. Clinical morphology of acute coronary syndrome. *Archives of Pathology* 2007;69(4):16–19. Russian (Кактурский Л.В. Клиническая морфология острого коронарного синдрома. *Архив патологии* 2007;69(4):16–19).
  13. Syrkin A.L. Prolonged and recurrent myocardial infarction. *Medical Newspaper* 2003;65. [http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2003g/65/article\\_2305.html](http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2003g/65/article_2305.html) (8 January 2016). Russian (Сыркин А.Л. Затяжной и рецидивирующий инфаркт миокарда. *Медицинская газета* 2003;65. [http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2003g/65/article\\_2305.html](http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2003g/65/article_2305.html) (8 января 2016)).
  14. Steg Ph.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Mario C.D., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., Hof A., Widimsky P., Zaher D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012;33(20):2569–2619.
  15. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016;37:267–315.
  16. Vajsman D.Sh., Leonov S.A. The order of registration of medical death certificates in cases of death from some diseases of blood circulation. *Methodical recommendations*. Moscow: CNIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation 2013;16 p. Russian (Вайсман Д.Ш., Леонов С.А. Порядок оформления медицинского свидетельства о смерти в случаях смерти от некоторых болезней кровообращения. *Методические рекомендации*. М.:ЦНИИОИЗ МЗ РФ 2013;16 с).
  17. Zajrat'janc O.V., Kakturskij L.V. Formulation and comparison of clinical and pathologoanatomic diagnoses. *Guide*. Moscow: MIA 2008;424 p. Russian (Зайрат'янц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагноза. *Справочник*. М.:МИА 2008;424 с).
  18. Frank G.A., Zajrat'janc O.V., Shpektor A.V. The formulation of pathoanatomical diagnosis in coronary artery disease (Class IX «Diseases of the circulatory system» ICD-10). *Clinical guidelines of Core Committee for the specialty «Pathological anatomy» of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian society of pathologists*. Moscow 2015; 34 p. [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2015-11/49580-klineskie\\_rekomendacii\\_po\\_formulirovke\\_patologoanatomicheskogo\\_diagnoza\\_pri\\_ibs.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2015-11/49580-klineskie_rekomendacii_po_formulirovke_patologoanatomicheskogo_diagnoza_pri_ibs.pdf) (11 January 2016) Russian (Франк Г.А., Зайрат'янц О.В., Шпектор А.В. Формулировка патологоанатомического диагноза при ИБС (Класс IX «Болезни системы кровообращения» МКБ-10). *Клинические рекомендации Профильной комиссии по специальности «Патологическая анатомия» МЗ РФ и Российского общества патологоанатомов*. М. 2015;34 с. [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2015-11/49580-klineskie\\_rekomendacii\\_po\\_formulirovke\\_patologoanatomicheskogo\\_diagnoza\\_pri\\_ibs.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2015-11/49580-klineskie_rekomendacii_po_formulirovke_patologoanatomicheskogo_diagnoza_pri_ibs.pdf) (11 января 2016)).
  19. Recommendations for coding certain diseases of class IX Diseases of the circulatory system ICD-10. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation 2011;23 p. <http://e.glavbukh.ru/documentprint.aspx?npmid=99&npid=902292595> (14 January 2016) Russian (Рекомендации по кодированию некоторых заболеваний из класса IX Болезни системы кровообращения МКБ-10. М.:МЗ РФ 2011;23 с). <http://e.glavbukh.ru/documentprint.aspx?npmid=99&npid=902292595> (14 января 2016).
  20. Gorohova S.G. Diagnosis in cardiovascular diseases (definition, classification). *A practical guide*. 3rd. ed. Moscow: GEOTAR-Media 2014;232 p. Russian (Горохова С.Г. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (формулировка, классификация). *Практическое руководство*. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014;232 с).
  21. *Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Instruction manual*. 5th ed. WHO 2016;252 p. [http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2\\_en\\_2016.pdf](http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2016.pdf) (12 January 2016).
  22. *Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Instruction manual*. WHO 2010;201 p.
  23. Ruda M.Ja., Averkov O.V., Golycyn S.P., Gracianskij N.A., Komarov A.L.,



## Рецензия на книгу Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова «Справочник по внутренним болезням»

R.G. Oganov, M.N. Mamedov «Handbook of Internal Diseases»

Развитие медицинской науки в последние десятилетия ознаменовалось значительными достижениями в области диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний, большинство из которых являются социально значимыми хроническими неинфекционными заболеваниями. Постоянный рост объема знаний помимо повышения эффективности диагностики и лечения больных с соматической патологией заставляет пересматривать отдельные положения, которыми привыкли руководствоваться врачи в клинической практике. По результатам крупных клинических исследований, в значительной степени меняются авторитетные мнения и рекомендации, которые еще недавно были общепризнанными. Следование принципам доказательной медицины способствует пересмотру точек зрения на отдельные устоявшиеся алгоритмы диагностики, ведения больных, а также эффективности тех или иных видов вмешательства. Систематизация накопленного клинического опыта, результатов в едином манускрипте может служить наглядным и информативным учебным пособием. В разные годы ведущие отечественные клиницисты публиковали руководства и учебники по соматическим заболеваниям, служившие впоследствии настольной книгой терапевтов.

Книга «Справочник по внутренним болезням» соавторов академика Р.Г. Оганова и профессора М.Н. Мамедова издана Фондом «Кардиопрогресс». Книга содержит 18 глав по таким направлениям, как пульмонология, кардиология, гастроэнтерология, нефрология, ревматология, эндокринология и гема-

тология. Справочник составлен по единому классическому принципу, освещены актуальные и наиболее часто встречающиеся соматические нозологии. Приводятся международное определение каждой нозологии, классификация по МКБ-10, эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, схемы и алгоритмы с включением всех видов лечения, профилактика и программа реабилитации. Одним из достоинств представленной книги является соблюдение конфликта интересов, так как упоминаются только международные названия лекарственных препаратов и медицинского оборудования. При составлении представленной работы авторы использовали основные положения последних международных и отечественных клинических рекомендаций. По мере обновления положений по классификации, диагностике и лечению соматических заболеваний авторы намерены переиздавать книгу с дополнениями.

Книга издана тиражом 1000 экз, ее общий объем составляет 592 страницы, иллюстрирована рисунками и таблицами, каждый раздел имеет библиографию более 30 отечественных и зарубежных источников.

Справочник по внутренним болезням будет полезным как для семейных врачей, специалистов терапевтического профиля, но и для клинических ординаторов и научных сотрудников. Книга также может применяться в учебном процессе медицинских образовательных учреждений.

*Профессор Б.А. Сидоренко*

# ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 9

- ▶▶ *Как улучшить результаты консервативного лечения при ОКС*
- ▶▶ *Оценка перфузии в определении уровня функциональной достаточности сердца*
- ▶▶ *Диуретическая терапия в кардиологической практике*
- ▶▶ *Новые возможности гиполипидемической терапии*
- ▶▶ *Клинические наблюдения*

## Можно ли улучшить результаты консервативного лечения пациентов с острым коронарным синдромом?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.69-74>

М.Г. ГЛЕЗЕР, Е.И. АСТАШКИН, А.Е. КИСЕЛЕВА

ГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Контактная информация: Глезер М.Г. E-mail: 287ast@mail.ru

## Is it Possible to Improve Results in the Conservative Treatment Strategy in Patients With Acute Coronary Syndrome?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.69-74>

M.G. GLEZER, E.I. ASTASHKIN, A.E. KISELEVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Glezer M.G. E-mail: 287ast@mail.ru

Почти 60% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST не подвергаются реваскуляризационным процедурам. В данном обзоре анализируются причины выбора консервативной тактики ведения пациентов с ОКС. Рассматриваются возможности улучшения исходов при использовании современных лекарственных препаратов. Особое внимание уделено препаратам, влияющим на энергетический обмен кардиомиоцитов в условиях ишемии и реперфузии, приводятся данные о влиянии L-карнитина на маркеры высокого риска и снижении частоты развития неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, консервативная тактика, антиагреганты, антикоагулянты, метаболические цитопротекторы, L-карнитин, триметазидин.

**Almost 60% of patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation are not subjected to revascularization procedures. This review analyzes the reasons for the choice of the conservative tactics of patients with ACS. The possibilities of improving outcomes by using modern medicines. Particular attention is given to drugs that affect energy metabolism in cardiomyocytes ischemia and reperfusion, provides data on the effect of L-carnitine on the high-risk markers, and decrease the incidence of adverse outcomes in patients with ACS.**

**Key words:** acute coronary syndrome; conservative treatment; antiplatelets; anticoagulants; metabolic cytoprotectors; L-carnitine; trimetazidine.

Современная парадигма лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) — скорейшее восстановление коронарного кровотока. Однако, как показывает международная и российская практика, многие из этих пациентов не получают реперфузионного лечения по объективным или субъективным причинам [1–4]. К объективным причинам выбора консервативной тактики ведения можно отнести случаи, когда польза от реваскуляризации весьма сомнительна или возможный риск превышает пользу данного типа лечения. К таким факторам могут быть отнесены случаи деменции, тяжелой хронической болезни почек или другой тяжелой сопутствующей патологии, далеко зашедшие стадии злокачественных новообразований при малой ожидаемой продолжительности жизни, высокий риск крупных кровотечений. Кроме того, это могут быть пациенты, у которых имеются технические сложности проведения чрескожного вмешательства, например, со стенозом ствола левой коронарной артерии или с выраженным кальцинозом коронарных артерий [5–8].

Следует отметить, что пациент может быть первоначально госпитализирован в стационар, который не имеет возможности проведения коронарографии. По данным московского регистра ОКС, в 2013 г. переведено из «неинвазивных стационаров» в «инвазивные» учреждения для вмешательства 4,5% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и 3,5% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [1]. Хотя в последние годы ситуация

в Москве изменилась, но по данным регистра РЕКОРД 3, частота переводов из «неинвазивных» в «инвазивные» центры в других регионах остается низкой и составляет 16% [2]. Частота применения консервативной тактики у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST достигает 60% [4].

Довольно частой причиной может быть отказ пациента или его родственников от проведения коронарографии и стентирования. Среди других субъективных причин называют недооценку тяжести состояния больных с ОКС без подъема сегмента ST врачами. Так, по данным Канадского регистра ОКС, врачи не направляли пациентов на коронарографию, так как в 68,4% случаев не считали, что эти пациенты относятся к группе высокого риска, хотя 59,1% этих пациентов имели высокий или промежуточный риск по шкале TIMI [9]. Мало врачей на практике используют рекомендованные шкалы оценки риска. Так, по данным ALKK study, 59% врачей никогда не используют шкалу TIMI и 47% врачей — шкалу GRACE (данные получены в 103 клиниках Германии, из которых 97% — «инвазивные» стационары и 67% — имеющие отделения острой коронарной патологии) [10]. Это служит доказательством того, что необходимо проводить работу по увеличению информированности об ОКС как среди населения, так и среди врачей.

Пациенты, которым проводится консервативная терапия, нуждаются в качественной медикаментозной поддержке не меньше, а может быть, даже больше, чем пациенты, подвергающиеся реперфузионным вмешательствам. Наиболее яркие примеры касаются использования новых дезагрегантов и антикоагулянтов. По данным исследования PLATO, использование тикагрелора по сравнению с клопидогрелом

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiia 2016; 9: 69–74

обеспечивает лучший прогноз у пациентов с ОКС, как получивших инвазивное лечение, так и при консервативной тактике в отношении снижения риска смерти по всем причинам (относительный риск — ОР 0,76, 95% доверительный интервал — ДИ 0,64–0,90), комбинированной точки (смерть, инфаркт миокарда — ИМ, инсульт: ОР 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93), риска развития ИМ (ОР 0,86, 95% ДИ 0,74–0,99) и смерти по сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,77, 95% ДИ 0,64–0,93) [4, 11].

Другим примером может быть выбор оптимального антикоагулянта для пациентов с ОКС и введение в практику назначения фондапаринукса вместо эноксапарина. По данным исследования OASIS 5 [12], в которое были включены 20 078 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, назначение фондапаринукса, даже если не превосходило эффективность эноксапарина, то снижало практически вдвое риск развития кровотечений и приводило к меньшей частоте смертельных исходов и сумме неблагоприятных исходов, таких как смерть + ИМ или смерть + ИМ и инсульт. Важно, что наибольшее снижение риска отмечено у пожилых, женщин, пациентов с почечной недостаточностью, т.е. категорий пациентов, которые чаще всего остаются на консервативной терапии. В исследовании OASIS 6 показано, что у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводилась консервативная терапия, фондапаринукс обеспечивал достоверно большее снижение смертности на 9-й день ( $p=0,04$ ), 30-й день ( $p=0,03$ ) и к 6-му месяцу наблюдения ( $p=0,03$ ) по сравнению с использованием нефракционированного гепарина [13, 14].

Современная тактика проведения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, несмотря на большие прямые затраты на лекарственные препараты, оказывается экономически выгодной с точки зрения суммарных затрат на лечение, что должны учитывать руководители органов здравоохранения [15–18].

Неменьший интерес представляют данные о целесообразности и возможности использования при лечении пациентов с ОКС препаратов, оказывающих влияние на метаболизм миокарда, в связи с тем, что при тяжелой ишемии в первую очередь происходит изменение энергетического обмена кардиомиоцитов, протекающего в митохондриях. Именно эти изменения в последующем приводят к гибели кардиомиоцитов и формированию сердечной недостаточности [19].

Накоплен большой объем информации о благоприятных эффектах цитопротектора триметазидина в коррекции метаболических нарушений при ишемии и реперфузии [20]. Относительно возможности применения триметазидина при ОКС очень важные данные были получены в исследовании EMIP-FR [21]. Часто это исследование трактуется как неудавшееся, в связи с тем, что добавление к стандартному лечению триметазидина (болюс 40 мг + 48 ч инфузия в дозе 60 мг/сут) в первые 24 ч ИМ (из них 66% поступивших в первые 6 ч) в общей группе пациентов ( $n=19\ 725$ ) не привело к снижению смертности (35 и 458 дней) по сравнению с таковой в группе плацебо. Однако у 44% пациентов, которым не проводился тромболитический, введение триметазидина обеспечивало меньшее нарушение локальной сократимости миокарда за счет уменьшения числа дискинетических сегментов миокарда по сравнению с группой получавших стандартную терапию без триметазидина (6,9 против 9,1;  $p=0,01$ ) и снижало смертность в течение 1 года наблюдения на 13% (13,3% против 15,1%;  $p=0,027$ ).

В качестве другого подхода к коррекции нарушений энергетического обмена при ишемическом/реперфузионном повреждении предлагается внутривенное введение L-карнитина.

Для оценки целесообразности применения L-карнитина при ОКС у пациентов, не подвергшихся инвазивной реперфузии, нами проведено проспективное двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с включением 58 пациентов старше 18 лет, подписавших информированное согласие. В исследование не включали пациентов с болями или изменениями на ЭКГ, возникшими в связи с повышением артериального давления — АД (более 180 и 100 мм рт.ст.), имеющих признаки кардиогенного шока, хронических заболеваний печени и почек с выраженными нарушениями функции (повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза от верхней границы нормы и снижение уровня клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), хронических интоксикаций (алкоголизм, наркомания).

Все пациенты получали общепринятую при ОКС терапию, включавшую тромболитическую по показаниям, двухкомпонентную дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел), антикоагулянтную терапию (гепарин или фондапаринукс), статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, нитраты. Частота назначения разных групп препаратов значимо не различалась в исследуемых группах.

Рандомизация на группы проводилась случайным образом с помощью таблицы простых чисел. Препарат L-карнитина (элькар для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) или плацебо вводили внутривенно капельно сразу после рандомизации пациента. Перед внутривенным введением содержимое ампулы растворяли в 100–200 мл 0,9% хлорида натрия. Препарат вводили в течение первых 3 суток по 2 г 2 раза в сутки, с 4-х по 15-е сутки (или до выписки, если она происходила раньше) по 2 г 1 раз в сутки. Таким образом, продолжительность наблюдения составляла 15 дней и более при более поздней выписке.

В качестве маркеров высокого риска неблагоприятных исходов оценивали продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсию интервала QT ( $\Delta$ QT), которую определяли как разницу между максимальной и минимальной длительностью интервала QT в каждом из 12 общепринятых отведений ЭКГ, которую регистрировали в день поступления и затем на 2, 3, 5, 7-е и 12–15-е сутки госпитализации. Дисперсию QT рассматривают как показатель электрической нестабильности миокарда. Установлено [22], что в группе L-карнитина по отношению к группе плацебо снижение  $\Delta$ QTc (в %) было значимо большее, начиная со 2-х суток лечения ( $p=0,008$ ), и межгрупповое различие выраженности  $\Delta$ QTc достигло максимального значения на 12–14-е сутки наблюдения и составило 27,6% ( $p<0,0001$ ). В группе леченных L-карнитином  $\Delta$ QTc снижалась с  $79,9 \pm 19,9$  до  $60,4 \pm 17,5$  мс ( $p<0,0001$ ) и составила к 12–14-му дню лечения  $41,1 \pm 7,6$  мс ( $p<0,0001$ ), в группе плацебо — соответственно с  $74,9 \pm 23,2$  до  $68,3 \pm 22,4$  мс ( $p=0,277$ ) и  $53,5 \pm 15,0$  мс ( $p=0,0003$ ). В группе пациентов, получавших L-карнитин, снижение  $\Delta$ QTc носило достоверный характер с первого дня заболевания и при нестабильной стенокардии, и при ИМ. Это наиболее уязвимый период для возникновения фатальных нарушений ритма сердца. В подгруппах пациентов с ИМ снижение  $\Delta$ QTc (в %) при лечении L-карнитином было значимо больше в сравнении с плацебо, начиная со вторых

суток лечения ( $p=0,049$ ) и до окончания наблюдения. В группе получавших плацебо при нестабильной стенокардии изменения не носили достоверного характера, а при ИМ — достоверность отмечена лишь к 7-м суткам заболевания.

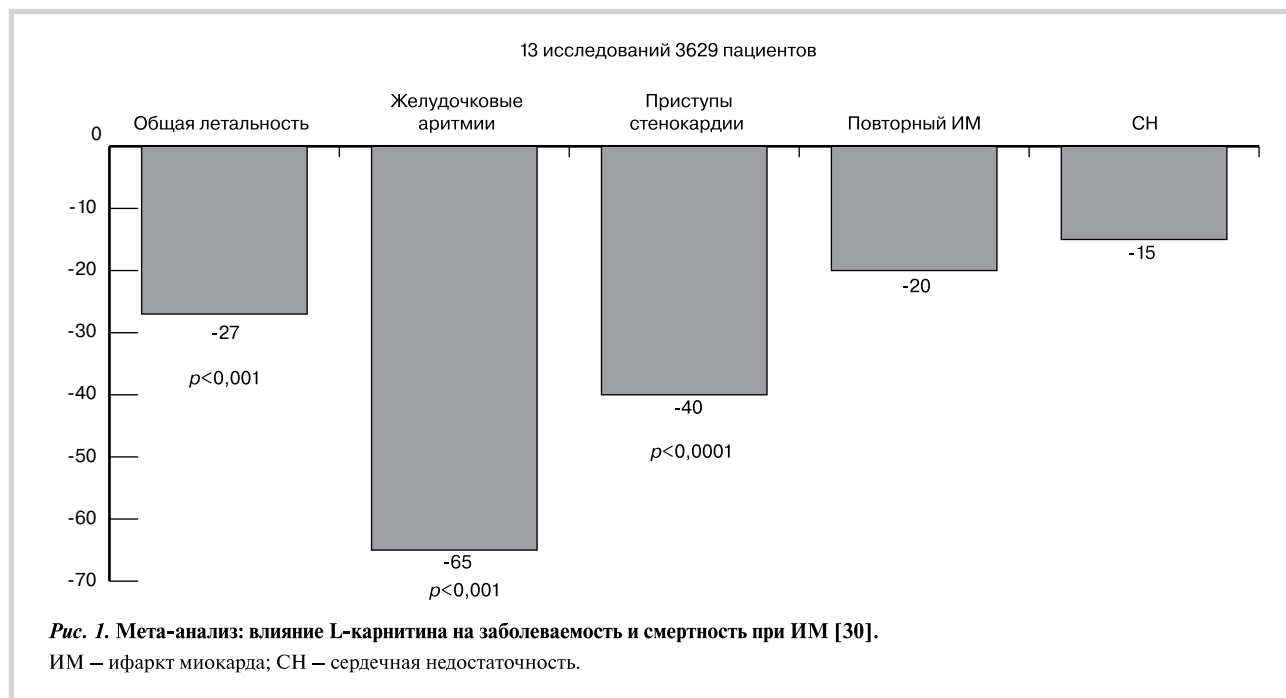
Снижение  $\Delta QTc$  при исходной величине  $\Delta QTc > 80$  мс было выражено в большей степени, чем у пациентов с  $\Delta QTc < 80$  мс. При этом в группе получавших L-карнитин выраженность снижения  $\Delta QTc$  практически не зависела от ее исходной величины и была статистически значимой у пациентов с большой и не очень большой исходной  $\Delta QTc$ .

В обеих группах больных отмечалось уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и  $QTc$  [23]. Однако в группе получавших плацебо уменьшение  $QTc$  не было достоверным (с  $439,1 \pm 36,9$  до  $422,9 \pm 27,7$  мс к 12–14-му дню заболевания). В группе пациентов, получавших L-карнитин, уменьшение было достоверным с первого дня заболевания и на 2-е сутки лечения составило 32,8 мс ( $p < 0,0001$ ). В группе L-карнитина снижение было достоверно большим на всех сроках наблюдения и к 12–14-му дню составило в группе L-карнитина  $9,3 \pm 7,3\%$ , в группе плацебо —  $2,0 \pm 8,2\%$  ( $p = 0,002$ ). Более выраженное уменьшение  $QTc$  происходило в группах пациентов, исходно имевших длительность  $QTc$  более 440 мс, в группе L-карнитина достоверное уменьшение наблюдалось с первого дня заболевания, в группе плацебо — лишь к 7-му дню заболевания. При исходном  $QTc$  менее 440 мс в группе L-карнитина достоверное уменьшение наблюдалось к 7-му дню заболевания, в группе плацебо изменений не было. У пациентов с ИМ достоверные изменения  $QTc$  при лечении L-карнитином наблюдались со 2-го дня заболевания, и выраженность снижения достоверно отличалась от динамики  $QTc$  в группе плацебо. При нестабильной стенокардии уменьшение  $QTc$  не носило достоверного характера. L-карнитин у пациентов с ОКС уменьшает выраженность изменений маркера высокого риска неблагоприятных исходов — скорректированного интервала QT.

Еще один важный аспект был рассмотрен в рамках проведенного нами исследования — влияние L-карнитина на раннее

постишемическое ремоделирование миокарда [24]. Лечение L-карнитином приводило к достоверному уменьшению конечного систолического и конечного диастолического объемов (КСО и КДО;  $p < 0,0001$ ), тем самым способствуя повышению сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца, в то время как введение плацебо приводило к менее выраженному уменьшению КСО, но к значительному увеличению КДО ( $p = 0,0004$ ). Наиболее выраженные изменения фракции выброса отмечены у пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, причем достоверное увеличение отмечено только у пациентов получавших L-карнитин ( $p = 0,00002$ ). Эти данные позволяют полагать, что введение L-карнитина уменьшает степень раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Методом тканевой доплерографии показано, что в группе пациентов, получавших L-карнитин, в отличие от плацебо, происходило улучшение параметров сократительной функции миокарда. Так, наблюдалось увеличение пиковой систолической скорости ( $S_m$ ) базального (с  $3,5 \pm 1,3$  до  $4,1 \pm 1,2$  м/с;  $p < 0,002$ ) и среднего (с  $2,7 \pm 1,2$  до  $3,2 \pm 1,2$  м/с;  $p < 0,004$ ) сегментов межжелудочковой перегородки. Увеличивалась  $S_m$  базального (с  $3,6 \pm 1,7$  до  $4,3 \pm 1,8$  м/с;  $p < 0,001$ ), среднего (с  $2,5 \pm 1,3$  до  $2,9 \pm 1,2$  м/с;  $p < 0,01$ ) и верхушечных (с  $1,7 \pm 0,9$  до  $2,0 \pm 0,8$  м/с;  $p < 0,01$ ) сегментов боковой стенки. Кроме того, увеличивалась  $S_m$  базальных (от  $3,1 \pm 1,4$  до  $3,6 \pm 1,2$  м/с;  $p < 0,006$ ) и средних (от  $2,6 \pm 1,1$  до  $2,7 \pm 0,4$  м/с) сегментов нижней стенки. В группе пациентов, получавших стандартную терапию и плацебо, достоверного увеличения  $S_m$  исследуемых сегментов миокарда ЛЖ не наблюдалось.

Следует отметить, что и в более ранних рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при использовании L-карнитина были показаны позитивные эффекты у пациентов с ИМ в отношении уменьшения размеров ИМ, оцененных по выходу в крови маркеров повреждения миокарда [25] или по изменению зубцов комплекса QRS на ЭКГ [25, 26]. В группах больных, леченных L-карнитином, меньшим было число эпизодов ишемии (17,6% против 36%;



отношение шансов — ОШ 0,49 при 95% ДИ от 0,98 до 0,24) [26]. В нескольких исследованиях показана меньшая степень изменений объемов сердца в позднем периоде ИМ [27], в том числе уменьшение почти в 2 раза числа случаев ремоделирования с увеличением размеров ЛЖ [26]. Показано также уменьшение частоты формирования сердечной недостаточности высоких классов (III/IV по классификации NYHA) [26]. Важно, что в ряде исследований было оценено влияние терапии L-карнитином на частоту развития осложнений, при этом было показано, что меньшей была частота комбинированной точки (смерть и повторные ИМ) [27], отмечено статистически значимое снижение ранней смертности после ИМ — на 5-е сутки острого периода снижение составило 39% (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,37 до 0,98;  $p=0,04$ ) [28]. Отчасти снижение смертности в ранние сроки ИМ (2-е сутки) может быть обусловлено снижением у большего числа пациентов частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций (IVa и IVb по Lown) при введении 5 г L-карнитина, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ( $p=0,028$ ) [29].

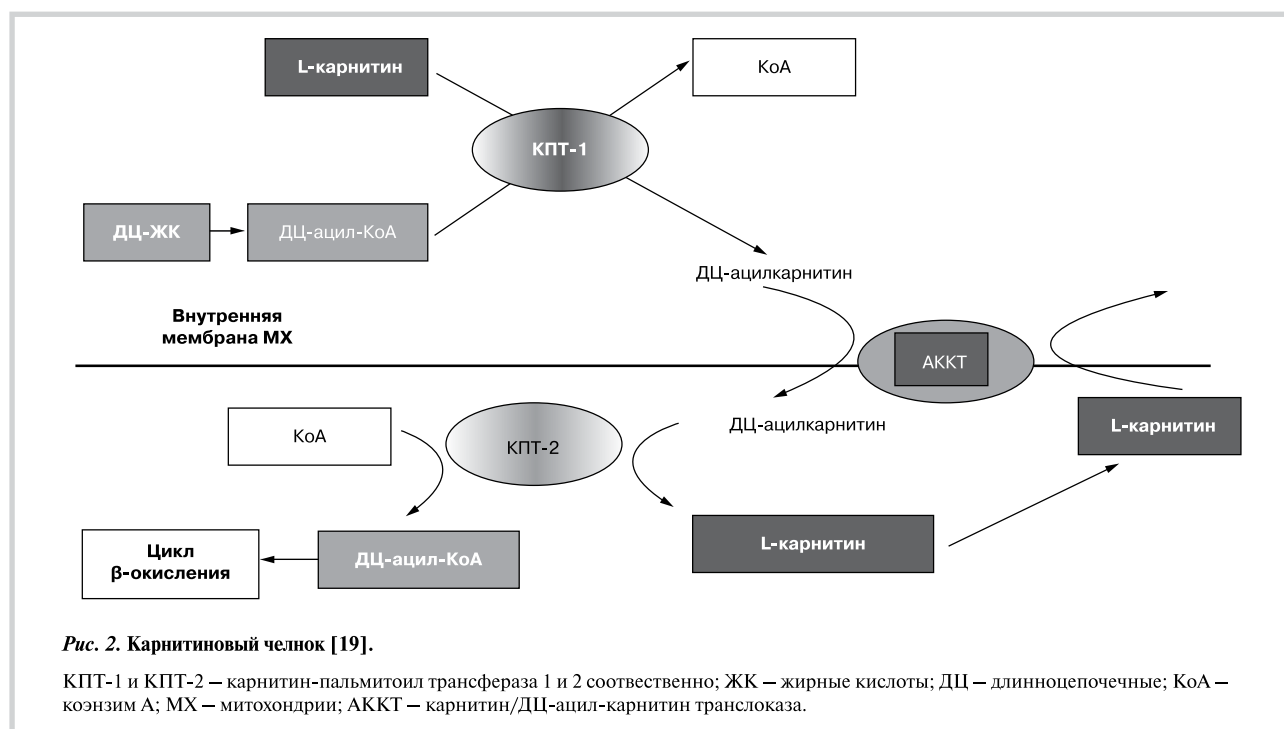
И наконец, мета-анализ 13 исследований (3629 больных), проведенных при ИМ, показал (рис. 1), что L-карнитин снижает на 27% ( $p<0,001$ ) общую смертность, частоту желудочковых нарушений ритма на 65% ( $p<0,0001$ ) и на 40% частоту приступов стенокардии ( $p<0,0001$ ) [30, 31]. При этом не выявлено существенных различий по выраженности положительного эффекта L-карнитина при приеме внутрь после ИМ в зависимости от применяемых суточных доз в диапазоне от 2 до 6 г [31, 32].

Объяснениями положительных эффектов служат данные о ключевой роли L-карнитина в поддержании синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [19, 33]. L-карнитин участвует в транспорте длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК), не растворимых в воде, через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс (система карнитинового челнока; рис. 2), т.е. под влиянием фермента карнитинпальмитоилтрансферазы-1

(КПТ-1) с ДЦ-ацил-КоА на L-карнитин переносится ДЦ-ацил и образуется эфир ДЦ-ацилкарнитин. Затем это соединение с помощью транслоказы карнитин/ДЦ-ацилкарнитин (АККТ) переносится через внутреннюю мембрану в митохондрии в обмен на L-карнитин из митохондрий. В митохондриях под влиянием фермента КПТ-2 ДЦ-ацил с карнитина переносится на КоА, и образовавшийся ДЦ-ацил-КоА подвергается многократному циклу  $\beta$ -окисления, в котором генерируется ацетил-КоА. Окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот (Кребса) сопровождается образованием восстановленного никотинамидадениннуклеотида (НАДН<sup>+</sup>) и восстановленного флавинадениндинуклеотида, которые отдают свои электроны в дыхательную цепь митохондрий, а выделяющаяся в результате транспорта электронов энергия используется для синтеза АТФ.

Помимо этого, в последние годы было установлено [33], что L-карнитин является прямым антиоксидантом, удаляющим образовавшиеся радикалы кислорода, а также подавляющим их генерацию ферментами в цитоплазме клеток и непосредственно в дыхательной цепи митохондрий, поскольку L-карнитин образует комплексы с ионами Fe<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup> в их активных центрах. Снижение уровня активных форм кислорода (АФК) под влиянием L-карнитина тормозит образование пероксинитрита — цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксид-анионов на радикалы NO. Таким образом, L-карнитин увеличивает биодоступность NO — универсального регулятора эндотелиальных клеток как периферических сосудов, так и коронарных артерий, тем самым снижая нагрузку на сердце при ИМ.

Данные о том, что карнитин уменьшает окислительный стресс, получены в различных исследованиях. В частности, в эксперименте на кардиомиоцитах крыс, где окислительный стресс был вызван добавлением пероксида водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). L-карнитин предупреждал поражение миокарда, вызванное окислительным стрессом, сохранял функцию митохондрий и частично предо-





твршал апоптоз кардиомиоцитов [34]. Эти данные подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях [35].

Таким образом, L-карнитин, снижая окислительный стресс, активирует антиапоптозные сигналы и снижает проапоптозные влияния. Соответственно можно ожидать уменьшения выраженности постинфарктного ремоделирования под влиянием L-карнитина. Действительно, многочисленные исследования свидетельствуют о позитивном влиянии L-карнитина на выраженность ишемического и реперфузионного повреждения сердца, что сопровождается уменьшением зоны некроза миокарда [36]. Это сочетается с улучшением функционального постишемического восстановления [37] и ограничивает постинфарктное ремоделирование сердца [38, 39].

#### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия**

Глезер М.Г. – д.м.н., проф. кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ.

Киселева А.Е. – аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО.

Асташкин Е.И. – д.биол.н., проф. кафедры патологии, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ.

E-mail: 287ast@mail.ru

Information about the author:

**Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia**

Glezer M.G. – MD, professor.

E-mail: 287ast@mail.ru

#### Литература/REFERENCES

- Érlikh A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsianskii N.A., Buziashvili IuI First Moscow «snapshot» register of acute coronary syndromes: characteristics of patients, management and outcomes during hospitalization. *Kardiologiya* 2013;53(12):4–13. Russian (Эрлик А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013;53(12):4–13.)
- Érlikh A.D., Gratsianskii N.A., on behalf of RECORD-3 participants. Registry of Acute Coronary Syndromes «RECORD-3». Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya* 2016;58(4):16–24. Russian (Эрлик А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3 Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки стационара. *Кардиология* 2016;4:16–25.)
- Mårtensson S., Gyrd-Hansen D., Prescott E. et al. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004052.
- James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATeT inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
- Russian recommendations. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation ECG segment. Ministry of Health, Moscow, 2014. Russian (Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. МЗ РФ. Москва; 2014).
- Russian recommendations Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation ECG Health Ministry, Moscow, 2016. Russian (Российские рекомендации Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы МЗ РФ. Москва; 2016).
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344–e426.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267–315.
- Lee C.H., Tan M., Yan A.T. et al. Canadian Acute Coronary Syndromes (ACS) Registry II Investigators. Use of cardiac catheterization for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients. *Arch Intern Med* 2008;168(3):291–296.
- Zeymer U., Schneider S., Zahn R., Andresen D. Reported underuse of risk scores in patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevations in clinical practice: results of a survey of the ALKK study group. *Clin Res Cardiol* 2014;103(1):83–84.
- Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35(31):2083–2093.
- Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. et al. OASIS 5 Investigators. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30(6):655–661.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of

- fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519–1530.
14. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:179–187.
  15. Ryadushkina E.A., Gerasimova K.V., Omel'yanovskii V.V. et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of antiplatelet therapy ticagrelor and clopidogrel for the prevention of cardiovascular events and death in patients with acute coronary syndrome *Medical Technology. Evaluation and selection* 2012;10(4): 35–45. Russian (Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Омеляновский В.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом с целью профилактики сосудистых явлений и смерти у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2012;10(4):35–45).
  16. Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomic analysis of dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary vascularization procedures *Pharmacoeconomics Theory and Practice* 2016;4(1):21–25. Russian (Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих лечение с применением процедуры чрескожной коронарной васкуляризации). *Фармакоэкономика теория и практика* 2016;4(1):21–25.)
  17. Ross Terres J.A., Lozano-Ortega G., Kendall R., Sculpher M.J. Cost-effectiveness of fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndrome in Canada (OASIS-5). *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:180.
  18. Sculpher M.J., Lozano-Ortega G., Sambrook J. et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J* 2009;157(5):845–852.
  19. Astashkin E.I., Glezer M.G. The role of L-Carnitine in energy metabolism of cardiomyocytes and treatment of diseases of the cardiovascular system. *Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2012;6(2):58–65. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012; 6(2):58–65).
  20. Astashkin E.I., Glezer M.G. Cardioprotection during heart damage caused by ischemia and reperfusion. *J Heart Fail* 2016;3. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Кардиопротекция при повреждениях сердца, вызываемых ишемией и реперфузией. *Журнал Сердечная недостаточность* 2016;3).
  21. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. *European Myocardial Infarction Project Free Radicals. Eur Heart J* 2000;21(18):1537–1546.
  22. Glezer M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. Effect of L-Carnitine on QT Dispersion in Patients With Acute Coronary Syndrome *Kardiologiya* 2015;55(3):4–9. Russian (Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2015;55(3):4–9).
  23. Glezer M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. Effect of L-carnitine on CHCC QTc and in patients with acute coronary syndrome. *Heart Journal* 2015;14(2/82):78–84. Russian (Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердце* 2015;14(2/82):78–84).
  24. Glezer M.G., Kiseleva A.E., Prokofieva E.B., Astashkin E.I. Effect of L-carnitine on the echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome. *Heart Failure Journal* 2015;16(4):234–224. Russian (Глезер М.Г., Киселева А.Е., Прокофьева Е.Б., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2015;16 (4):234–240).
  25. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1996;72:843:45–50.
  26. Chiariello M., Nrevetti G., Policicchio A. et al. L-Carnitine in acute myocardial infarction. A multicentre randomized trial. In: *Clinical aspects of human carnitine deficiency*. Ed. A. Borum. New York: Pergamon Press 1986; 242–243.
  27. Iliceto S., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Effect of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):380–387.
  28. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology* 2006;106(4):215–223.
  29. Martina B., Zuber M., Weiss P. et al. Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122(37):1352–1355.
  30. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2013;88(6):544–551.
  31. Dinicolantonio J.J., Niaz A.K., McCarty M.F. et al. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2014; 15(1):52–62.
  32. Shang R., Sun Z., Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:88.
  33. Astashkin E.I., Glezer M.G. Effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases. *Medical Council* 2016;10:94–100. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет* 2016;10:94–100).
  34. Mao C.Y., Lu H.B., Kong N. et al. Levocarnitine protects H9c2 rat cardiomyocytes from H2O2-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Int J Med Sci* 2014;11(11):1107–1115.
  35. Lee B.J., Lin J.S., Lin Y.C., Lin P.T. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2014;13:79.
  36. Ura K., Hironaka Y., Sakurai I. Effect of carnitine on size limitation of experimental myocardial infarct. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3:131–142.
  37. Liedtke A.J., Demaison L., Nellis S.H. Effects of L-propionyl-L-carnitine on mechanical recovery during reflow in intact hearts. *Am J Physiol* 1988;255:H169–H176.
  38. Micheletti R., Di Paola E., Schiavone A. et al. Propionyl-L-carnitine limits chronic ventricular dilatation after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol* 1993; 264:H1111–H1117.
  39. Beyersdorf F., Acar C., Buckberg G.D. et al. Studies on prolonged acute regional ischemia. V. Metabolic support of remote myocardium during left ventricular power failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:567–579.
  40. Lee B.J., Lin J.S., Lin Y.C., Lin P.T. Anti-inflammation effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition* 2015;31:475–479.

Поступила 20.06.16 (Received 20.06.16)

## Значение оценки перфузии в определении уровня функциональной достаточности миокарда

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.75-79>

<sup>1,2</sup>В.Е. МИЛЮКОВ, <sup>1,3</sup>Т.С. ЖАРИКОВА

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва; <sup>2</sup>Институт усовершенствования врачей МУНКЦ им. П.В. Мандрыка Министерства обороны РФ, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ НИИ морфологии человека, Москва

Контактная информация: Милюков В.Е. E-mail: [milyucov@mail.ru](mailto:milyucov@mail.ru)

Кровеносное русло миокарда представлено сетью артериальных и венозных сосудов, а также микроциркуляторным руслом, включающим артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы. Капилляры миокарда являются его обменным звеном, обеспечивающим перфузию миокарда питательными веществами, поэтому именно достаточность капиллярного кровообращения гарантирует достаточность обменных процессов в клетках сердечной мышцы. У врачей различных специальностей отсутствует единое мнение о методике оценки коронарного кровотока и кровоснабжения тканей сердца. Отсутствие универсальности и единства в единицах измерения, методик и классификации вносит противоречия как в определение подхода к тактике лечения, так и в оценку его результатов. В настоящее время необходимо выработать единый подход к оценке коронарной перфузии, позволяющий унифицировать критерии достаточности кровоснабжения сердца и активности обменных процессов в миокарде. Необходимо определить параметры изучения изменений кровеносного русла миокарда, которые бы тесно коррелировали с обменными процессами в мышечной ткани сердца.

Ключевые слова: миокард, перфузия, коронарные сосуды.

## The Importance of Perfusion Assessment in Determining of Functional Sufficiency of Myocardium

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.75-79>

<sup>1,2</sup>V.E. MILYUKOV, <sup>1,3</sup>T.S. ZHARIKOVA

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Mandryka Institution of Higher Professional Training, Medical Education and Research Medical Center, Defense department, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Contact information: Milyukov V.E. E-mail: [milyucov@mail.ru](mailto:milyucov@mail.ru)

Myocardial vascular bed is represented by a network of arterial and venous vessels as well as microcirculatory vessels including arterioles, precapillaries, capillaries, venules, and arteriolo-venular anastomoses. Myocardial capillaries are an exchange link providing perfusion of the myocardium with nutrients therefore sufficiency of the capillary circulation ensures the adequacy of metabolic processes in the cells of the heart muscle. There is no consensus among physicians of various specialties on the methodology of assessing coronary blood flow and blood supply to the myocardial tissue. The lack of universality and unity on measuring units, methods, and classification results in contradictions, both in defining approach to treatment strategy and to assessment of treatment effects. Currently, it is necessary to develop a common approach to assessment of coronary perfusion, which would allow to unify the criteria of sufficiency of blood supply to the heart and activity of metabolic processes in the myocardium. It is necessary to determine parameters of studying changes of myocardial vascular bed, closely related to metabolic processes in muscle tissue of the heart.

Key words: myocardium; perfusion; coronary vessels.

В настоящее время во всем мире сохраняются высокие заболеваемость, инвалидность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Это является основанием для разработки диагностических методик с целью раннего выявления признаков ССЗ и контроля эффективности проводимого лечения.

Достаточность артериального снабжения и венозного оттока от органа не гарантирует адекватности кровоснабжения всех его тканей. Например, при кардиальном синдроме Х крупные артериальные и венозные сосуды миокарда не имеют патологических изменений, но функция эндотелия микрососудов нарушена, что препятствует дилатации коронарных артерий (КА) в ответ на стрессовые факторы [2]. Именно дисфункция эндотелия коронарных артериол, как полагают, является пусковым фактором развития ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Система мелких сосудов, состоящая из артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул, а также артериоло-венулярных анастомозов, называется микроциркуляторным руслом. Этот функциональный комплекс кровеносных сосудов играет ключевую роль в кровенаполнении органов, однако обменным звеном тканей являются только капилляры. В каждом органе в зависимости от его функции существуют специфические особенности архитектоники, диаметров и плотности расположения сосудов микроциркуляторного русла [4–7].

Обмен веществ в капиллярах путем фильтрации и реабсорбции в основном зависит от гидростатического давления в капиллярах, которое в норме составляет 30–35 мм рт.ст. Фильтрация возрастает при гипертензии, дилатации резистивных сосудов во время мышечной деятельности, повышении венозного давления, увеличении объема крови [8].

Артериолы, диаметр которых составляет 50–100 мкм, способны регулировать приток крови к органам путем сокращения спирально направленных гладких мышечных клеток, которые иннервируются эфферентными нервными волокна-

© В.Е. Милюков, Т.С. Жарикова, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiia 2016; 9: 75–79

ми [9, 10]. В миокарде имеется густая сеть капилляров, плотность капиллярной сети в миокарде очень велика, но число перфузируемых капилляров широко варьирует в зависимости от функционального состояния органа [4, 5, 10, 11], где практически рядом с каждым кардиомиоцитом располагается капилляр. Протекание обменных процессов в капиллярах обеспечивают как небольшая толщина стенок капилляров (1–2 мкм), так и огромная площадь соприкосновения их стенок с тканями (более 6000 м<sup>2</sup> во всем организме), малая скорость кровотока (0,5 мм/с) [12].

Нарушение трансэндотелиального транспорта молекул в миокарде приводит к развитию ишемии сердечной мышцы за счет снижения интенсивности доставки субстратов окисления к кардиомиоцитам [13]. Поскольку обменные процессы в миокарде зависят от образования энергии в реакциях преимущественно аэробного гликолиза, внезапное нарушение коронарного кровотока (КК) приводит к нарушениям сократительной деятельности сердца [14–16].

Для оценки структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла миокарда используют ряд морфометрических показателей, таких как диаметр капилляров, их число (плотность на 1 мм<sup>2</sup> площади сердца), боковая обменная поверхность капиллярного русла, емкость капиллярного русла и протяженность сердечной ткани, приходящаяся на единицу обменной поверхности капилляра [17]. Как диаметр капилляра, так и плотность капиллярной сети миокарда прямо пропорциональны резерву КК [18].

В покое кровоток по коронарным сосудам достигает примерно 0,8–0,9 мл/г в мин, что составляет приблизительно 4% от общего сердечного выброса или около 250 мл/мин для сердца массой 300 г, а во время максимальной нагрузки на миокард КК может возрастать в 4–5 раз. Скорость КК зависит от многочисленных факторов, таких как давление в аорте, частота сердечных сокращений, а также от метаболических стимулов [19, 20]. Специфической чертой КК является высокая чувствительность к дефициту кислорода, что проявляется дилатацией коронарных сосудов для увеличения интенсивности кровоснабжения при повышенной нагрузке на сердечную мышцу [4, 8, 12].

Резерв КК точнее отражает функциональное состояние миокарда, чем морфогистологическое исследование [21]. Отечественные исследователи, например, Ю.А. Власов (1989), определяли объем КК как количество крови, проходящей по КА в единицу времени. По их данным, объем КК стремительно увеличивается с первого года жизни до 22 лет у мужчин и до 17 лет у женщин, затем стабилизируется у мужчин и снижается у женщин с 250 до 220 мл/мин к 70 годам. Величина КК на единицу массы сердца имеет наибольшие значения в течение первого года жизни, а в пожилом возрасте — наименьшие [22]. При этом под резервом КК понимают соотношение между обычным для человека уровнем КК и объемом, который может быть достигнут при максимальной коронарной вазодилатации [6]. Как правило, возрастание КК на 50% и более по сравнению с обычным в ответ на действие ацетилхолина и увеличение более чем в 2,5 раза резерва КК в ответ на аденозин считаются нормой [23–25]. Снижение резерва КК может быть следствием обструкции эпикардиальной КА или дисфункции коронарных микрососудов [21]. Существует также понятие резерва скорости КК, определяемого при стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) как отношение

диастолического пика скорости КК (см/с) к ее базовой величине в покое [26].

Для определения тактики рентгенохирургического вмешательства в клинической практике активно используют в дополнение к коронарографии, являющейся «золотым стандартом» диагностики состояния КА, внутрисосудистые методы исследования, такие как ультразвуковое исследование и измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), определяемого как отношение максимального (на высоте гиперемии) объемного КК дистальнее стеноза к максимально возможному объемному кровотоку в этой артерии без стеноза. N.H. Pijls и соавт. установили, что величина ФРК менее 0,75 ассоциировалась с индуцируемой неинвазивными стресс-тестами ишемией миокарда (чувствительность и специфичность метода составили 88 и 100% соответственно). Эти современные методы нерентгеновской диагностики предоставляют информацию о функциональной значимости стеноза сосуда, позволяют подобрать стент, проконтролировать его имплантацию у пациентов с гемодинамически значимым поражением, повысить эффективность эндоваскулярного лечения пациентов с ишемическим поражением миокарда. Измерение ФРК авторы производили с помощью специализированного коронарного проводника для внутрисосудистой манометрии по стандартной методике, при этом датчик давления размещали не менее чем на 2 см дистальнее устья, а для индукции максимальной гиперемии использовали интракоронарное введение папаверина. Максимальную гиперемию определяли через 20–30 с после введения [27–31].

У больных ИБС в миокарде имеются как функционирующие, так и спавшиеся капилляры, что позволяет рассматривать последние как резервное русло, способное обеспечить адекватное снабжение клеток сердечной мышцы кровью при возрастающей потребности [32–34].

Одним из методов, способных оценить уровень метаболизма в сердечной мышце в условиях клиники, является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), в основе которой лежит регистрация поступления фтордезоксиглюкозы в клетки миокарда, т.е. активности обменных процессов, и поступления соединений азота, кислорода или рубидия. Оценка интенсивности миокардиального кровотока позволяет прогнозировать результаты реваскуляризации данной области миокарда. Кроме того, для косвенной оценки жизнеспособности миокарда применяют перфузионную сцинтиграфию [35]. По данным В.И. Шумакова и соавт., у больных с множественным поражением венечных сосудов и стенозом ствола левой КА сцинтиграфия миокарда может стать малоинформативной из-за равномерного уменьшения интенсивности кровотока во всей сердечной мышце [36].

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии можно оценивать количественные показатели перфузии миокарда по 5-балльной шкале, показатели суммарного количества сегментов с нарушением перфузии, площадь перфузионного дефекта в покое и при нагрузке, процент перфузионного дефекта в покое и при нагрузке от общей площади миокарда [37, 38].

Оценить жизнеспособность и метаболизм сердечной мышцы в областях с нарушенной кинетикой возможно, помимо сцинтиграфии миокарда и ПЭТ, также при помощи ЭхоКГ с нитроглицериновой пробой, а также стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой или добутамином [39, 40].

А.И. Кузин и соавт. выработали классификацию вариантов перфузии миокарда (норма, диффузная неоднородность, очаговые нарушения) в покое и провели их клиническую оценку у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС по данным перфузионной скintiграфии миокарда [41].

Функциональное состояние тканей и органов можно оценить по соответствующему уровню перфузии, т.е. кровенаполнения их сосудов, кровотока. Врачи различных специальностей по-разному подходят к оценке КК, предлагая свои единицы измерения (в единицу времени, на объем ткани), методики и классификации. В настоящее время необходимо выработать единый подход к оценке коронарной перфузии,

что позволит унифицировать критерии достаточности кровоснабжения сердца. По всей видимости, наиболее практически удобным подходом будет определение отношения единицы объема кровотока в сердечной мышце на единицу измерения ткани (объем, площадь сечения, суммарный объем капиллярного русла в объеме ткани) или поиск зависимости уровня перфузии миокарда как интенсивности КК от обменных процессов, степень активности которых также можно градуировать. Это позволит по единым критериям оценивать объем КК и уровень морфофункциональной достаточности миокарда в клинической практике врачами различных специальностей и улучшит результаты лечения больных с заболеваниями сердца.

#### Сведения об авторах:

Милоков В.Е. – д.м.н., проф., проф. кафедры анатомии человека лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва; проф. кафедры военно-полевой хирургии Института усовершенствования врачей МУНКЦ им. П.В. Мандрыка Министерства обороны РФ, Москва.  
Жарикова Т.С. – ассистент кафедры анатомии человека лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва; мл.н.с. ФГБУ НИИ морфологии человека, Москва.

E-mail: milyucov@mail.ru

#### Information about the author:

**Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia**

Vladimir E. Milyukov – MD, professor.

E-mail: milyucov@mail.ru

#### Литература/REFERENCES

- Chazov E.I. Thiazide diuretics in the treatment of patients with arterial hypertension. *Sechenovskiy Gazette* 2010;2:8–13. Russian (Чазов Е.И. Тиазидные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией. *Сеченовский вестник* 2010;2:8–13).
- Drexler H., Zeiher A, Wollschläger H. et al. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation* 1989;80(3):466–474.
- Sodha N., Boodhwani M., Clements R. et al. Coronary Microvascular Dysfunction in the Setting of Chronic Ischemia is Independent of Arginase Activity. *Microvasc Res* 2008;75(2):238–246.
- Histology, Cytology and Embryology Textbook. Ed. by Afanasyev Y.I., Yurina N.A. M.: *Meditina* 2002;744 p. Russian (Гистология, цитология и эмбриология: Учебник. Под ред. Афанасьева Ю.И., Юриной Н.А. М.: Медицина 2002;744 с).
- Chernukh A.M., Alexandrov P.N., Alekseev O.V. *Microcirculation* M.: *Meditina* 1975;456 p. Russian (Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. *Микроциркуляция*. М.: Медицина 1975;456 с).
- Samici P., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl Med* 2007;356(8):830–840.
- Gayvoronskiy I.V. *Normal human anatomy*. SPb.: SpetsLit 2000. Russian (Гайворонский И.В. *Нормальная анатомия человека*. СПб.: Спецлит 2000).
- Human Physiology*. Ed. by R. Schmidt, G. Thews. M.: Mir 1996;2:641 p. Russian (Физиология человека. Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир 1996;2:641 с).
- Chazov E.I. *Manual of cardiology*. M.: *Meditina* 1982;1:672 p. Russian (Чазов Е.И. *Руководство по кардиологии*. М.: Медицина 1982;1:672 с.)
- Baroldi G., Scomazzoni G. *Coronary Circulation of the Normal and Pathologic Heart*. Washington, DC, Department of the Army 1975:47–58.
- Chilian W. *Coronary Microcirculation in Health and Disease*. *Circulation* 1997;95:522–528.
- Babskii E.B., Kositsky G.I. *Human physiology*. M.: *Meditina* 1998;393 p. Russian (Бабский Е.Б., Косицкий Г.И. *Физиология человека*. М.: Медицина 1998;393 с.).
- Zinchuk S.F. Morphometric characterization of the myocardium and microvasculature in patients with cardiac syndrome X and stenotic coronary atherosclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2001;1(Application):97–99. Russian (Зинчук С.Ф. Морфометрическая характеристика миокарда и микроциркуляторного русла у больных с кардиологическим синдромом X и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2001;1(Приложение):97–99).
- Telkova I.L., Teplyakov A.T. Clinical and pathophysiological aspects of the influence of chronic hypoxia/ischemia on myocardial energy metabolism. *Clinical medicine* 2004;3:4–11. Russian (Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. *Клиническая медицина* 2004;3:4–11).
- Litvitsky P.F. Pathogenic and adaptive changes in the heart during its regional ischemia and subsequent resumption of the coronary blood flow. *Pathophysiology and Experimental Therapy* 2002;2:5–12. Russian (Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. *Патофизиология и экспериментальная терапия* 2002;2:5–12).
- Litvitsky P.F., Sandrikov V.A., Demurov E.A. Adaptive and pathogenic effects of reperfusion and reoxygenation of myocardium. M.: *Meditina* 1994;319 p. Russian (Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А.

- Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина 1994;319 с.).
17. Perekhodov S.N., Sapin M.R., Milyukov V.E., Shafalinov V.A. Morphometry and mathematical analysis of changes hemomicrocirculatory bed: Study guide for physicians and researchers and graduate students anatomists, pathologists, surgeons and therapists. GIUV the Russian Defense Ministry 2010;18 p. Russian (Переходов С.Н., Сапин М.Р., Милуков В.Е., Шафалинов В.А. Морфометрия и математический анализ изменений гемомикроциркуляторного русла: Учебно-методическое пособие для врачей-исследователей и аспирантов анатомов, патоморфологов, хирургов и терапевтов. ГИУВ МО РФ 2010;18 с.).
  18. Kaul S., Jayaweera A. Myocardial Capillaries and Coronary Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(17):1399–1401.
  19. Panza J. Coronary atherosclerosis: extending to the microcirculation? *Eur Heart J* 2010;31(8):905–907.
  20. McDonald D. Blood flow in arteries. 2nd Ed. London: Arnold 1974;496 p.
  21. Kothawade K., Noel Bairey Merz C. Microvascular coronary dysfunction in women — pathophysiology, diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2011;36 (8):291–318.
  22. Vlasov Yu. The evolution of the coronary circulation during the life cycle of a healthy person. Collection «Blood supply, metabolism and function of organs at reconstructive operations» 1989:11–12. Russian (Власов Ю.А. Эволюция коронарного кровообращения на протяжении жизненного цикла здорового человека. Сборник «Кровоснабжение, метаболизм и функция органов при реконструктивных операциях» 1989:11–12).
  23. Hasdai D., Cannan C., Mathew V., Holmes D., Lerman A. Evaluation of patients with minimally obstructive coronary artery disease and angina. *Int J Cardiol* 1996;53(3):203–208.
  24. Gould K., Lipscomb K., Hamilton G. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33(1):87–94.
  25. Uren N., Melin J., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330(25):1782–1788.
  26. Abreu J., Lima J., Diogenes T. Coronary Flow Velocity Reserve during dobutamine stress echocardiography *Arq Bras Cardiol* 2014;102(2): 134–142.
  27. Movsesyants M.U., Ivanov V.A., Trunin I.V., Ivanov A.V., Bobkov Yu.A., Terekhin S.A., Maiskov V.V. The role of the fractional flow reserve in determining the tactics of endovascular interventions for stenting “false” bifurcation stenosis of the coronary arteries. *Bulletin of Russian Peoples Friendship University. Series: Meditsine* 2009;2:26–31. Russian (Мовсесянц М.Ю., Иванов В.А., Трунин И.В., Иванов А.В., Бобков Ю.А., Терехин С.А., Майсков В.В. Роль фракционного резерва кровотока в определении тактики рентгенохирургического вмешательства при стентировании «ложных» бифуркационных стенозов коронарных артерий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2009;2:26–31).
  28. Perutsky D.N., Kovalenko I.B., Konstantinov S.L., Makeeva T.I., Filatov M.V. Modern approaches to the assessment of multivessel coronary lesions in patients with chronic ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011;7(6):744–751. Russian (Перудский Д.Н., Коваленко И.Б., Константинов С.Л., Макеева Т.И., Филатов М.В. Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;7(6):744–751).
  29. Ivanov V.A., Belyakin S.A., Maiskov V.V., Permyakov S.V., Tsybmal E.V. Bazanov I.S., Zharikov S.B. The use of intravascular diagnostic methods in bifurcation coronary lesions. *International Journal of interventional cardiology* 2013;33:42–47. Russian (Иванов В.А., Белякин С.А., Майсков В.В., Пермяков С.В., Цымбал Е.В., Базанов И.С., Жариков С.Б. Применение внутрисосудистых методов диагностики при бифуркационных поражениях коронарного русла. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2013;33:42–47).
  30. Mironov V.M., Samko A.N., Merkulov E.V., Levitsky I.V., Shirokov R.O. The use of intravascular ultrasound and measurement of fractional flow reserve to determine the significance of coronary artery lesions. *International Journal of interventional cardiology* 2011;24:89–90. Russian (Миронов В.М., Самко А.Н., Меркулов Е.В., Левицкий И.В., Широков Р.О. Использование внутрисосудистого ультразвукового исследования и измерения фракционного резерва кровотока для определения значимости поражений коронарных артерий. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2011;24:89–90).
  31. Pijls N., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334:1703–1708.
  32. Sheremetyeva G.F., Ivanova A.G., Martynov A.A. et al. The ultrastructure of myocardial capillaries in chronic ischemic heart disease. *Cardiology* 1989;8:62–65. Russian (Шереметьева Г.Ф., Иванова А.Г., Мартынов А.А. и др. Ультраструктура капилляров миокарда при хронической ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1989;8: 62–65).
  33. Danilov N.M., Matchin Y.G., Chazova I.E. et al. The morphology of the coronary arteries in patients with coronary heart disease combined with arterial hypertension according intracoronary ultrasound. *Cardiology* 2001;41(6):4–7. Russian (Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. и др. Морфология коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования. *Кардиология* 2001;41(6):4–7).
  34. Michael C., Fishbein M., Robert J. et al. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996;94:2662–2666.
  35. Sergienko V.B., Ansheles A.A. Molecular image in the assessment of atherosclerosis and myocardial perfusion. *Heart Gazette* 2010;V (XVII) (2):76–82. Russian (Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда. *Кардиологический вестник* 2010;V (XVII)(2):76–82).
  36. Shumakov V.I., Kazakov E.N., Khubutia A.Sh. et al. Ischemic cardiomyopathy: the importance of myocardial viability assessment to determine the indications for coronary bypass or heart transplant. *Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;6:11–15. Russian (Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Хубутия А.Ш. и др. Ишемическая кардиомиопатия: значение оценки жизнеспособности миокарда для определения показаний к аортокоронарному шунтированию или трансплантации сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 1999;6:11–15).
  37. Alferov S.P., Svistov A.S., Nikitin A.E. et al. The relationship between indices of myocardial perfusion disorders, the flow dynamics of chronic heart failure and the development of paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome. *Arrhythmology Bulletin* 2009;55:34–37. Russian (Алфёров С.П., Свистов А.С., Никитин А.Э. и др. Взаимосвязь между показателями нарушения перфузии миокарда, динамикой течения хронической сердечной недостаточности и развитием пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом. *Вестник аритмологии* 2009;55:34–37).

38. Darnichenko A.V. Baseline assessment of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. Bulletin VSMU 2012;11(1):82–88. Russian (Дарниченко А.В. Оценка исходного состояния перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Вестник ВГМУ 2012;11(1):82–88).
39. Bokeria L.A., Rabotnikov V.S., Glyantsev S.P. et al. Essays on the history of coronary surgery. M.: Publisher NC MHS AN Bakuleva Medical Sciences 2002;244 p. Russian (Бокерия Л.А., Работников В.С., Глянцев С.П. и др. Очерки истории коронарной хирургии. М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002).
40. Buziashvili Y.I., Asymbekova E.W., Serov R.A. et al. Clinical and morphological features of reversible myocardial dysfunction of the left ventricle in patients with coronary heart disease. Annals of Surgery 1999;6:59–67. Russian (Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Серов Р.А. и др. Клинико-морфологические особенности обратимой дисфункции миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Анналы хирургии 1999;6:59–67).
41. Kuzin A.I., Camerer O.V., Gabbasova L.A., Druzhkov M.A. Options myocardial perfusion at rest and their clinical evaluation in patients with hypertension and coronary heart disease. Russian Journal of Cardiology 2004;2(46):16–19. Russian (Кузин А.И., Камерер О.В., Габбасова Л.А., Дружков М.А. Варианты перфузии миокарда в покое и их клиническая оценка у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал 2004;2(46):16–19).

Поступила 20.01.15 (Received 20.01.15)

Продолжение. Начало на стр. 54. Продолжение на стр. 96

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

**ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ! Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».**

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6 корпус 2, оф. 213; ИНН/КПП 7715491092/771501001 ОГРН 1127799005179; Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

**ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 октября 2016 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте ваши тезисы.**

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут. Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

**Последовательность действий для направления тезисов:**

Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населен-

ного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

Тезисы направить в электронном виде в формате Word на **tesisi.cardio@gmail.com**. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**.

**Регистрация**

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе в VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именной бейдж, сертификат и научных материалов конференции без оплаты.

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: **registraciya.cardio@gmail.com**

**Свидетельство с кредитными часами**

Всем зарегистрированным участникам конференции будут выданы свидетельства с 10 кредитными часами непрерывного медицинского образования (приказ Минздрава России от 11 ноября 2013 года № 837).

**Проживание**

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах ([www.booking.com/Грозный](http://www.booking.com/Грозный)).

**Адрес Оргкомитета:**

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261

**Мамедов Мехман Ниязевич, д.м.н., профессор**

Тел.: 8926 228 3309, 8 (499) 5536903

E-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru)

Минздрав Чеченская Республики, город Грозный, ул. Чехова, дом 4

**Сайдаев Хасан**, тел: 89298875842, эл почта: [khassan1@mail.ru](mailto:khassan1@mail.ru)

**Саралапов Асхаб**, тел: 8 928 7825021, эл почта: [zd-miac@mail.ru](mailto:zd-miac@mail.ru)

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 октября 2016 г на электронный адрес: [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com)**

## Выбор диуретической терапии в кардиологической практике

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.80-83>

Т.Е. МОРОЗОВА, И.Ю. ЮДИНА

ГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Морозова Т.Е. E-mail: [temorozova@gmail.com](mailto:temorozova@gmail.com)

Диуретические препараты — одна из самых часто назначаемых групп препаратов в кардиологической практике, в первую очередь у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В статье обсуждаются особенности тиазидных и петлевых диуретиков, вопросы выбора отдельных представителей данного класса препаратов. Особое внимание уделяется петлевому диуретику торасемиду, который не только оказывает антигипертензивный и диуретический эффекты, но и обладает дополнительными свойствами, такими как способность снижать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшать выраженность фиброза миокарда, отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмены, уровни мочевой кислоты и электролитов крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фармакотерапия, эффективность, безопасность, диуретики, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, торасемид.

## Selection of Diuretic Therapy in Cardiology Practice

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.80-83>

T.E. MOROZOVA, I.Y. YUDINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Morozova T.E. E-mail: [temorozova@gmail.com](mailto:temorozova@gmail.com)

Diuretic drugs — one of the most frequently prescribed groups of drugs in cardiology practice, primarily in patients with arterial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF). The article discusses the features of thiazide and loop diuretics, questions the selection of individual representatives of this class of drugs. Particular attention is paid to the loop diuretic torasemide, possessing, in addition to antihypertensive and diuretic effects, additional features such as the ability to reduce the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, reduce the severity of myocardial fibrosis, no negative influence on lipid and carbohydrate exchange, uric acid levels and blood electrolytes

Key words: arterial hypertension; chronic heart failure; pharmacotherapy; efficacy; safety; diuretics; thiazide diuretics; loop diuretics; torasemide.

На протяжении последних десятилетий диуретические лекарственные средства являются важными и порой незаменимыми при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, прежде всего при артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Европейские и Российские рекомендации по лечению АГ (версия 2013 г.) вновь подтверждают, что диуретики входят в число основных антигипертензивных классов препаратов и могут использоваться как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций [1]. При лечении ХСН диуретики также важны для больных с отечным синдромом [2].

Несмотря на неоспоримые преимущества диуретических средств, многие из них обладают негативными свойствами и дают неблагоприятные метаболические эффекты при длительном применении, что затрудняет проведение рациональной диуретической терапии. Это делает чрезвычайно актуальным и важным вопрос выбора наиболее оптимального диуретика в широкой клинической практике.

**Диуретические лекарственные средства в клинической практике.** Внедрение диуретиков в клиническую практику началось во второй половине 50-х годов прошлого столетия с создания хлоротиазида. В настоящее время диуретики представлены большим количеством препаратов, которые различаются между собой по физико-химическим свойствам, механизму действия, силе и продолжительности влияния на мочеобразование и прочим характеристикам.

Среди диуретиков наибольшее распространение в клинической практике имеют тиазидные диуретики: они составляют 75%, петлевые диуретики — 7,2%, калийсберегающие препараты — 6,8%. В таблице представлены тиазидные и петлевые диуретики, зарегистрированные в Российской Федерации.

**Таблица. Тиазидные и петлевые диуретические препараты, зарегистрированные в Российской Федерации**

Международное непатентованное название	Разовая доза, мг	Продолжительность действия, ч
<b>Тиазидные</b>		
гидрохлоротиазид	12,5—25	12—18
индапамид	2,5	24
индапамид ретард	1,5	24
хлорталидон	12,5—25	18—24
<b>Петлевые</b>		
торасемид	5—10	8—10
		2—3
фуросемид	20—40	(при сниженной функции почек — до 8)
этакриновая кислота	50—100	6—9

Общим для всех диуретических препаратов является то, что они, увеличивая диурез, уменьшают объем циркулирующей крови (ОЦК), соответственно, ее венозный возврат к сердцу и нагрузку на миокард, уменьшают застойные явления в легких.

© Т.Е. Морозова, И.Ю. Юдина, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologija 2016; 9: 80—83



Тиазидные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия, снижая реабсорбцию этих ионов в дистальных отделах канальцев и повышая диурез на 30–50% [3]. Основным достоинством тиазидных диуретиков является их выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция (АК) и  $\beta$ -адреноблокаторов. По данным Кокрановского мета-анализа 19 клинических исследований, применение тиазидных диуретиков в качестве стартовой терапии АГ достоверно снижает смертность (относительный риск — ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [4]. Более того, по данным последнего мета-анализа (2015 г.), тиазидные диуретики в качестве стартовой терапии при АГ оказались более эффективными в снижении риска развития ХСН и инсульта по сравнению с БРА [5].

Вместе с тем известны и недостатки длительного применения тиазидных диуретиков, в частности повышение риска развития новых случаев сахарного диабета (СД) [6]. Кроме того, их эффективность снижена при значительном нарушении функции почек. Тиазидные диуретики блокируют канальцевую реабсорбцию ионов натрия, проявляя свое терапевтическое действие, но только при условии сохраненной клубочковой фильтрации. Гипотензивный эффект тиазидов связан с компенсаторным снижением внутриклубочкового давления, развивающегося в ответ на подавление реабсорбции. Клинически это выражается некоторым увеличением уровня креатинина в крови. В условиях сниженной клубочковой фильтрации тиазидные диуретики неэффективны [7]. Учитывая высокую распространенность хронической болезни почек (ХБП) у больных с АГ и ХСН (до 20–60%), при выборе диуретического препарата необходимо обращать особое внимание на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Эффективность тиазидных диуретиков снижается при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поэтому у больных с ХБП IV стадии их назначение нецелесообразно [8].

С учетом высокой распространенности коморбидности у лиц с АГ, ХСН повышается важность выбора других диуретиков, в частности петлевых.

Петлевые диуретики представлены в основном тремя препаратами — торасемидом, фуросемидом и этакриновой кислотой. Первым из них в 1963 г. был синтезирован фуросемид, затем этакриновая кислота, получившие свое название по месту основного действия — на протяжении толстой части восходящего колена петли Генле. В конце 80-х годов прошлого века разработан, а в 90-е годы получил практическое применение торасемид.

Петлевые диуретики остаются самыми эффективными мочегонными препаратами. Они блокируют транспортный белок, обеспечивающий перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев восходящей части петли Генле, где реабсорбируется 20–30% всего профильтрованного натрия. Поэтому именно они оказывают более быстрое и мощное действие. Петлевые диуретики повышают экскрецию кальция и магния. Однократное применение вызывает повышение выведения мочевой кислоты, а регулярный прием снижает ее экскрецию. Препараты сохраняют активность при ХБП стадий IV–V и СКФ >5 мл/мин [3].

Наиболее широкое применение петлевые диуретики нашли при ХСН. При систолической ХСН диуретики назначаются

вне зависимости от функционального класса (ФК) всем пациентам с отечным синдромом обязательно в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9]. При АГ использование традиционных петлевых диуретиков может быть оправданным лишь при лечении больных с рефрактерной, или устойчивой к терапии АГ, число которых, по результатам ряда исследований, достигает 8% в популяции [10]. Как свидетельствуют исследования, у таких больных устойчивость к терапии отчасти может быть обусловлена отсутствием или недостаточным использованием диуретиков, а также часто в основе развития устойчивости к терапии лежит увеличение внутрисосудистого объема [11].

**Торасемид — механизм действия и фармакологические свойства.** В конце XX века в клинической практике появился новый петлевой диуретик — торасемид. Это препарат обладает также рядом особенностей, принципиально отличающих его от других петлевых диуретиков. Как петлевой диуретик он тормозит реабсорбцию ионов натрия (натрийуретический эффект) и воды в восходящей части петли Генле, что приводит к уменьшению ОЦК. Натрийуретический эффект торасемида обусловлен ингибированием системы котранспорта  $\text{Na}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ , что продемонстрировано в экспериментальном исследовании. В связи с этим торасемид дает более выраженный диуретический и натрийуретический эффект при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами фуросемида. Важно подчеркнуть, что благодаря высокой липофильности сохраняется высокая биодоступность торасемида при застойной ХСН, ХБП и циррозе печени [12, 13].

Помимо этого, важным отличием торасемида является его способность снижать активность РААС, что кардинально отличает его от всех других диуретиков, которые, наоборот, ее активируют [14]. Это свойство торасемида объясняется его антагонизмом по отношению к рецепторам ангиотензина II. Он также является длительно действующим петлевым диуретиком, что позволяет избежать компенсаторной активации РААС.

Из дополнительных свойств торасемида следует отметить, что препарат подавляет образование проколлагена II типа в миокарде у пациентов с АГ и сопутствующей ХСН, а это обеспечивает антифиброзное действие и тормозит ремоделирование миокарда [15], а также дополнительный вазодилатирующий эффект, обусловленный влиянием на натрий-кальциевый насос в клетках гладкой мускулатуры и уменьшением содержания ионов кальция в гладких мышечных клетках сосудистой стенки [16].

Оригинальный комплексный механизм действия торасемида и наличие дополнительных свойств позволяют использовать препарат не только у больных с ХСН, но и у разных категорий больных АГ — при объем-зависимой АГ, избыточной активации РААС, повышении общего периферического сопротивления на фоне вазоспазма.

Дополнительными преимуществами обладает пролонгированная форма торасемида, которая по сравнению с обычной формой обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества, тем самым снижая колебания концентрации препарата в крови. Лекарственное вещество высвобождается более длительно, благодаря этому диурез начинается примерно через 1 ч после приема препарата, достигая максимума через 3–6 ч; эффект длится от 8 до 10 ч [17, 18].

При лечении диуретиками всегда надо помнить, что их применение может приводить к гипокалиемии, способствующей развитию нарушений ритма и внезапной смерти. Торасемид

редко вызывает гипокалиемию. При его применении в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается только в первые несколько часов, однако суточная калийурия при этом практически не меняется, что соответствует эффекту плацебо. При применении в дозе 20 мг/сут частота развития гипокалиемии в 2 раза ниже, чем при назначении 25 мг/сут гидрохлоротиазида (11% против 25%) [19].

Торасемид с замедленным высвобождением при долгосрочном применении не вызывает изменений уровня калия крови, не оказывает заметного влияния на уровень кальция и магния, показатели гликемического и липидного профиля. Препарат замедленного высвобождения не взаимодействует с антикоагулянтами (варфарином, фенпрокумоном), сердечными гликозидами, органическими нитратами,  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, БРА, блокаторами кальциевых каналов и спиронолактоном. Следует отметить, что одновременное применение с диуретиками ингибиторов АПФ, особенно антагонистов минералокортикоидных рецепторов, предотвращает электролитные нарушения в большинстве случаев.

**Опыт клинического применения торасемида у больных АГ.** Большое число исследований, свидетельствующих об антигипертензивной эффективности торасемида, были проведены еще в 90-х годах XX века, и их результаты обобщены в мета-анализе, который свидетельствует об эффективности и безопасности торасемида в долгосрочной фармакотерапии у разных категорий больных АГ [20].

При АГ рекомендуется использовать пролонгированную форму торасемида в дозах 2,5–5 мг, которая эффективно контролирует АД, характеризуется медленным началом, большей длительностью действия по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения, не приводит к развитию императивных позывов к мочеиспусканию. При проведении комбинированной терапии рекомендуется сочетание с другими антигипертензивными препаратами, в первую очередь ингибиторами АПФ или БРА.

По степени снижения АД и уровню натрийуреза доза торасемида 2,5–5 мг сопоставима с дозами 25 мг хлорталидона и гидрохлоротиазида, а также 2,5 мг индапамида [21–23]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов, а при длительном применении у пациентов с АГ не вызывает негативных метаболических эффектов углеводного, липидного и пуринового обмена [17, 24]. Это делает возможным применение торасемида у пациентов с АГ и сопутствующими СД (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), гиперлипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови.

Как и для других петлевых диуретиков, для торасемида характерна ототоксичность, она наиболее часто развивается при применении высоких доз торасемида (более 200 мг/сут), которые у пациентов с АГ не используются.

**Опыт клинического применения торасемида у больных с ХСН.** При ХСН диуретики необходимы для контроля венозного возврата и давления наполнения желудочков. Диуретики уменьшают ОЦК, диастолическое давление в желудочках, снижают венозный возврат к сердцу, что приводит к улучшению клинического состояния больных. Однако высокое диастолическое АД у больных с ХСН связано не только с повышением ОЦК, но и с низкой податливостью желудочков.

Применение торасемида не только приводит к контролю венозного возврата к сердцу, но и улучшает механические

свойства миокарда, способствуя уменьшению содержания коллагена за счет антиальдостероновых эффектов. В экспериментальных и клинических исследованиях выявлено торможение фибрирования миокарда при применении торасемида. Биопсия миокарда из межжелудочковой перегородки у больных с ХСН II–IV ФК показала достоверное уменьшение экспрессии проколлагена I типа и коллагена I типа на фоне приема только торасемида, что сопровождалось угнетением карбоксиконцевой протеиназы проколлагена I типа — фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона. На фоне применения торасемида у больных с ХСН уменьшается объемная фракция коллагена в миокарде [16].

Считается, что антифибротический эффект торасемида имеет самостоятельное клиническое значение, что продемонстрировано в исследовании TORIC, в котором доказано превосходство торасемида у больных с ХСН над фуросемидом по влиянию на прогноз. Через 12 мес наблюдения в группе больных, получавших торасемид в дозе 10 мг/сут, по сравнению с больными, которых лечили фуросемидом в дозе 40 мг/сут и другими диуретиками, произошло достоверное снижение общей смертности на 51,5%, сердечно-сосудистой на 59,7% и внезапной смерти на 65,8%. Отмечалось более значительное снижение ФК ХСН на фоне терапии торасемидом. При этом на фоне терапии торасемидом гипокалиемия развивалась достоверно реже, чем на фоне приема фуросемида. Несмотря на сопоставимый диуретический эффект обоих препаратов, выявленную разницу между фуросемидом и торасемидом авторы исследования объяснили с позиций антифибротического эффекта торасемида [25].

Следует отметить, что диуретические и антифибротические свойства торасемида реализуются в разные сроки лечения и при использовании большой дозы (10 мг). Мочегонный эффект возникает сразу после приема начальной дозы, а для реализации второго эффекта требуется более длительное время, так как установлено, что обновление волокон коллагена происходит за 6–9 мес.

В нашей стране торасемид длительное время отсутствовал. На российском фармацевтическом рынке появился дженерик торасемида под торговым названием триграм (фармацевтический завод «Польфарма АО», Польша). Специальные фармакологические исследования показали, что триграм полностью эквивалентен препарату торем (компания «Roche»), применяемому в странах Европы.

В России торасемид (триграм) зарегистрирован в качестве диуретика для лечения больных с ХСН, АГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Результаты многоцентрового российского исследования подтвердили, что торасемид по сравнению с фуросемидом дает более выраженный клинический эффект с уменьшением одышки и отеков, не вызывает гипокалиемии, уменьшает содержание натрийуретического пептида, снижает активность альдостерона, уменьшает синтез коллагена, увеличивая его распад; отмечена хорошая переносимость препарата. Через 6 мес наблюдения в обеих группах больных отмечалось достоверное снижение ФК ХСН, однако помимо этого при использовании торасемида достоверно возросла фракция выброса и улучшилась диастолическая функция левого желудочка, снизился уровень натрийуретического гормона и альдостерона, чего не наблюдалось у пациентов, получавших фуросемид. Исходя из вышесказан-

ного, можно утверждать, что препарат торасемид не только обладает адекватной биоэквивалентностью, но и оказывает достаточно выраженный терапевтический эффект, что позволяет его использовать в широкой клинической практике как при АГ, так и при ХСН.

## Заключение

Таким образом, диуретики — класс препаратов, широко используемых в кардиологической практике, длительное применение которых может приводить к развитию неблаго-

приятных побочных реакций. Наряду с традиционными тиазидными диуретиками и петлевым диуретиком фуросемидом широкое распространение в последние годы получил петлевой диуретик пролонгированного действия торасемид (триграм). Его отличительными особенностями являются способность снижать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшать выраженность фиброза миокарда, отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмен, уровни мочевой кислоты и электролитов крови, что в итоге обеспечивает его хорошую переносимость, улучшение прогноза и качества жизни пациентов.

## Сведения об авторах:

**ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва**

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ИГПО*

Морозова Т.Е. – д.м.н., проф., зав. кафедрой

Юдина И.Ю. – к.м.н., доцент кафедры.

## Information about the author:

**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia**

Tatiana E. Morozova – MD, professor.

E-mail: temorozova@gmail.com

## Литература/REFERENCES

- 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281–1357.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
- Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Shilov E.M. et al. Rational pharmacotherapy in nephrology: Guideline for practitioners. М.: Litterra 2006. Russian (Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шиллов Е.М. и др. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2006).
- Wright J.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8(3):1CD001841.
- Xue H., Tang W.L. et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11(1):CD008170.
- Elliott W., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
- Fukuda M., Kimura G. Pathophysiology of antihypertensive therapy with diuretics. *Hypertens Res* 2006;29:645–653.
- Moiseyev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. National guidelines RKS, NONR, RAE, RMOAG, Noah, RNMOT. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardiovascular nephroprotektia strategy. *Russian Journal of Cardiology* 2014;8(112):7–37. Russian (Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации РКО, НОНР, РАЭ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал 2014; 8(112): 7–37).
- Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National guidelines SHF, RKS and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Heart Failure* 2013;14(7):379–472. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. др. Национальные рекомендации ОСЧН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013;14(7):379–472).
- De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2011;57:898–902.
- Taler S.J., Textor S.C., Augustine J.E. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982–988.
- Friedel H., Buckley M. M.-T. Torasemide: A review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1991;41:81–103.
- Masereel B., Ferrari P., Ferrandi M. et al. Na<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. *Eur J Pharmacol* 1992;219(3):385–394.
- Uchida T., Yananaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991;205:145–150.
- Tamargo J., Seruga J., Rulloupp L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Exp Opin Pharmacother* 2014;15(5):605–621.
- Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):2028–2035.
- Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1995;49:121–142.
- Brater D.C. Torasemide. In: F. Messerli (ed.). *Cardiovascular drug therapy*. 2th edition. Philadelphia 1996:402–41.
- Brater D.C. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Safety* 1996;14:104–120.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: b1665.
- Baumgart P., Walger P., von Eiff M., Achhammer I. Long term-efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Ed. by F. M. Eichelbaum et al. Vol. 8;1. Stuttgart — New York 1990:169–118.
- Luft F.C. Torasemide in treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 3):S32–S39.
- Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P. et al. Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988;38:190–193.
- Coca A. Long term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. *AJH* 2001;14(4):116A
- Cosin J., Diez J.; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507–513.

Поступила 05.06.16 (Received 05.06.16)

## Пропропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) — новые возможности гиполипидемической терапии

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.84-91>

К.С. АСТРАКОВА, Ю.И. РАГИНО, Е.В. ШАХТШНЕЙДЕР, М.И. ВОЕВОДА

ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

Контактная информация: Рагино Ю.И. E-mail: [ragino@mail.ru](mailto:ragino@mail.ru)

В обзоре литературы освещены вопросы открытия белка — пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), его современной терминологии, результатов его биохимических, молекулярных и генетических исследований, регуляции метаболизма, функций, а также результатов клинических исследований содержания PCSK9 в крови при нарушениях липидного обмена и клинико-фармакологических исследований моноклональных антител к этому белку для коррекции липидного обмена, представляющих значительный интерес для кардиологии и липидологии.

Ключевые слова: пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), липидснижающая терапия, ишемическая болезнь сердца, моноклональные антитела.

## Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type 9 (PCSK9) — New Opportunities of Lipid-Lowering Therapy

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.84-91>

K.S. ASTRAKOVA, Yu.I. RAGINO, E.V. SHAKHTSHNEIDER, M.I. VOEVODA

Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Contact information: Ragino Yu.I. E-mail: [ragino@mail.ru](mailto:ragino@mail.ru)

In the literature review covered issues opening protein-protein convertase, subtilisin/kexin-type9 (PCSK9), its modern terminology, the results of its biochemical, molecular and genetic studies, metabolic regulation, functions and clinical findings in the blood content of PCSK9 in lipid disorders and clinical pharmacological studies of monoclonal antibodies to this protein for the correction of lipid metabolism of major interest for cardiology and lipidology.

Key words: proprotein convertase; subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9); lipid-lowering therapy; coronary heart disease; monoclonal antibodies.

Гиперхолестеринемия (ГХС) и повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови независимо ассоциируются с ишемической болезнью сердца (ИБС), являющейся основной причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Хорошо известно, что эта связь является положительной — высокие уровни ХС ЛНП в крови напрямую связаны с частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. ХС ЛНП играет важную роль в патогенезе ССЗ. Экспериментальные исследования показали клиническую эффективность снижения концентраций ХС ЛНП в крови для прогноза ССЗ [4].

Актуальность роли пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) в отношении метаболизма ХС была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Первым было открытие М. Abifadel и соавт. (2003) того, что гетерозиготные формы специфических миссенс-мутаций PCSK9 вызывают аутосомно-доминантную ГХС [5]. Затем К.Н. Maxwell и соавт. (2005) обнаружили, что избыточная экспрессия PCSK9 у линии мышей с клетками гепатомы человека приводила к снижению содержания рецепторов к ЛНП. Избыток PCSK9 не влиял на синтез рецепторов к ЛНП, но вызывал резкое увеличение деградации зрелых рецепторов к ЛНП и предшественника рецептора к ЛНП [6]. Наконец, в 2008 г. R.J. Schmidt и соавт. показали, что рекомбинантный PCSK9 человека, введенный внутривенно мышам или экспрессированный в печени

мышей, снижает уровень рецепторов к ЛНП в нескольких внепеченочных тканях, в том числе в легких, жировой ткани и почках, с более резким снижением в печени [7].

HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) утвердил обозначение данного гена: proprotein convertase, subtilisin/kexin-type, 9 (PCSK9) или пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа. Кроме того, для обозначения гена PCSK9 или его продуктов используют следующие названия: FH3, HCHOLA3, autosomal dominant 3, NARC1, NARC-1, neural apoptosis regulated convertase 1, PCSK9\_HUMAN, Proprotein convertase PC9, Subtilisin/kexin-like protease PC9.

Ген PCSK9 находится на коротком (p) плече 1-й хромосомы в положении 32,3 (1p32.3), от пары оснований 55505148 до пары оснований 55530525. М. Abifadel и соавт. в 2003 г. установили, что ген PCSK9 состоит из 12 экзонов, а комплементарная ДНК PCSK9 включает 3617 пар оснований и кодирует белок из 692 аминокислот, известный как NARC1 [5]. ProPCSK9 представляет собой белок  $\approx 72$  кДа, в то время как зрелая форма PCSK9 имеет массу  $\approx 62$  кДа [8].

PCSK9 секретируется печенью, тонкой кишкой, почками и его концентрация зависит от его синтеза и клиренса [5]. Экспрессия PCSK9 модулируется многими факторами транскрипции. Самым важным и доминирующим транскриптиватором PCSK9 является стерол-регулирующий элемент-связывающий белок 2 (Sterol Response Element Binding Protein 2, SREBP-2). Снижение уровня ХС активирует ядерную транслокацию SREBP-2, что в свою очередь активирует как PCSK9, так и рецепторы к ЛНП [9]. Ядерный фактор гепатоцитов-1 $\alpha$  (HNF-1) — еще один важный транскриптиватор PCSK9 [10]. Таким обра-

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologija 2016; 9: 84—91

зом, уровень печеночных рецепторов к ЛНП, которые являются мембранными гликопротеинами, удаляющими богатые ХС частицы ЛНП из крови, контролируется на уровне транскрипции посредством SREBP-2 и на посттранскрипционном уровне — посредством PCSK9 [11, 12].

Наиболее известная функция PCSK9 направлена на деградацию рецепторов к ЛНП [13, 14], поэтому PCSK9 играет важнейшую роль в регуляции уровня в крови атерогенных частиц ЛНП [15].

Частицы ЛНП содержат сложные эфиры ХС, одну молекулу аполипопротеина В-100 (апоВ-100) [16]. В организме здорового человека приблизительно 70% частиц ЛНП удаляются из кровотока путем поглощения печенью, более чем 90% из которого опосредовано трансмембранным рецептором к ЛНП [17]. Каждый рецептор к ЛНП связывает одну частицу ЛНП, затем происходит интернализация и эндоцитоз комплекса ЛНП—рецептор к ЛНП. Комплекс доставляется в эндосому. Липопротеины деградируют в лизосоме, где сложные эфиры ХС гидролизуются с образованием ХС и свободных жирных кислот. Свободный ХС запасается в клетке и используется для различной клеточной активности. В гепатоцитах это, прежде всего, производство желчных кислот и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Кроме того, апоВ-100 разлагается до свободных аминокислот [18]. Последующее снижение рН приводит к тому, что свободные рецепторы к ЛНП возвращаются к поверхности клетки для повторного использования, связывания частиц ЛНП [19].

В каждом цикле только очень маленький процент молекул рецепторов к ЛНП деградирует [20]. Каждый цикл занимает около 12 мин, и, так как рецептор к ЛНП функционирует около 30 ч, то каждый рецептор к ЛНП может использоваться около 150 раз [21]. Циркулирующие молекулы PCSK9 связываются с внеклеточным доменом EGF-A рецептора к ЛНП и предотвращают рециркуляцию рецептора на клеточной поверхности [6]. В результате незначительное снижение активности рецепторов к ЛНП может привести к увеличению уровня ХС ЛНП в крови [15].

По данным А. Grefhorst и соавт. (2008), процесс выведения введенного мышам человеческого PCSK9 осуществляется в две фазы: быстрая первая фаза зависит от функциональной активности рецептора к ЛНП и длится 5—15 мин, вторая фаза не зависит от функционирования рецептора к ЛНП [22].

Было установлено, что нормальный диапазон уровня PCSK9 у человека в крови составляет от 50 до 600 нг/мл [23]. Есть незначительные различия в уровнях PCSK9 в крови у мужчин (608 нг/мл) и женщин (646 нг/мл) [24]. Более сложная картина наблюдается у детей и подростков. По данным А. Vaass и соавт. (2009), уровни PCSK9 в крови выше у 9-летних мальчиков, чем у 13- и 16-летних подростков мужского пола. Отмечено, что одновременно снижается концентрация ХС ЛНП в период полового созревания у мужчин. В противоположность этому концентрация PCSK9 в крови увеличивается у девочек в возрасте от 9 до 13—16 лет. Показано также, что в период полового созревания у девочек по сравнению с мальчиками наблюдаются более высокие концентрации ХС ЛНП [25]. Характеристику и уровень в крови гормонов, поддерживающих эту концентрацию циркулирующего PCSK9 в пубертатном периоде развития, еще предстоит определить в дальнейших исследованиях.

Концентрация PCSK9 также зависит от приема пищи. L. Persson и соавт. (2010) выяснили, что у здоровых добровольцев концентрация PCSK9 в крови снижается на 20—35 %

после 18-часового голодания. Еще большее снижение концентрации PCSK9 наблюдалось с продолжением периода голодания — уровень циркулирующего PCSK9 уменьшился на 66% после 66 ч голодания. Кроме того, динамика концентрации PCSK9 в крови имеет свой суточный ритм с низким уровнем этого фермента в крови между 15.00 и 21.00 и ночным пиком его концентрации в 04:30. Амплитуда изменений не превышает  $\pm 15\%$  от среднего уровня PCSK9 в крови [26]. Тем не менее, по мнению J.D. Browning и соавт., индивидуальные уровни PCSK9 в крови не позволяют прогнозировать скорость синтеза ХС [27].

В большой когорте Dallas Heart Study концентрации PCSK9 в крови варьировались в очень широком диапазоне ( $\approx 100$  раз). Распределение уровней PCSK9 было непараметрическое со сдвигом вправо за счет небольшой группы пациентов с очень высокими его значениями [28]. Предположили, что у этих пациентов имелись некоторые мутации, приводящие к усилению функции PCSK9. Однако пациенты с мутациями, обуславливающими усиление функции PCSK9, не обязательно должны иметь более высокие уровни циркулирующего PCSK9. Пациенты с аутосомно-доминантной ГХС из-за мутации усиления функции D374Y гена *PCSK9* имеют более низкие уровни PCSK9, чем здоровые лица или пациенты с другими молекулярными причинами аутосомно-доминантной ГХС [29]. Это объясняется повышенным клиренсом циркулирующего PCSK9 у носителей мутации D374Y из-за его повышенного сродства к рецепторам к ЛНП [30]. В зависимости от того, как каждая мутация влияет на цикл рецепторов к ЛНП, можно ожидать, что изменения в концентрациях PCSK9 в крови будут специфическими для каждой мутации [31].

W.E. Alborn и соавт. (2007), S.G. Lakoski и соавт. (2009), G. Dubuc и соавт. (2010) выявили положительную корреляцию между уровнями PCSK9 и уровнем ХС ЛНП [28, 32, 33]. Эта ассоциация найдена у людей различных национальностей, включая европейских американцев, латиноамериканцев, афроамериканцев, а затем и у китайского населения [34]. Более того, эта ассоциация также наблюдается у пациентов с сахарным диабетом (СД) [34]. Сила связи между уровнем циркулирующего PCSK9 и уровнем ХС ЛНП небольшая, так как любое изменение концентрации PCSK9 в крови объясняет только 7% от изменчивости уровней ХС ЛНП в крови [28]. По данным Q. Cui и соавт., S.G. Lakoski и соавт., G. Dubuc и соавт., уровень циркулирующего PCSK9 также связан с уровнями общего ХС и триглицеридов (ТГ) в крови в больших когортах [28, 33, 35].

Статины являются наиболее широко используемыми гиполипидемическими препаратами. Статины снижают уровень ХС ЛНП за счет торможения синтеза ХС в печени, в результате чего повышаются SREBP-2, число и активность рецепторов к ЛНП и, следовательно, увеличивается поглощение печенью ХС частиц ЛНП. Однако обнаружено, что статины активируют экспрессию PCSK9, повышают его концентрацию в крови, и тем самым снижают свое собственное воздействие на снижение ХС ЛНП, что в какой-то мере ограничивает их эффективность [36]. Во время терапии статинами уровень PCSK9 в крови возрастает пропорционально с увеличением дозы препаратов, что, по-видимому, непосредственно связано со снижением уровня ХС ЛНП [33].

В нескольких исследованиях показано, что статины повышают уровень PCSK9 в крови на 14—47% в зависимости от типа и дозы используемого статина, а также от продолжительности лечения [28, 33]. Тем не менее в одном из исследований

S.G. Lakoski и соавт. при применении симвастатина в дозе 10 мг концентрация PCSK9 в крови не изменялась, несмотря на торможение синтеза ХС печенью и значительное снижение уровня ХС ЛНП [37]. Это отсутствие регулирования PCSK9 может быть связано либо с низкой дозой симвастатина, либо с эффектами этого статина.

В исследовании G. Welder и соавт. при применении аторвастатина в дозе 80 мг максимальное увеличение уровня PCSK9 (на 47%) наблюдалось через 4 нед и сохранялось в течение 16 нед лечения [38]. В другом исследовании применение 10 мг аторвастатина значительно повышало концентрации PCSK9 (на 24%) уже после первого дня приема препарата [39].

Влияние фибратов на циркулирующий PCSK9 в организме человека остается невыясненным. Анализ результатов исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) впервые показал, что 6-недельное лечение фенофибратом (200 мг/сут) умеренно снижает концентрацию PCSK9 на 8,5% у пациентов с СД 2-го типа [34]. Позже было обнаружено, что фенофибрат (145 мг/сут) снижает уровень PCSK9 в крови на 13% в небольшой группе пациентов с СД 2-го типа, принимавших статины, и что величина снижения уровня PCSK9 положительно коррелирует с уменьшением уровней ЛОНП в крови [39]. В противоположность этому, по крайней мере, три независимых группы исследователей сообщили, что фибраты увеличивают уровни PCSK9 у лиц без СД и пациентов с СД [40–42]. В исследовании J.S. Troutt и соавт. показано, что у больных атерогенной дислипидемией 12-недельное лечение фенофибратом (200 мг/сут) привело к увеличению на 25% уровня циркулирующего PCSK9 [42]. Но в отношении ТГ крови получены противоположные результаты — положительная корреляция между фенофибрат-индуцированными изменениями уровня PCSK9 и уровнем в крови ТГ. Было показано, что сочетанный прием фенофибрата (160 мг/сут) и аторвастатина (10 мг/сут) не влияет на концентрацию PCSK9 в крови по сравнению с влиянием каждого из препаратов при монотерапии на концентрацию этого белка [40].

Эзетимиб является гиполипидемическим препаратом, который снижает абсорбцию ХС в кишечнике [43]. В исследовании G. Dubuc и соавт. было показано, что лечение пациентов эзетимибом в комбинации со статинами привело к значительному увеличению уровня PCSK9 в крови по сравнению с пациентами, получающими только статины [33]. В противоположность этому в другом исследовании S.G. Lakoski и соавт. не обнаружено существенного влияния эзетимиба на циркулирующие уровни PCSK9 [28]. K. Okada и соавт. опубликовали данные, показывающие, что у пациентов, получающих статины, добавление к лечению эзетимиба не увеличило уровень PCSK9 [44]. В недавно опубликованном клиническом исследовании H.K. Berthold и соавт. с помощью эзетимиба было достигнуто умеренное снижение концентрации ХС ЛНП (на 22%), но незначительное изменение уровней PCSK9 в крови (на 9,9%) [45]. Авторы предположили, что повышение экспрессии PCSK9 в исследовании не было обнаружено из-за небольшого числа наблюдаемых больных, короткого периода лечения и в связи с небольшим ХС ЛНП-снижающим эффектом эзетимиба у этих пациентов.

Данные, указывающие на то, что мутации в гене PCSK9 влияют на развитие и прогрессирование атеросклероза и ИБС, значительно увеличили клинический интерес к PCSK9. Корреляция между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП связана, в

частности, с генетической изменчивостью PCSK9. Более 50 аминокислотных вариантов PCSK9 оказывают влияние на уровень ХС в крови [46].

Мутации типа «gain-of-function» (мутации приобретения функции, GOF) в PCSK9 снижают число рецепторов к ЛНП в печени, что приводит к высокому уровню ХС ЛНП в крови и к повышенному риску развития ИБС. Мутации приобретения функции PCSK9 вызывают редкую форму аутосомно-доминантной ГХС (АДГ-3) [5], т.е. являются третьей причиной семейной ГХС, после мутации в генах, кодирующих рецептор к ЛНП и ApoB [47]. Данный вывод был сделан на основе исследований, которые показали, что избыточная экспрессия PCSK9 у мышей привела к снижению уровня белка рецепторов к ЛНП в печени и, таким образом, к увеличению уровня ХС в крови [10, 47]. Полиморфизм в гене PCSK9, ассоциируемый с более высоким уровнем ХС ЛНП, коррелирует с увеличением толщины интимы—меди сонных артерий [48].

Чтобы выяснить, имеет ли мутация PCSK9 типа «loss-of-function» (мутация потери функции, LOF) противоположный эффект, J. Cohen и соавт. (2005) секвенировали кодирующее область PCSK9 у 128 субъектов (50% — афроамериканцы) с низким уровнем ХС ЛНП в крови и нашли 2 нонсенс-мутации: Y142X (+607786,0004) и C679X (+607786,0005). Эти мутации были распространены у афроамериканцев (2%), но редко встречались у европейских американцев (менее 0,1%) и были связаны со снижением в крови уровня ХС ЛНП на 40%. Данные показали, что общие изменения последовательности сильно влияют на уровень ХС в крови в отдельных популяциях. Высокая частота этих двух нонсенс-мутаций у человека африканского происхождения позволяет предполагать, что положительное давление отбора поддерживало эти аллели в популяции [49].

Далее J. Cohen и соавт. (2006) исследовали влияние мутаций PCSK9, которые снижают уровень ХС ЛНП в крови, на частоту острых коронарных осложнений в популяции. Из 3363 обследованных афроамериканцев 2,6% имели нонсенс-мутации PCSK9 (Y142X или C679X). Эти мутации были связаны со снижением уровня ХС ЛНП на 28% в среднем и снижением риска развития ИБС на 88% (в том числе инфаркта миокарда, фатальной ИБС, или коронарной реваскуляризации) в течение 15-летнего периода наблюдения. Из 9524 обследованных европейских американцев у 3,2% имелся вариант изменения последовательности в PCSK9 R46L, что было связано со снижением концентрации ХС ЛНП на 15% и снижением риска развития ИБС на 47% [50].

Средняя толщина интимы—меди сонных артерий [50, 51] и кальцификация коронарных артерий [51] были снижены у носителей мутаций LOF гена PCSK9. Z. Zhao и соавт. (2006) показали, что 4 тяжелые мутации типа LOF предотвращают секрецию PCSK9, нарушая синтез или транспорт белка. В отличие от рекомбинантного дикого типа PCSK9, который секретируется из клеток в среду в течение 2 ч, тяжелые мутации в PCSK9 типа LOF в основном отменяют секрецию PCSK9. Это открытие показало, что циркулирующие уровни PCSK9 ниже у лиц с мутациями типа LOF. Наличие в крови PCSK9 определяется методами иммунопреципитации и иммуноблотинга. Был выявлен человек, у которого не было иммунологически определяемого циркулирующего уровня PCSK9 в крови. Этот был здоровый молодой гетерозиготный человек с 2 инактивирующими мутациями в PCSK9 (+607786,0007, 607786,0008), и у него был очень

низкий уровень ХС ЛНП в крови (14 мг/дл). Эти характеристики свидетельствовали, что PCSK9 играет важную роль в снижении уровня ХС ЛНП крови и может быть весьма привлекательной мишенью для липидснижающей терапии. Таким образом, мутации PCSK9, связанные с ГХС, предположительно являются мутациями типа «избыточной функции» GOF, тогда как те, о которых сообщили Z. Zhao и соавт. (2006), — мутациями типа «потери функции» LOF [52].

Пациенты с мутацией LOF PCSK9, как правило, здоровы, не имеют других очевидных метаболических нарушений. Низкий уровень PCSK9, кажется, не имеет никаких негативных последствий [52]. Мутации с потерей функции приводят к сниженной деградации рецепторов к ЛНП, следовательно, к более высоким уровням рецепторов к ЛНП, снижению уровня ХС ЛНП, а также к предотвращению развития ИБС [50, 52]. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) показало, что у носителей гена PCSK9 с вариантами мутаций типа LOF R46L и Y142X или C679X риск развития ИБС существенно снижен [50]. Исследование Bogalusa Heart Study подтвердило, что те же варианты мутаций типа «снижение функции» PCSK9 связаны со значительно более низкими концентрациями ХС ЛНП, начиная с детского возраста [53].

Кроме того, прямое действие PCSK9 на сосуды не может быть исключено. PCSK9 может также влиять на другие факторы риска развития ССЗ. В исследовании ARIC было показано, что афроамериканские носители Y142X и C679X были менее склонны к развитию артериальной гипертензии [50]. Эти данные не только продемонстрировали решающую роль PCSK9 в модуляции экспрессии рецептора к ЛНП и уровня ХС ЛНП крови, но и обеспечили доказательства того, что потери функции PCSK9 в организме человека не связаны с негативными эффектами и последствиями для здоровья [52].

В исследовании J. Cameron и соавт. были изучены 4 разные мутации PCSK9 с потерей функции — R46L, G106R, N157K и R237W. При наличии этих мутаций, уровень рецепторов к ЛНП на поверхности клеток увеличивался на 16%, а интернализация ЛНП — на 35% по сравнению с диким типом PCSK9. Было исследовано 2 мутации PCSK9 избытка функции — S127R и D374Y. При наличии этих мутаций уровень рецепторов к ЛНП на поверхности клеток снизился на 23%, а интернализация ЛНП — на 38% по сравнению с диким типом PCSK9 [54]. Таким образом, блокирование взаимодействий между рецепторами к ЛНП и PCSK9 может привести к снижению риска развития ССЗ у лиц с ГХС за счет увеличения числа рецепторов к ЛНП и снижения уровня ХС ЛНП крови [15].

Наиболее перспективной стратегией для ингибирования PCSK9-опосредованной деградации рецепторов к ЛНП является использование моноклональных антител (МКА). В 2009 г. первое МКА к PCSK9 было внутривенно введено макаке и привело к снижению уровня ХС ЛНП на 80% [55]. В настоящее время клинические исследования с МКА, направленными на PCSK9, являются весьма успешными. Пробные результаты II фазы доступны для МКА, разработанных Sanofi/Regeneron (SAR236553/REGN727) [56–58] и Amgen (mAb1/AMG145) [59–62]. Для МКА Amgen (mAb1/AMG145) уже доступны результаты клинических исследований III фазы. МКА Санofi/Regeneron вступило в III фазу клинических исследований. Ряд дополнительных МКА к PCSK9, находящихся в ранней фазе клинических испытаний, в настоящее время исследуются для оценки потенциала использования у

человека, в том числе 1B20, PF-04950615/RN-316 и LGT 209 и MPSK3169A [36, 63].

Эвалокумаб (AMG 145) — это полностью человеческое МКА иммуноглобулина G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>) к PCSK9. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD, о результатах которого было доложено в 2012 г., принимали участие 168 пациентов с семейной ГХС и уровнем ХС ЛНП ≥ 100 мг/дл, получавших стабильные дозы статинов с эзетимибом или без него. Различные группы пациентов принимали эвалокумаб в дозах 350 мг 1 раз в месяц, 420 мг 1 раз в месяц и плацебо. Через 12 нед снижение уровня ХС ЛНП составило 42,7% при применении эвалокумаба в дозе 350 мг и 55,2% — в дозе 420 мг, а также зарегистрировано увеличение ХС ЛНП на 1,1% в группе плацебо [61]. AMG 145 привел к значительному дозозависимому снижению ХС ЛНП до 66% в исследовании LAPLACE-TIMI 57 (LDL-C Assessment with PCSK9 monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin therapy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 57) в 2012 г. Это исследование II фазы было двойным слепым плацебо-контролируемым по сопоставлению AMG 145 (в дозах 70, 105 и 140 мг каждые 2 нед или 280, 350 и 420 мг каждые 4 нед) с плацебо у 631 пациента с ГХС и концентрацией ХС ЛНП > 85 мг/дл на фоне стабильной терапии статинами с эзетимибом или без него. Частота связанных с лечением нежелательных явлений была одинаковой в группах AMG 145 и плацебо — 39 (8%) из 474 против 11 (7%) из 155. Ни одно из зафиксированных нежелательных явлений не было тяжелым или опасным для жизни. Результаты исследования продемонстрировали, что ингибирование PCSK9 МКА может быть новой эффективной возможностью для снижения уровней липидов в крови [59].

Исследование LAPLACE-2 (III фаза) — двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование для оценки безопасности, переносимости и эффективности эвалокумаба на фоне приема статинов у пациентов с первичной ГХС и смешанной дислипидемией было окончено в 2014 г. Его результаты показали, что эвалокумаб значительно снижал уровень ХС ЛНП в среднем через 10–12 нед у пациентов с ГХС на фоне терапии статинами. Не было различий по снижению уровня ХС ЛНП в группах лиц с умеренной и высокой дозами фоновой терапии статинами. Режимы приема эвалокумаба в дозе 140 мг 2 раза в неделю и 420 мг 1 раз в месяц являются клинически эквивалентными. На фоне приема аторвастатина снижение концентрации ХС ЛНП было статистически значимо больше у пациентов, получающих эвалокумаб (63–75%), по сравнению с теми, кто получал эзетимиб (19–32%). Уровень ХС ЛНП < 70 мг/дл был достигнут у большинства пациентов, принимающих эвалокумаб (86–94% в случае применения на умеренной дозе статинов и 93–95% на фоне высокой дозы) [64].

Эффективность эвалокумаба также была доказана в исследовании III фазы GAUSS-2 (Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects) в 2014 г. GAUSS-2 — 12-недельное двойное слепое исследование с рандомизацией пациентов в группу эвалокумаба в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед или 420 мг 1 раз в месяц или в группу плацебо 1 раз в 2 нед или 1 раз в месяц с ежедневным пероральным приемом эзетимиба в дозе 10 мг. Эвалокумаб снижал уровень ХС ЛНП на 53–56%, эзетимиб — на 37–39%. Нежелательные побочные явления со стороны скелетной мускулатуры произошли у 12%

пациентов в группе эвалокумаба и у 23% в группе эзетимиба [65].

Дизайн исследования MENDEL-2 (2013) был разработан для оценки эффективности и безопасности эвалокумаба при приеме 1 раз в 2 нед или 1 раз в месяц у пациентов с первичной ГХС, не принимающих статины или с непереносимостью статинов в анамнезе. Включенные в исследование 615 пациентов были рандомизированы в группы эвалокумаба ( $n=306$ ), плацебо ( $n=155$ ), эзетимиба ( $n=154$ ). Значительное снижение уровня ХС ЛНП произошло в течение первых 2 нед исследования в обеих группах — прием эвалокумаба 1 раз в 2 нед или 1 раз в месяц и впоследствии поддерживалось в течение всего периода исследования. Через 12 нед уровни ХС ЛНП снизились по сравнению с исходными в среднем на 57% в группе эвалокумаба 1 раз в 2 нед по сравнению с 0,1% в группе плацебо или 17,8% в группе эзетимиба. В группе эвалокумаба при приеме 1 раз в месяц 12-недельное снижение уровня ХС ЛНП составило в среднем 56,1% по сравнению с 1,3% в группе плацебо или 18,6% в группе эзетимиба. Снижение уровней ХС ЛНП по сравнению с исходными было значительным во всех группах эвалокумаба по сравнению с группами плацебо и эзетимиба. Пациенты в группах эвалокумаба достигли уровня ХС ЛНП <70 мг/дл гораздо скорее (72 и 69%), чем в группе плацебо (0 и 1%) или эзетимиба (2 и 1%) через 10 и 12 нед соответственно. Исследование MENDEL-2 продемонстрировало значительное и стойкое снижение уровней ХС ЛНП на фоне монотерапии эвалокумабом у лиц с ГХС независимо от пола, возраста, расы или наличия факторов риска развития ССЗ. Показатели переносимости и безопасности доз приема эвалокумаба 1 раз в 2 нед и 1 раз в месяц были сопоставимы [66].

Алирокумаб (REGN727/SAR236553) — полностью человеческое МКА к PCSK9 — в настоящее время находится на этапе оценки для лечения больных ГХС. Для оценки эффективности и безопасности алирокумаба проводился объединенный анализ с использованием данных трех завершенных исследований II фазы: 1 — исследование 11565 [NCT01288443] (Efficacy and Safety Evaluation of Alirocumab SAR236553 (REGN727) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol on Stable Atorvastatin Therapy); 2 — исследование 11566 [NCT01288469] (Evaluation of Alirocumab SAR236553 (REGN727) When Co-administered With Atorvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia and LDL-cholesterol  $\geq 100$  mg/dL) и 3 — исследование 1003 [NCT01266876] (Study of the Safety and Efficacy of REGN727(SAR236553) in Patients With HeFH Hypercholesterolemia) — с участием пациентов с гетерозиготной семейной ГХС или без нее, уровнем ХС ЛНП >100 мг/дл и на фоне монотерапии статинами или в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг. Применение алирокумаба в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед привело к снижению уровней ХС ЛНП на 69,6% через 12 нед исследования по сравнению с 5,7% в группе плацебо, на 66,2% на фоне аторвастатина в дозе 10 мг/сут через 8 нед исследования и на 73,2% на фоне титрования дозы аторвастатина с 10 до 80 мг/сут по сравнению 17,3% в группе плацебо. У 90% пациентов достигнут заранее определенный уровень ХС ЛНП <70 мг/дл с алирокумабом в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с 2–17% в группе плацебо. Кроме того, было отмечено снижение в крови уровня и других атерогенных липидных параметров и незначительное повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). У 274 пациентов, получающих алирокумаб, наиболее распро-

страненным побочным эффектом была слабая гиперемия в месте инъекции. Нежелательные явления отмечены у 58,3% пациентов, получавших алирокумаб в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед, против 54,5% в группе плацебо, среди них не было осложнений в виде нарушения функции печени и скелетной мускулатуры. Зафиксировано 7 выраженных нежелательных явлений: 2 у 2 (2,6%) пациентов в группе плацебо и 5 у 4 (1,5%) больных в группе алирокумаба (одно рассматривалось как не связанное и 4 как связанные с лечением). Таким образом, в этом объединенном анализе продемонстрировано эффективное снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии алирокумабом в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед [67].

Исследования III фазы с целью оценки эффективности и безопасности алирокумаба уже начались и их первые результаты были публично объявлены Sanofi/Regeneron. Программа клинических исследований ODYSSEY (III фаза) предназначена для дальнейшей оценки эффективности и безопасности применения алирокумаба. Используется тактика гибкого дозирования препарата для индивидуализированной терапии, основанной на степени адекватного снижения уровня ХС ЛНП в каждом случае. Этот подход предназначен для решения проблем у пациентов, которые не в состоянии достичь требуемых уровней ХС ЛНП с помощью существующих стандартных схем гипохолестеремической терапии. Программа включает в общей сложности 14 исследований, в которые планируется включить более 23 500 пациентов более чем в 2000 исследовательских центров по всему миру. В программу ODYSSEY также включено большое исследование для оценки длительного приема алирокумаба и влияния низких уровней ХС ЛНП на развитие сердечно-сосудистых осложнений у 18 000 пациентов после недавно (<52 нед) перенесенного острого коронарного синдрома с периодом лечения после рандомизации 64 мес. Кроме того, включена группа исследований ODYSSEYFH, целью которых является оценка эффективности и безопасности применения алирокумаба у пациентов с семейной ГХС, которые несмотря на применение максимально допустимых доз статинов в сочетании или без другой липидснижающей терапии, по-прежнему имеют неоптимальные уровни ХС ЛНП, и им требуется дополнительное фармакологическое вмешательство. Окончательные результаты исследований III фазы Программы ожидаются.

Малая интерферирующая РНК (миРНК) может модулировать сиквенс-специфичную деградацию мРНК, что приводит к подавлению синтеза соответствующих белков как части естественного биологического процесса, известного как РНК-интерференция [68, 69]. К. Fitzgerald и соавт. оценивали безопасность и эффективность применения у людей ALN-PCS с миРНК, упакованной в липидные наночастицы в целях адресной доставки препарата для ингибирования синтеза PCSK9. Было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование I фазы с целью изучения эскалации доз препарата у здоровых взрослых добровольцев с уровнем ХС ЛНП в крови 3,0 ммоль/л и выше. Результаты исследования показали, что ингибирование синтеза PCSK9 посредством РНК-интерференции (RNAi) является потенциально безопасным механизмом снижения концентрации ХС ЛНП у здоровых людей с повышенным уровнем ХС в крови [70].

Таким образом, PCSK9 является весьма привлекательной мишенью для гипохолестеремической терапии, которая, вероятно, в ближайшем времени будет широко применяться на практике. Высокая эффективность в сочетании с хорошей пере-



носимостью делает препараты МКА к PCSK9 весьма перспективными в терапии ГХС у пациентов из группы высокого риска, принимающих статины, особенно с непереносимостью статинов. Положительные результаты клинических исследований II и III фазы моноклональных антител к PCSK9 (эвалокумаб, али-

рокумаб) обеспечивают обоснование актуальности дальнейших исследований с участием пациентов с более высоким риском, у которых может быть эффективна монотерапия анти-PCSK9.

*Работа поддержана грантом РФФИ №14-04-01594а.*

#### Сведения об авторах:

#### ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

Астракова К.С. - аспирант.

Рагино Ю.И. - д.м.н., проф. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, зам. дир. по науч. работе Института.

Шахтштейндер Е.В. - к.м.н., вед.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

Воевода М.И. - д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Института.

E-mail: ragino@mail.ru

#### Information about the author:

#### Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Ragino Yu.I. - MD, professor.

E-mail: ragino@mail.ru

#### Литература/REFERENCES

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics — 2011 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
2. Soufi M., Sattler A.M., Maerz W., Starke A., Herzum M., Maisch B., Schaefer J.R. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis* 2004;174:11–16.
3. Timms K.M., Wagner S., Samuels M.E., Forbey K., Goldfine H., Jammulapati S., Skolnick M.H., Hopkins P.N., Hunt S.C., Shattuck D.M. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet* 2004;114:349–353.
4. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
5. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M., Cruaud C., Benjannet S., Wickham L., Erlich D., Derre A., Villeger L., Farnier M., Beucler I., Bruckert E., Chambaz J., Chanu B., Lecerf J.M., Luc G., Moulin P., Weissenbach J., Prat A., Krempf M., Junien C., Seidah N.G., Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
6. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:2069–2074.
7. Schmidt R.J., Beyer T.P., Bensch W.R., Qian Y.W., Lin A., Kowala M., Alborn W.E., Konrad R.J., Cao G. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(4):634–640.
8. Benjannet S., Rhainds D., Essalmani R., Mayne J., Wickham L., Jin W., Asselin M.C., Hamelin J., Varret M., Allard D., Trillard M., Abifadel M., Tebon A., Attie A.D., Rader D.J., Boileau C., Brissette L., Chretien M., Prat A., Seidah N.G. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: Zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem* 2004;279(47):48865–48875.
9. Maxwell K.N., Soccio R.E., Duncan E.M., Sehayek E., Breslow J.L. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res* 2003;44(11):2109–2119.
10. Li H., Dong B., Park S.W., Lee H.S., Chen W., Liu J. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem* 2009;284(42):28885–28895.
11. Park S.W., Moon Y.A., Horton J.D. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 a in mouse liver. *J Biol Chem* 2004;279:50630–50638.
12. Tibolla G., Norata G.D., Artali R., Meneghetti F., Catapano A.L. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:835–843.
13. Shan L., Pang L., Zhang R., Murgolo N.J., Lan H., Hedrick J.A. PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;375(1):69–73.
14. Zhang D.W., Lagace T.A., Garuti R., Zhao Z., McDonald M., Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. Binding of PCSK9 to EGF-A repeat of LDL receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 2007;282(25):18602–18612.
15. Catapano A.L., Papadopoulos N. Review. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013;228:18–28.
16. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232(4746):34–47.
17. Dietschy J.M., Turley S.D., Spady D.K. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993;34:1637–1659.
18. Gent J., Braakman I. Low-density lipoprotein receptor structure and folding. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2461–2470.
19. Rudenko G., Henry L., Henderson K., Ichtchenko K., Brown M.S., Goldstein J.L., Deisenhofer J. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. *Science* 2002;298:2353–2358.
20. Brown M.S., Anderson R.G., Goldstein J.L. Recycling receptors: the roundtrip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell* 1983;32:663–667.
21. Goldstein J.L., Anderson R.G.W., Brown M.S. Receptor-mediated endocytosis and the cellular uptake of low density lipoprotein. *Membrane recycling*. London: Pitman Books 1982;77–95.
22. Grefhorst A., McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Plasma

- PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice. *J Lipid Res* 2008;49(6):1303–1311.
23. Lagace T.A., Curtis D.E., Garuti R., McNutt M.C., Park S.W., Prather H.B., Anderson N.N., Ho Y.K., Hammer R.E., Horton J.D. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in liver of parabiotic mice. *J Clin Invest* 2006;116:2995–3005.
  24. Mayne J., Raymond A., Chaplin A., Cousins M., Kaefer N., Gyamera-Acheampong C., Seidah N.G., Mbikay M., Chrétien M., Ooi T.C. Plasma PCSK9 levels correlate with cholesterol in men but not in women. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;361:451–456.
  25. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E.E., O'Loughlin J., Levy E., Davignon J., Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2009;55(9):1637–1645.
  26. Persson L., Cao G., Stahle L., Sjöberg B.G., Troutt J.S., Konrad R.J., Gälman C., Wallén H., Eriksson M., Hafström I., Lind S., Dahlin M., Amark P., Angelin B., Rudling M. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(1):2666–2672.
  27. Browning J.D., Horton J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/ kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. *J Lipid Res* 2010;51(11):3359–3363.
  28. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2537–2543.
  29. Humphries S.E., Neely R.D., Whittall R.A., Troutt J.S., Konrad R.J., Scartezini M., Li K.W., Cooper J.A., Acharya J., Neil A. Healthy individuals carrying the PCSK9 p.R46L variant and familial hypercholesterolemia patients carrying PCSK9 p.D374Y exhibit lower plasma concentrations of PCSK9. *Clin Chem* 2009;55(12):2153–2161.
  30. Cunningham D., Danley D.E., Geoghegan K.F., Griffior M.C., Hawkins J.L., Subashi T.A., Varghese A.H., Ammirati M.J., Culp J.S., Hoth L.R., Mansour M.N., McGrath K.M., Seddon A.P., Shenolikar S., Stutzman-Engwall K.J., Warren L.C., Xia D., Qiu X. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol* 2007;14(5):413–419.
  31. Carioua B., LeMaya C., Costet Ph. Review Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis* 2011;216:258–265.
  32. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E., Qian Y.W., Subramaniam D.R., Davies J., Conner E.M., Konrad R.J. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clin Chem* 2007;53(10):1814–1819.
  33. Dubuc G., Tremblay M., Pare G., Jacques H., Hamelin J., Benjannet S., Boulet L., Genest J., Bernier L., Seidah N.G., Davignon J. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res* 2010;51(1):140–149.
  34. Cui Q., Ju X., Yang T., Zhang M., Tang W., Chen Q., Hu Y., Haas J.V., Troutt J.S., Pickard R.T., Darling R., Konrad R.J., Zhou H., Cao G. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis* 2010;213(2):632–636.
  35. Lambert G., Ancellin N., Charlton F., Comas D., Pilot J., Keech A., Patel S., Sullivan D.R., Cohn J.S., Rye K.A., Barter P.J. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment. *Clin Chem* 2008;54(6):1038–1045.
  36. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., Davignon J., Seidah N.G., Bernier L., Prat A. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1454–1459.
  37. Lakoski S.G., Xu F., Vega G.L., Grundy S.M., Chandalia M., Lam C., Lowe R.S., Stepanavage M.E., Musliner T.A., Cohen J.C., Hobbs H.H. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):800–809.
  38. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Troutt J.S., Cao G., Konrad R.J. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res* 2010;51(9):2714–2721.
  39. Chan D.C., Hamilton S.J., Rye K.A., Chew G.T., Jenkins A.J., Lambert G., Watts G.F. Fenofibrate concomitantly decreases serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and very-low-density lipoprotein particle concentrations in statin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(9):752–756.
  40. Costet P., Hoffmann M.M., Cariou B., Guyomarc'h Delasalle B., Konrad T., Winkler K. Plasma PCSK9 is increased by Fenofibrate and Atorvastatin in a non additive fashion in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2010;212(1):246–251.
  41. Mayne J., Dewpura T., Raymond A., Cousins M., Chaplin A., Lahey K.A., Lahaye S.A., Mbikay M., Ooi T.C., Chrétien M. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis* 2008;7:22–26.
  42. Troutt J.S., Alborn W.E., Cao G., Konrad R.J. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels. *J Lipid Res* 2009;51(2):345–351.
  43. Jeu L., Cheng J.W. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther* 2003;9(9):2352–2387.
  44. Okada K., Iwahashi N., Endo T., Himeno H., Fukui K., Kobayashi S., Shimizu M., Iwasawa Y., Morita Y., Wada A., Shigemasa T., Mochida Y., Shimizu T., Sawada R., Uchino K., Umemura S., Kimura K. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012;224:454–456.
  45. Berthold H.K., Seidah N.G., Benjannet S., Gouni-Berthold I. Evidence from a randomized trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulates circulating PCSK9 levels. *PLoS One* 2013;8:e60095.
  46. Davignon J., Dubuc G., Seidah N.G. The influence of PCSK9 polymorphisms on serum low-density lipoprotein cholesterol and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:308–315.
  47. Maxwell K. N., Breslow, J. L. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:7100–7105.
  48. Norata G.D., Garlaschelli K., Grigore L., Raselli S., Tramontana S., Meneghetti F., Artali R., Noto D., Cefalù A.B., Buccianti G., Averna M., Catapano A.L. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis* 2010;208:177–182.
  49. Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I. K., Graham R., Garcia C.K., Hobbs H.H. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature Genet* 2005;37:161–165.
  50. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H., Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–1272.
  51. Huang C.C., Fornage M., Lloyd-Jones D.M., Wei G.S., Boerwinkle E., Liu K. Longitudinal association of PCSK9 sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circ. Cardiovasc. Genet* 2009;2(4):354–361.
  52. Zhao Z., Tuakli-Wosornu Y., Lagace T.A., Kinch L., Grishin N.V., Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514–523.

53. Hallman D.M., Srinivasan S.R., Chen W., Boerwinkle E., Berenson G.S. Relation of PCSK9 mutations to serum low-density lipoprotein cholesterol in childhood and adulthood (from The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;100(1):69–72.
54. Cameron J., Holla Q.L., Ranheim T. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Human Molecular Genetics* 2006;15(9):1551–1558.
55. Chan J.C., Piper D.E., Cao Q., Liu D., King C., Wang W., Tang J., Liu Q., Higbee J., Xia Z., Di Y., Shetterly S., Arimura Z. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9820–9825.
56. McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J., Hanotin C., Ferrand A.C., Stein E.A. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy (NCT01288443). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344–2353.
57. Stein E.A., Gipe D., Bergeron J., Gaudet D., Weiss R., Dufour R., Wu R., Pordy R. Effects of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce LDL cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy (NCT:01266876). *Lancet* 2012;380:29–36.
58. Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C., Asset G., Stein E.A. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891–1900.
59. Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P., Rogers W.J., Somaratne R., Huang F., Liu T., Mohanavelu S., Hoffman E.B., McDonald S.T., Abrahamson T.E., Wasserman S.M., Scott R., Sabatine M.S. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACETIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007–2017.
60. Koren M.J., Scott R., Kim J.B., Knusel B., Liu T., Lei L., Bolognese M., Wasserman S.M. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995–2006.
61. Raal F., Scott R., Somaratne R., Bridges I., Li G., Wasserman S.M., Stein E.A. Low-density lipoprotein cholesterol lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408–2417.
62. Sullivan D., Olsson A.G., Scott R., Kim J.B., Xue A., GebSKI V., Wasserman S.M., Stein E.A. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497–2506.
63. Zhang L., McCabe T., Condra J.H., Ni Y.G., Peterson L.B., Wang W., Strack A.M., Wang F., Pandit S., Hammond H., Wood D., Lewis D., Rosa R., Mendoza V., Cumiskey A.M., Johns D.G., Hansen B.C. An anti-PCSK9 antibody reduces LDL cholesterol on top of a statin and suppresses hepatocyte SREBP-regulated genes. *Int J Biol Sci* 2012;8:310–327.
64. Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J., Fialkow J., Neutel J.M., Ramstad D., Somaratne R., Legg J.C., Nelson P., Scott R., Wasserman S.M., Weiss R. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(18):1870–1882.
65. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F., Bruckert E., Cho L., Dent R., Knusel B., Xue A., Scott R., Wasserman S.M., Rocco M. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients with Statin Intolerance: The GAUSS-2 Randomized, Placebocontrolled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(23):2541–2548.
66. Koren M.J., Lundqvist P., Bolognese M., Neutel J.M., Monsalvo M.L., Yang J., Kim J.B., Scott R., Wasserman S.M., Bays H. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia – The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(23):2531–2540.
67. Koren M.J., Stein E., Roth E. Efficacy, Safety and Tolerability of Alirocumab 150 mg Q2W, a Fully Human PCSK9 Monoclonal Antibody: A Pooled Analysis of 352 Patients from Phase 2. *J Clin Lipidology* 2013;7(3): 79–280.
68. Meister G., Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double stranded RNA. *Nature* 2004;431:343–349.
69. Vaishnav A.K., Gollob J., Gamba-Vitalo C., Hutabarat R., Sah D., Meyers R., de Fougerolles T., Maraganore J. A status report on RNAi therapeutics. *Silence* 2010;1:14–19.
70. Fitzgerald K., Frank-Kamenetsky M., Shulga-Morskaya S., Liebow A., Bettencourt B.R., Sutherland J.E., Hutabarat R.M., Clausen V.A., Karsten V., Cehelsky J., Nochur S.V., Kotelianski V., Horton J., Mant T., Chiesa J., Ritter J., Munisamy M., Vaishnav A.K., Gollob J.A., Simon A. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014;383:60–68.

Поступила 20.04.15 (Received 20.04.15)

## Хроническая сердечная недостаточность вследствие формирования гигантской псевдоаневризмы левого желудочка после безболевого инфаркта миокарда у больной сахарным диабетом 2-го типа

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.92-96>

<sup>1</sup>Л.А. КАТКОВА, <sup>1</sup>Н.В. ФУРМАН, <sup>1</sup>П.В. ДОЛОТОВСКАЯ, <sup>1</sup>Я.П. ДОВГАЛЕВСКИЙ,  
<sup>2</sup>Н.К. САХАРОВА, <sup>2</sup>Е.А. ПАНТЕЛЕЕВА, <sup>2</sup>Е.А. ПАРШИНА

<sup>1</sup>НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов; <sup>2</sup>ГУЗ Областной клинический кардиологический диспансер, Саратов

Контактная информация: Каткова Л.А. E-mail: [lidkat80@gmail.com](mailto:lidkat80@gmail.com)

Разрыв свободной стенки левого желудочка (ЛЖ) с формированием ложной аневризмы (псевдоаневризмы) — редкое осложнение острого инфаркта миокарда. В связи с высоким риском разрыва псевдоаневризмы и другими угрожающими жизни последствиями (прогрессирующая сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения), а также отсутствием патогномичных признаков и сложностью определения тактики лечения (возможность и сроки проведения хирургического вмешательства) ранняя диагностика данного осложнения является особенно важной. Представлен обзор литературы о распространенности, особенностях диагностики и трудности выбора способа лечения больных с псевдоаневризмой. Описан случай псевдоаневризмы ЛЖ вследствие безболевого инфаркта миокарда, клинически проявлявшейся застойной недостаточностью, у 65-летней больной сахарным диабетом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, псевдоаневризма, сердечная недостаточность.

## Chronic Heart Failure Due to Formation of Giant Left Ventricular Pseudoaneurysm After Painless Myocardial Infarction in a Female Patient With Diabetes Type 2

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.92-96>

<sup>1,2</sup>L.A. KATKOVA, <sup>1</sup>N.V. FURMAN, <sup>1</sup>P.V. DOLOTOVSKAYA, <sup>1</sup>Ya.P. DOVGALVSKY, <sup>2</sup>N.K. SAKHAROVA,  
<sup>2</sup>E.A. PANTELEEVA, <sup>2</sup>E.A. PARSHINA

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; <sup>2</sup>Regional Cardiology Hospital, Saratov, Russia

Contact information: Katkova L.A. E-mail: [lidkat80@gmail.com](mailto:lidkat80@gmail.com)

Rupture of the free wall of the left ventricle with the formation of a false aneurysm (pseudoaneurysm, PA) — is a rare complication of acute myocardial infarction. Given the high risk of rupture of the PA and other life-threatening consequences (progressive heart failure, thromboembolic events), as well as the absence of pathognomonic signs and the difficulty in determining treatment strategy (feasibility and timing of surgery), early diagnosis of this complication appears to be especially important. We present here an overview of literature data on prevalence, specific features of diagnostics, and problems related to selection of method of treatment of PA. A case of congestive heart failure due to PA of the left ventricle as a result of painless myocardial infarction in 65-year-old patient with diabetes is also presented.

Keywords: myocardial infarction; pseudoaneurysm; heart failure.

Разрыв наружной (свободной) стенки сердца служит причиной смерти у 10—15% больных инфарктом миокарда (ИМ) и занимает 3-е место среди причин госпитальной смерти больных ИМ вслед за первичной фибрилляцией желудочков и кардиогенным шоком [1—4].

В настоящее время на фоне широкого внедрения тромболитической терапии, методов механической реперфузии, а также современных стратегий медикаментозной терапии ИМ частота разрыва свободной стенки составляет 0,5—3% [5, 6].

В абсолютном большинстве случаев разрыв миокарда является смертельным осложнением, так как ведет к развитию тампонады сердца, электромеханической диссоциации и смерти больного. Приблизительно у 30% пациентов с разрывом наружной стенки наблюдается подострое течение процесса [7]. Разрыв миокарда в этих случаях развивается медленно, в течение 5—10 дней после ИМ, что часто происходит при тромбозе

огибающей ветви левой коронарной артерии. Это определяет наиболее частое формирование ложных аневризм (псевдоаневризм) в области задних, заднебоковых сегментов левого желудочка (ЛЖ) [8—10]. В условиях постепенного развития патологического процесса, наличия местного воспаления, образования спаек между наружным и внутренним листками перикарда формируется полость, ограниченная перикардом, перикардальными спайками, остатками разорвавшейся стенки ЛЖ и тромботическими массами. Эта полость и является псевдоаневризмой ЛЖ, препятствующей развитию тампонады сердца в случае наружного разрыва миокарда его свободной стенки [3, 7, 8]. В отличие от истинной аневризмы ЛЖ, при которой сохраняется целостность стенки и отмечаются ее истончение и замещение фиброзной рубцовой тканью, стенка псевдоаневризмы не содержит эндокарда и миокарда [3, 8, 11—13]. Наиболее частая локализация истинных аневризм также отличается — это передняя, перегородочная и верхушечная области ЛЖ (в 80—90% случаев), что связано с частым их развитием вследствие атеросклеротического поражения и тромбоза передней нисходящей артерии [9—12].

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologija 2016; 9: 92—96

Псевдоаневризмы могут локализоваться в различных отделах сердца, являясь осложнением довольно большого количества заболеваний и медицинских манипуляций [8, 13].

Псевдоаневризма ЛЖ — редкое осложнение ИМ. Например, К. Csafo и соавт. сообщали об обнаружении псевдоаневризмы у 6 из 2600 больных, последовательно проходивших коронарографию после ИМ [14].

Традиционно считается, что псевдоаневризма ЛЖ характеризуется узким перешейком, связывающим ее полость с полостью ЛЖ (ширина перешейка составляет не более 50% максимального диаметра псевдоаневризмы) [13], т.е. определенное при эхокардиографии соотношение размера перешейка аневризмы с диаметром собственно аневризмы <0,5 характерно для псевдоаневризмы ЛЖ, а более 0,9 — для истинной аневризмы [13, 15]. Однако в литературе описаны случаи формирования и прижизненной диагностики псевдоаневризмы с широкой шейкой [13, 16, 17]. Клинический случай, представленный нами далее, также подтверждает возможность формирования подобных псевдоаневризм ЛЖ.

В результате постоянного поступления крови через дефект свободной стенки ЛЖ полость псевдоаневризмы увеличивается и по размерам может превышать объем самого ЛЖ [16, 17]. Вследствие снижения скорости кровотока в полости псевдоаневризмы наблюдаются застой крови и формирование тромботических масс, что сопровождается риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [11, 12, 18].

ИМ занимает лидирующую позицию среди причин, приводящих к развитию псевдоаневризмы ЛЖ [8, 11, 19]. На втором месте находятся хирургические вмешательства на сердце и сосудах. Псевдоаневризма ЛЖ может быть осложнением при самых различных операциях и интервенционных процедурах на сердце, но наиболее часто встречается при протезировании митрального клапана, в том числе с использованием протеза большего, чем необходимо, диаметра [19—21]. К развитию псевдоаневризмы ЛЖ может также привести инфекционное поражение любой из трех оболочек сердца [22] и травмы сердца [23], синдром Бехчета [24], ИМ вследствие наличия миокардиального мостика [25] или спазма коронарной артерии [26].

Известны факторы риска разрыва свободной стенки ЛЖ — возраст старше 65 лет, женский пол, исходно высокая частота сердечных сокращений, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, первый ИМ. Кроме того, маркером разрыва считается очень высокий уровень С-реактивного белка. В то же время использование первичной ангиопластики,  $\beta$ -адреноблокаторов, низкомолекулярных гепаринов в течение первых 24 ч, а также ИМ в анамнезе снижают риск возникновения данного осложнения [4, 5, 7, 11, 13].

Клиническая картина развития псевдоаневризмы неспецифична и вариабельна. Дебютом клинических проявлений могут быть нарастание сердечной недостаточности (СН), появление одышки, слабости, синкопе, тошноты, рвоты, нарушений ритма сердца, ТЭО, нарастание тяжести стенокардии. При осмотре у пациентов может наблюдаться появление пульсации у левой границы относительной тупости сердца, ток крови через узкий перешеек может вызвать систолический, диастолический и двухкомпонентный систолодиастолический шум. Зачастую псевдоаневризма ЛЖ может быть случайной находкой при эхокардиографии (ЭхоКГ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца у пациентов с ИМ

в анамнезе [7, 8, 11—14, 27]. У больных сахарным диабетом псевдоаневризма может быть осложнением безболевого ИМ, проявляясь застойной СН [28].

В настоящее время ЭхоКГ является основным методом диагностики псевдоаневризмы ЛЖ [3, 7, 13]. В большинстве случаев этот метод позволяет достоверно диагностировать данное осложнение. Наиболее часто обнаруживается выпот в полость перикарда. Однако необходимо учитывать, что примерно у  $\frac{1}{4}$  больных острым ИМ выявляется изолированный выпот в полость перикарда, не связанный с разрывом миокарда. Наличие экзогенных масс и тромба в перикардиальном пространстве, примыкающих к стенке ЛЖ с нарушенной локальной сократимостью, повышают чувствительность и специфичность метода. Цветовое доплеровское картирование помогает локализовать место разрыва, выявляя двунаправленный поток крови [29]. Введение контрастного вещества визуализирует место кровотечения до обнаружения контрастного вещества в полости перикарда, что подтверждает диагноз разрыва миокарда [30].

Иногда требуется дополнительное проведение МСКТ, ядерно-магниторезонансной томографии или вентрикулографии [13, 19]. В некоторых случаях диагноз устанавливается интраоперационно [31].

Ввиду того что при псевдоаневризме ЛЖ одна из ее стенок практически полностью состоит из перикарда и тромботических масс, риск разрыва очень велик (30—45%) [2], предугадать его развитие не возможно.

В то же время летальность после хирургического вмешательства также достигает высоких цифр (23—35%) [32]. Исход операции зависит от многих факторов: общего состояния пациента, выраженности СН, размера ИМ, сопутствующей патологии.

В настоящее время предложено придерживаться следующих принципов тактики ведения больных с псевдоаневризмой ЛЖ [7, 11]:

— если диагноз псевдоаневризмы ЛЖ был поставлен в течение первых 2—3 мес после ИМ, рекомендуется безотлагательное хирургическое вмешательство, так как риск разрыва очень высок;

— при диагностике псевдоаневризмы ЛЖ через 1 год и более после ИМ выбор тактики будет определяться её размерами, симптоматикой и наличием противопоказаний к проведению операции. У пациентов с хроническими бессимптомными аневризмами небольших размеров (до 3 см), не склонными к увеличению, допускается проводить только медикаментозную терапию.

Учитывая частое обнаружение поражения 2 коронарных артерий и более у пациентов с разрывом свободной стенки ЛЖ, хирургическую тактику считают более предпочтительной.

В качестве альтернативы хирургическому вмешательству в случае его высокого риска может быть предпринята попытка закрытия псевдоаневризмы с помощью окклюдеров [33].

Тем не менее нельзя не отметить данные некоторых публикаций [11, 18], авторы которых связывают неблагоприятный прогноз у таких пациентов в большей степени не с вероятностью фатального разрыва, а с прогрессирующей СН вследствие значительного снижения сократительной функции ЛЖ, а также с ТЭО. Так, R. Mogeno и соавт. опубликованы данные о наблюдении за 10 больными с псевдоаневризмой, у которых была выбрана консервативная тактика лечения [18]. За 4 года

наблюдения фатального разрыва стенки ложной аневризмы не было зафиксировано ни у одного пациента, умерли 2 пациента, причем только у одного из них причиной смерти была прогрессирующая СН. Однако авторы обращают внимание на развитие ишемического инсульта у 3 пациентов, поэтому длительная антикоагулянтная терапия с целью профилактики ТЭО обязательна у таких пациентов.

Имеются и другие публикации, сообщающие о возможности долгосрочного консервативного ведения пациентов с данным осложнением ИМ [13, 21, 34], а также описания случаев диагностики псевдоаневризмы ЛЖ спустя несколько месяцев [34] и даже лет после перенесенного ИМ [19, 36].

В ряде случаев дифференциальная диагностика ложной и истинной аневризмы сердца может представлять сложную задачу. G. Zoffoli и соавт. суммировали сведения о различиях истинных и ложных аневризм ЛЖ [37] (см. таблицу).

**Таблица. Дифференцирование истинных и ложных аневризм ЛЖ**

Параметр	Истинная аневризма	Ложная аневризма
Локализация	3% задняя стенка	Задняя и нижняя стенка
<b>Результаты ЭхоКГ</b>		
анатомия	Истончение миокарда	Разрыв
сократимость	Нет сокращений	Дискинезия
Осложнения	Застойная СН	
	Системная тромбоэмболия Желудочковые аритмии	
Лечение	Хирургическое либо медикаментозное	Хирургическое
Риск при хирургическом лечении	Неясный	Меньше, чем при медикаментозном

*Примечание.* ЛЖ — левый желудочек; ЭхоКГ — эхокардиография; СН — сердечная недостаточность.

**Клинический случай.** Больная С., 65 лет, поступила 28 ноября 2013 г. в кардиологическое отделение с жалобами на одышку в покое и при минимальной физической нагрузке, отеки ног, слабость, чувство дискомфорта в области сердца.

Сбор анамнеза был затруднен — пациентка наблюдается у психиатра с диагнозом шизофрения, принимает психотропные препараты, сведения о себе дает скудные, большинство данных анамнеза предоставлены родственниками пациентки.

Удалось выяснить, что длительное время (10–15 лет) страдает артериальной гипертензией с максимальным уровнем артериального давления (АД) 210/120 мм рт. ст. Уровень АД не контролировался, нерегулярно принимала эналаприл, индапамид. На протяжении 10 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, постоянно получает терапию инсулином продленного действия, на протяжении длительного времени (более 1 года) поддерживается нормогликемия.

В сентябре 2013 г. отмечался эпизод резкой слабости и появление прогрессирующей одышки. Пациентка наблюдалась участковым терапевтом, затем была госпитализирована в терапевтическое отделение одной из больниц города Саратова. Медицинских документов, свидетельствующих о нахождении пациентки в стационаре, данных проведенного там обследования предоставлено не было. В стационаре при рентгенографии органов грудной клетки был диагностирован двусторонний

гидроторакс и проведена плевральная пункция. Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии (одышка практически не беспокоила, хотя сохранялись слабость и быстрая утомляемость). В течение последующих нескольких недель состояние пациентки постепенно ухудшалось — нарастала одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке, стали беспокоить приступы одышки в покое и в ночное время, появились отеки голеней и стоп, что послужило поводом для вызова бригады скорой медицинской помощи, доставившей пациентку в кардиологический стационар.

В общем анализе крови небольшой лейкоцитоз ( $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Биохимический анализ, коагулограмма — без особенностей.

На электрокардиограмме синусовый ритм, частота сердечных сокращений 82 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена вправо, снижен вольтаж зубцов R в грудных отведениях.

При рентгенографии органов грудной клетки обнаружен двусторонний гидроторакс с большим объемом выпота, преимущественно слева.

При трансторакальной ЭхоКГ (ультразвуковая система Philips iE33) выявлен дефект в заднебоковой области ЛЖ протяженностью 4–5 см с формированием псевдоаневризмы больших размеров с протяженным пристеночным тромбом толщиной 18–27 мм (рис. 1, а, б, см. цв. вклейку). Свободного выпота в полости перикарда не выявлено. Обнаружены признаки декомпенсации кровообращения в обоих кругах (хроническая СН ПБ). При исследовании был использован режим 3D, при котором также была визуализирована полость псевдоаневризмы (рис. 1, в, г, см. цв. вклейку).

При проведении МСКТ (Philips Brilliance iCT) были выявлены признаки сформировавшейся ложной аневризмы ЛЖ гигантских размеров (дефект ткани до 4,8 см) (рис. 2, см. цв. вклейку). Кроме того, были выявлены гемодинамически значимые изменения в огибающей артерии: в устье атеросклеротическая бляшка смешанного характера, суживающая просвет артерии на 90%. Были также выявлены признаки двустороннего гидроторакса.

Пациентке было начато лечение по поводу СН и коронарной болезни сердца (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, петлевые диуретики и антагонисты альдостерона,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота), на фоне которого отмечалось существенное улучшение состояния (уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, исчезновение выпота в плевральных полостях и отеков ног), и было рекомендовано хирургическое лечение, которое не было выполнено по решению родственников пациентки. За период с начала текущего года пациентка неоднократно госпитализировалась по поводу декомпенсации СН, рецидивирующего левостороннего гидроторакса. Назначенные лекарственные препараты принимает нерегулярно, прекращая, как правило, прием лекарств в течение 2–3 нед после очередной выписки из стационара. При повторных ЭхоКГ признаков увеличения полости ложной аневризмы выявлено не было. Сохраняются признаки СН.

Тактика ведения пациентов с развитием этого осложнения ИМ всегда индивидуальна, зависит от многих факторов (давность развития, размер поражения, состояние пациента, сопутствующая патология и др.) и основывается на соотношении риска развития возможных осложнений после хирургического вмешательства, его доступности и выбора консервативного наблюдения и лечения.

Уникальность наблюдавшегося нами случая в том, что пациентка, несмотря на такое грубое нарушение целостности миокарда, развитие тяжелой СН, несвоевременную диагностику и позднее начало лечения, осталась жива, на фоне лекарственной терапии (даже при недостаточной приверженности паци-

ентки предписанной терапии) нет признаков существенного ухудшения гемодинамики. Отсутствие характерного болевого синдрома (на фоне развития кардиальной невропатии вследствие сахарного диабета), несвоевременное проведение ЭхоКГ усложнили и отсрочили постановку диагноза.

#### Сведения об авторах:

**НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов**

*Отдел неотложной и инвазивной кардиологии*

Каткова Л.А. – к.м.н., ст.н.с. отдела.

Фурман Н.В. – к.м.н., зав. отделом.

Долотовская П.В. – к.м.н., н.с. отдела.

Довгалецкий Я.П. – д.м.н., вед.н.с. отдела.

**ГУЗ Областной клинический кардиологический диспансер, Саратов**

Сахарова Н.К. – врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии.

Пантелеева Е.А. – врач-кардиолог, зав. отделением.

Паршина Е.А. – врач-кардиолог, зав. отделением.

E-mail: lidkat80@gmail.com

#### Information about the author:

**Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia**

Lidia A. Katkova – MD, PhD.

E-mail: lidkat80@gmail.com

## Литература/REFERENCES

1. Shevchenko Yu.L., Popov L.V., Gorokhovatskiy Yu.I. et al. Surgical treatment of a patient with false and true post-infarction left ventricular aneurysm complicated by mitral insufficiency. *Bulletin of Pirogov National medical and Surgical Center* 2008;2(3):112–115. Russian (Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Гороховатский Ю.И. и др. Хирургическое лечение больного с ложной и истинной постинфарктной аневризмой левого желудочка, осложненной митральной недостаточностью. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2008;2(3):112–115).
2. Helmy T.A., Nicholson W.J., Lick S., Uretsky B.F. Contained myocardial rupture: a variant linking complete and incomplete rupture. *Heart* 2005;91:e13 <http://www.heartjnl.com/cgi/content/full/91/2/e13>. doi: 10.1136/hrt.2004.048082 (02 March 2015).
3. Gadi V.S., Thekkoot D., Kabalkin C. et al. Left ventricular pseudoaneurysm after inferior wall myocardial infarction. *Hospital Physician* 2007; 43(10):47–50.
4. Reardon M.J., Carr C.L., Diamond A. et al. Ischemic left ventricular free wall rupture: prediction, diagnosis, and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1509–1513.
5. Ikeda N., Yasu T., Kubo N. et al. Effect of reperfusion therapy on cardiac rupture after myocardial infarction in Japanese. *Circ J* 2004;68:422–426.
6. Yip H.K., Wu C.J., Chang H.W. et al. Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era. *Chest* 2003;124:565–571.
7. Parhomenko A.N., Irkin O.I., Lutaj Ja.M. et al. Diagnosis and treatment of false aneurysm of the left ventricle in acute myocardial infarction. *Health of Ukraine* 2010;5:38–39. Russian (Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. и др. Диагностика и лечение ложной аневризмы левого желудочка при остром инфаркте миокарда. *Здоров'я України* 2010;5:38–39).
8. Frances C., Romero A., Grady D. Left ventricular pseudoaneurysm. *Am Coll Cardiol* 1998;32:557–561.
9. Dolzhenko M.N. Aneurysm of the left ventricle: definition, mechanisms formation, diagnosis, indications for surgery, prognosis. *Heart failure* 2009;2:28–37. Russian (Долженко М.Н. Аневризма левого желудочка: дефиниции, механизмы формирования, диагностика, показания к операции, прогноз. *Серцева недостатність* 2009;2:28–37).
10. Dolzhenko M.N., Rudenko A.V., Sharaevskij O.A., Potashev S.V. Left ventricular aneurysm: rehabilitation in Ukraine. *Health Of Ukraine* 2007;12(1):85–87. Russian (Долженко М.Н., Руденко А.В., Шараевский О.А., Поташев С.В. Аневризма левого желудочка: вопросы реабилитации в Украине. *Здоров'я України* 2007;12(1):85–87).
11. Varvarigos N., Koletsis E., Zafiroopoulos A. et al. A case of left ventricular pseudoaneurysm with long survival and congestive heart failure as first presentation. Case report and review of the literature. *Med Sci Monit* 2005;11(11):CS69–73.
12. Brown S.L., Gropler R.J., Harris K.M. Distinguishing left ventricular aneurysm from pseudoaneurysm. A Review of the Literature. *Chest* 1997;111:1403–1409.
13. Hulten E.A., Blankstein R. Pseudoaneurysms of the Heart. *Circulation* 2012;125:1920–1925.
14. Csafo K., Voith L., Szuk T. et al. Postinfarction Left Ventricular Pseudoaneurysm. *Clin Cardiol* 1997;20:898–903.
15. Patra S., Dhadake S.M., Agrawal N., Manjunath C.N. Giant left ventricular pseudoaneurysm following acute inferior wall myocardial infarction presenting with acute left ventricular failure: a rare complication *BMJ Case Rep* 2013. <http://casereports.bmj.com/content/2013/bcr-2013-200270>. short doi:10.1136/bcr-2013-200270 (02 March 2015).
16. Butz T., Faber L., Langer C., Horstkotte D. Giant left ventricular pseudoaneurysm: a rare complication following left ventricular rupture caused by myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29(2):143.
17. Vijayvergiya R., Kumar A., Rana S.S. et al. Post-myocardial infarction giant left ventricular pseudoaneurysm presenting with severe heart failure. *World J Cardiol* 2012;4(11):309–311.
18. Moreno R., Gordillo E., Zamorano J. et al. Long term outcome of patients with postinfarction left ventricular pseudoaneurysm. *Heart* 2003;89:1144–1146.
19. Nedostup A.V., Morozova N.S., Troitskaia M.P., Blagova O.V. Prolonged clinical course of missed constrictive pericarditis and false left ventricular

- aneurism in the patient with true post-infarction aneurysm. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2010;3(1):75–80. Russian (Недоступ А.В., Морозова Н.С., Троицкая М.П., Благова О.В. Длительное течение нераспознанного констриктивного перикардита и ложной аневризмы левого желудочка у больного с истинной постинфарктной аневризмой. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010;3(1):75–80).
20. Ikegami H., McCarthy P.M. Internal repair of left ventricular pseudoaneurysms late after mitral valve replacement. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014;18(1):128–129.
  21. Garcia-Villarreal O.A., Casillas-Covarrubias L.E. Fibrin sealant for left ventricular rupture after mitral valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:152–153.
  22. Yeo T.C., Malouf J.F., Oh J.K., Seward J.B. Clinical profile and outcome in 52 patients with cardiac pseudoaneurysm. *Ann Intern Med* 1998;128:299–305.
  23. Kang L.M., Zhang J., Fan C.M. et al. Traumatic left ventricular pseudoaneurysm. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(6):758–760.
  24. Marashi S.M., Egtesadi-Araghi P., Mandegar M.H. A large left ventricular pseudoaneurysm in Behcet's disease: a case report. *BMC Surg* 2005;5:13.
  25. Gomes R., Andrade M.J., Santos M. et al. «Mushroom cloud»: a giant left ventricular pseudoaneurysm after a myocardial infarction due to myocardial bridging — a case report. *Cardiovascular Ultrasound* 2009;7:36.
  26. Mahilmaran A., Nayar P.G., Sheshadri M. et al. Left ventricular pseudoaneurysm caused by coronary spasm, myocardial infarction, and myocardial rupture. *Tex Heart Inst J* 2002;29:122–125.
  27. Erdim R., Yildirimturk O., Polat B. et al. Left ventricular pseudoaneurysm complicating inferior myocardial infarction: a case report. *Int J Angiol* 2011;20:107–110.
  28. Davutoglu V., Soyuncu S., Sezen Y., Aksoy M. Unruptured giant left ventricular pseudoaneurysm complicating silent myocardial infarction in a diabetic young adult: left ventricular giant pseudoaneurysm after silent myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21(2–3):231–234.
  29. Tuan J., Kaivani F., Fewins H. Left ventricular pseudoaneurysm. *European Journal of Echocardiography* 2008;9:107–109.
  30. Bernard C., Roossens B., Hernot S. et al. Use of Contrast echocardiography in intensive care and at the emergency room. *Current Cardiology Reviews* 2011;7:157–162.
  31. Sokolskaya N.O., Slivneva I.V., Kopylova N.S., Tolstikhina A.A. Intraoperative transesophageal echocardiography diagnostics of false aneurysm of the left ventricle. *Thoracic and Cardiovascular Surgery (Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija)* 2013;1:32–34. Russian (Сокольская Н.О., Сливнева И.В., Копылова Н.С., Толстикова А.А. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиографическая диагностика ложной аневризмы левого желудочка. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия: научно-практический журнал* 2013;1:32–34).
  32. Eren E., Bozbuga N., Toker M.E. et al. Surgical treatment of post-infarction left ventricular pseudoaneurysm. A two-decade experience. *Texas Heart Inst J* 2007;34(1):47–51.
  33. Ahmed M.I., Singh S., Davies J., Alli O. Combined intracardiac and epicardial device closure of a large left ventricular pseudoaneurysm. *Eur Heart J* 2014;35(30):2031.
  34. Roa-Castro V-H., Molina-Bello E., Valenzuela-Suarez H. et al. Survival after left ventricular free wall rupture in an elderly woman with acute myocardial infarction treated only medically. Case report. *Case Reports in Vascular Medicine*. 2012, Article ID 728602, 6 pages. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680080/pdf/ARYA-11-310.pdf> doi:10.1155/2012/728602 (02 March 2015).
  35. Dubey L., Timala R., Adhikari R. et al. Unruptured left ventricular pseudoaneurysm following inferior wall myocardial infarction. *Cardiol J* 2012;19(5):539–542.
  36. Takx R.A.P., Fink C., Henzler T. Incidental left ventricular pseudoaneurysm discovered 5 years after myocardial infarction. *OMICS J Radiology* 2013, 2:5 <http://dx.doi.org/10.4172/2167-7964.1000126> (02 March 2015).
  37. Zoffoli G., Mangino D., Venturini A. et al. Diagnosing left ventricular aneurysm from pseudo-aneurysm: a case report and a review in literature. *J Cardiothoracic Surg* 2009;4:11. <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/4/1/11> doi:10.1186/1749-8090-4-11 (02 March 2015).

Поступила 25.11.14 (Received 25.11.14)

Окончание. Начало на стр. 54.

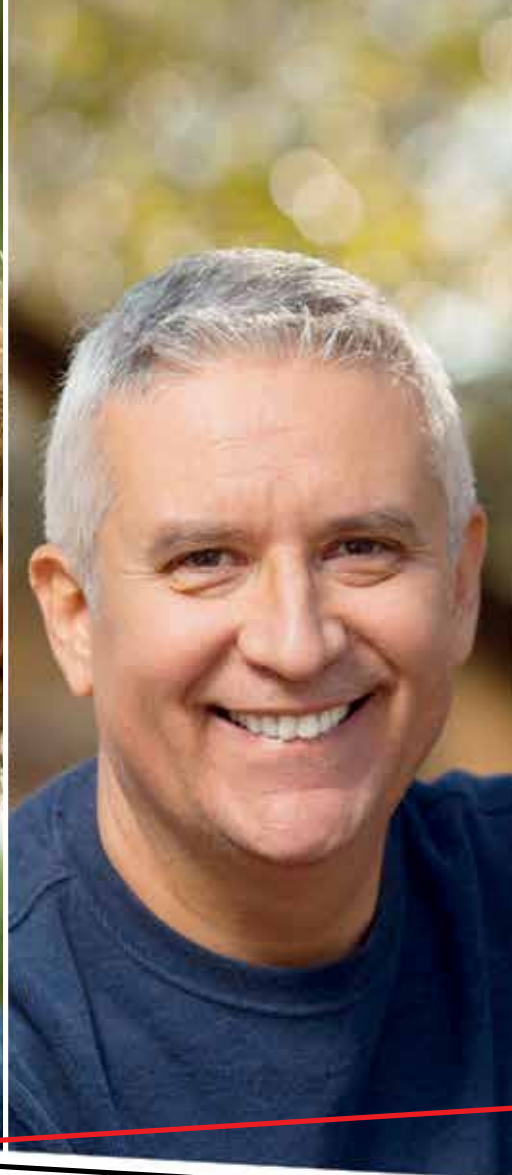
<b>РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА</b>	
<b>г. Грозный, 25–26 октября 2016 г.</b>	
<b>Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами</b>	
Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	
Домашний адрес с индексом _____	
Телефон: _____	служебный с кодом города _____
	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	Е-mail _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждается ли Вы в гостинице: да нет	
Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____
<p><b>По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Корнеева Марине Николаевне (Москва), тел: 89639906006, эл почта: marikmel@yandex.ru или к Саралапову Асхабу (Грозный), тел: 8 928 7825021, эл почта: zd-miac@mail.ru.</b></p>	

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



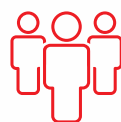
# Локрен®

бетаксолол



## Правильный взгляд на контроль АД

- Стабильный контроль АД при однократном приеме<sup>1</sup>
- Доказанная эффективность в лечении стенокардии<sup>2</sup>
- Метаболическая нейтральность<sup>3</sup>



Подходит широкому кругу пациентов<sup>3</sup>



Действует более 24 часов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Назначение препарата пациентам пожилого возраста требует осторожности. Лечение следует начинать с малых доз и под тщательным медицинским наблюдением.

<sup>2</sup> Kunka R. L. et al. Steady-state fluctuation and variability of betaxolol and atenolol plasma levels // Therapeutic Drug Monitoring. 1989; 11: 523–527.

<sup>3</sup> Маклакова Е. В. Сравнительная эффективность кардиоселективных, пролонгированных бета-адреноблокаторов (бетаксолола и атенолола) у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология; 14.00.06 Кардиология / ГОУ ВПО «Росс. гос. мед. университет ИМЗ РФ» Москва, 2004. 24 с.

<sup>4</sup> Djan, J Clinical evaluation of betaxolol as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients Br J Clin Pharm 1985; 39 (5): 188–191.

<sup>5</sup> Morand P., Vinti H., Melia P. Duree de l'activite clinique d'une dose unique de betaxolol // J Am Med Assoc (French edn) 1985; 10 (Suppl. 99): 19–20.





# БИБЛИОТЕКА ВРАЧА

lib.medvestnik.ru



ПРОСТО. УДОБНО. ДОСТУПНО  
**ЧИТАЙТЕ КОГДА  
И ГДЕ ХОТИТЕ**

ПРОСТАЯ  
И ПОНЯТНАЯ  
СТРУКТУРА

УДОБНЫЙ  
АРХИВ  
ИЗДАНИЙ

ДОСТУП  
В ЛЮБОЙ ТОЧКЕ  
ЗЕМНОГО ШАРА



## Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 18 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>



### КСАРЕЛТО®

**Международное непатентованное название:** ривароксабан.

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиаопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбозболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбозболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбозболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

*Дополнительно для таблеток 2,5 мг:* цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

*Дополнительно для таблеток 10 мг:* цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. *Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:* повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва,

наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

#### СОСТОРОЖНОСТЬ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбозобразования;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

*Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:* Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. *Дополнительно для таблеток 10 мг:* у пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛП у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из ран), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 11.12.2015.

**Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

**Литература:** 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63-8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS Database: Monthly Sales June 2015. 6. IMS MIDAS Database: Monthly Sales December 2015.

Рисунки к ст. Катковой Л.А. и соавт. «Хроническая сердечная недостаточность вследствие формирования гигантской псевдоаневризмы левого желудочка после безболевого инфаркта миокарда у больной сахарным диабетом 2-го типа»

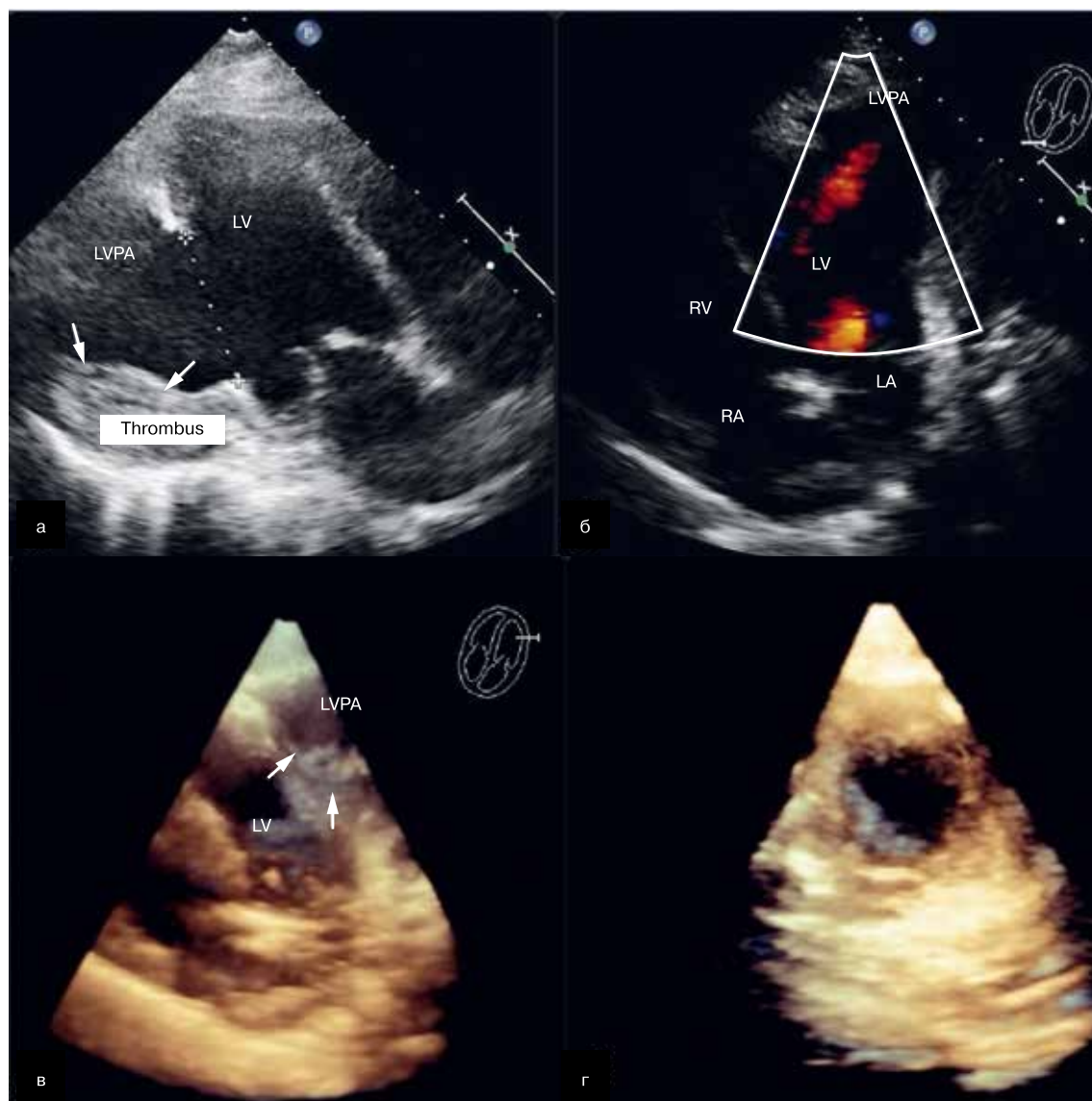


Рис. 1. Гигантская псевдоаневризма ЛЖ заднебоковой локализации: результаты трансторакальной ЭхоКГ.

а — 2D-ЭхоКГ: визуализируется дефект стенки ЛЖ, сообщающий его полость с полостью псевдоаневризмы. Пристеночный тромбоз полости псевдоаневризмы (указан стрелками); б — цветное доплеровское картирование: визуализируется поток крови из ЛЖ в полость псевдоаневризмы; в, г — 3D-ЭхоКГ: стрелками обозначен дефект стенки ЛЖ, соединяющий его полость с полостью псевдоаневризмы (в); вид дефекта стенки ЛЖ с внутренней стороны (г). Здесь и на рис. 2: LA — левое предсердие; LV — левый желудочек (ЛЖ); LVPA — псевдоаневризма ЛЖ; RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; ЭхоКГ — эхокардиография.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО  
КУПИРОВАТЬ  
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ  
ПЛАНОВУЮ  
ТЕРАПИЮ



## Физиотенз® для экстренных случаев и ежедневного контроля АД<sup>1</sup>

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ<sup>2</sup> • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД<sup>3</sup> • РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА<sup>4</sup>

### ФИЗИОТЕНЗ®

**МНН:** моксонидин. **Регистрационный номер:** ПН015691/01. **Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулин-резистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (отсутствия недостаточной), почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,8 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе, - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно

в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд, бессонница; боль в спине; астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений тому, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИМП от 28.08.2014  
RUFST160756 / Дата первого использования 08.06.2016

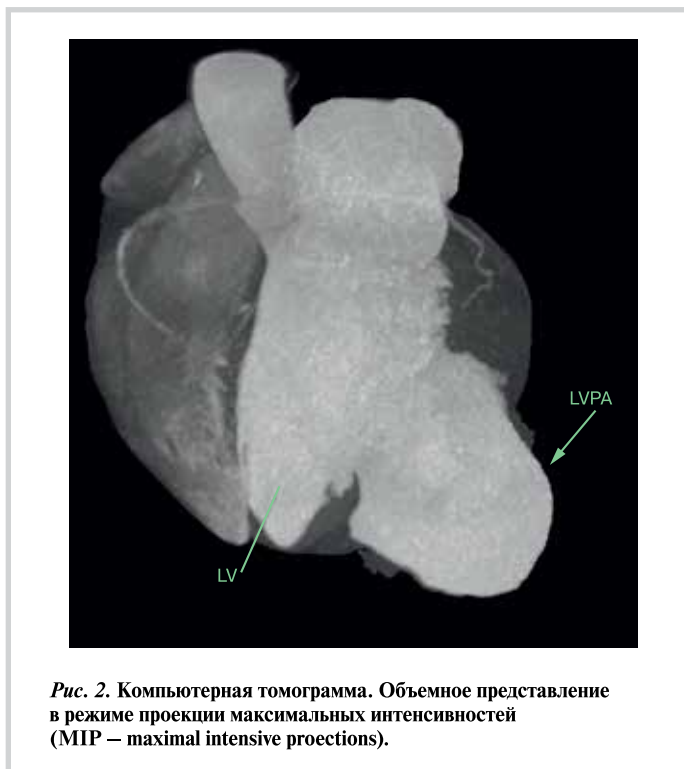
ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.  
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81  
www.abott-russia.ru

### Список литературы

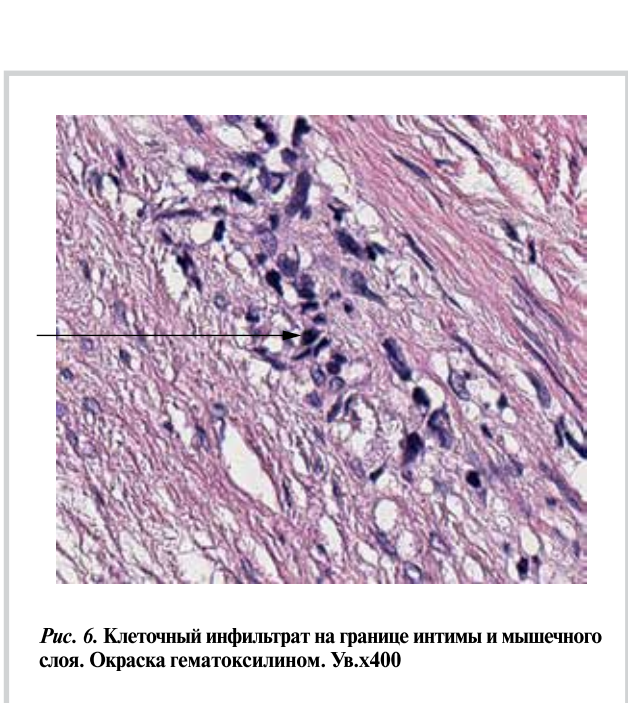
1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации: – М., 2013. – 64 с.
2. Бужкин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

*Рисунки к ст. Катковой Л.А. и соавт. «Хроническая сердечная недостаточность вследствие формирования гигантской псевдоаневризмы левого желудочка после безболевого инфаркта миокарда у больной сахарным диабетом 2-го типа»*



*Рисунки к статье Соколова Е.И. и соавт. «Гистохимия коронарных артерий при инфаркте миокарда»*



# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Прием один раз в сутки для лечения АГ, ИБС и ХСН

## Думай симпатически!



- Первый\* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН<sup>1</sup>
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов<sup>2,3</sup>
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью<sup>4</sup>

#### Сокращённая информация по применению

**Торговое название:** Конкор®, Конкор® Кор. **МНН:** бисопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Дозировка:** Конкор®: 5 мг, 10 мг. Конкор® Кор: 2,5 мг. **Показания к применению:** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома, метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Очень частые и частые побочные эффекты:** головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\*По времени проведения исследования.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. VASA. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

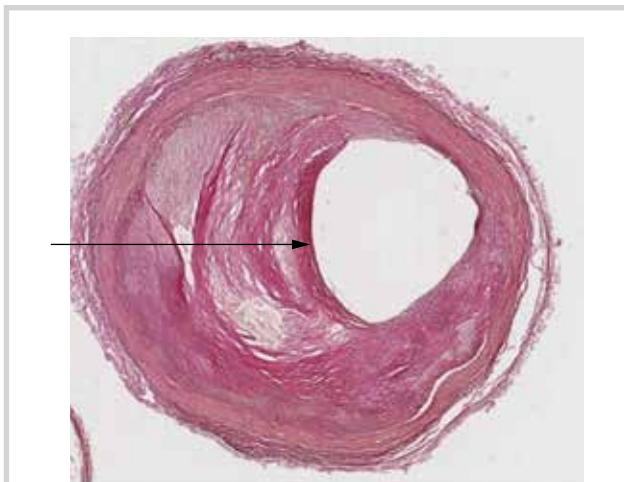
Дата выхода рекламы: апрель 2016.

Reg. уд. МЗ РФ П № 012963/01, П № 013955/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

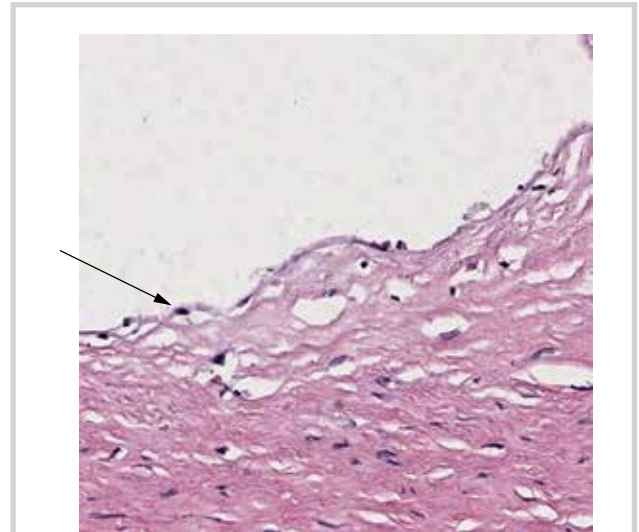
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25

www.takeda.com.ru

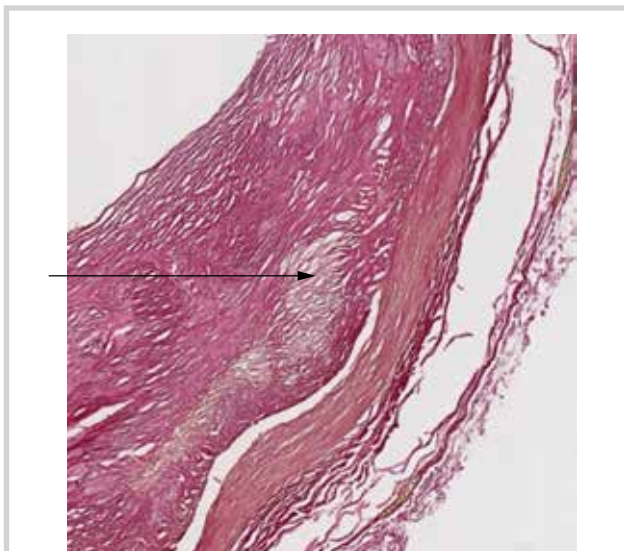




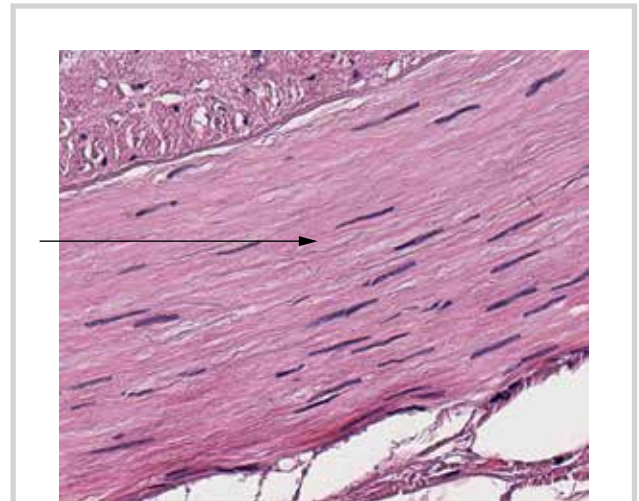
*Рис. 1.* Выраженный стеноз коронарной артерии. Интенсивный фиброз и атероматоз интимы. Окраска пикрофуксином. Ув.х50



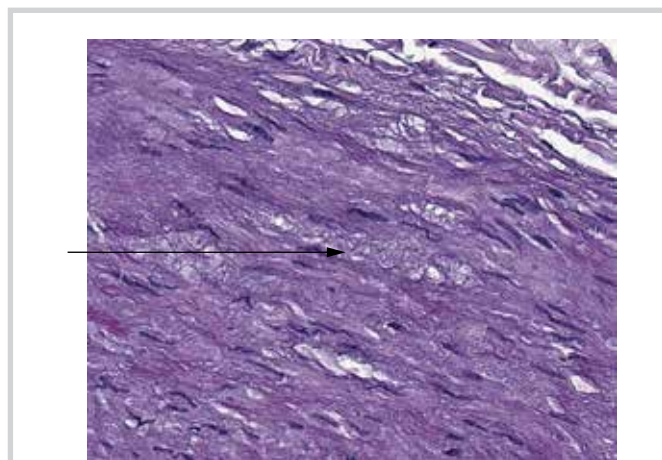
*Рис. 3.* Дистрофические изменения и очаговая десквамация эндотелиальных клеток. Окраска гематоксилином. Ув.х20



*Рис. 2.* Утолщение интимы коронарной артерии. Поля волокнистой соединительной ткани, «ксантомные» клетки. Окраска пикрофуксином. Ув.х50



*Рис. 4.* Гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток мышечной оболочки. Окраска гематоксилином. Ув.х400



*Рис. 5.* Выраженные дистрофические изменения и некроз гладкомышечных клеток мышечной оболочки. Окраска PAS-реакцией. Ув.х400