



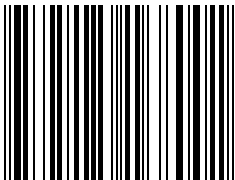
Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

1/2016

EURASIAN
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹



БРИЛИНТА[®]
тикагелор таблетки

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА[®]. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта[®]. Международное непатентованное название: тикагелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта[®], применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутричерепное кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагелора с мощными ингибиторами СР35A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет² (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предосторожность: пациентов с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушенной свертываемостью крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением (см. раздел «Общие указания»). Пациенты с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, повышающим риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта[®]. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта[®] (см. раздел «Общие указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию, тикагелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае необходимости, лечение тикагелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта[®] уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Общие указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперуриемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избирать применение тикагелора у пациентов с тинтурической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта[®] рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частота сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигосина в крови). Нет данных о совместном применении тикагелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и кинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ¹.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта[®], должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ¹.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко — гиперуриемия. **Нервная система:** нечасто — внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) **Органы слуха:** редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто — одышка, носовые кровотечения; нечасто — кровоизлияние. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из вены ЖЕТО; геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), язва, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор Кока и подожковые тизны; часто — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гематурия. **Мочевыделительная система:** нечасто — кровотечение из мочевого пузыря. **Репродуктивная система:** нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко — увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-001058 от 27.10.2011

3. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции.

4. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.

EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

1/2016

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Киргизия)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

К.м.н.

Н.А. Манак (Минск, Беларусь)

Член-корр. НАН, профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveyan (Yerevan, Armenia)

N.A. Manak (Minsk, Belarus)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ
Адрес: 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, 15 а

Тел.: +7 (495) 414-62-70
Факс: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва,
Столовый пер., д. 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.

Представлен в Российском индексе научного цитирования.

Импакт-фактор РИНЦ – 0,094

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.

Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137

Периодичность издания – 4 раза в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

Russian Cardiological Research and-Production Complex Ministry of health of the Russian Federation
Address: 121552, Russia, Moscow, 3rd Tcherepkovskaya, 15 a

Tel: +7 (495) 414-62-70
Fax: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru ecj@cardioweb.ru

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание / Table of contents

Оригинальные статьи / Original papers

- 1. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Курушко Т.В., Давыденко О.Г.**
МУТАЦИИ ГЕНА ЛАМИНА А/С (LMNA) У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 3

Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Kurushka T.V., Davydenko O.G.
LAMIN A/C GENE (LMNA) MUTATIONS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AND THEIR PHENOTYPIC MANIFESTATION
- 2. Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Данилов Н.М., Масенко В.П., Чазова И.Е.**
КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ 12

Paramonov V.M., Martynuk T.V., Dadacheva Z.H., Danilov N.M., Masenko V.P., Chazova I.Ye.
CLINICAL AND HEMODYNAMIC PROFILE AND NEUROHORMONAL INDICATORS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION, DEPENDING ON VASOREACTIVITY RESERVE OF PULMONARY ARTERIES
- 3. Азизов В.А., Хатамзаде Э.М., Ибрагимова Ш.С., Эфендиева Л.Г., Садыгова Т.А.**
МЕСЯЧНАЯ И СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ГОРОДЕ БАКУ 20

Azizov V.A., Hatamzadeh E.M., Ibrahimova Sh.S., Efendiyeva L.G., Sadygova T.A.
MONTHLY AND SEASONAL DYNAMICS OF DEATH CASES CAUSED BY THE DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM IN BAKU
- 4. Мацкевич С.А., Барбук О.А., Бельская М.И., Жаранков К.С.**
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 24

Matskevich S.A., Barbuk O.A., Belskaya M.I., Zharankov K.S.
PSYCHO-EMOTIONAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
- 5. Джишамбаев Э.Д., Сулайманова С.К.**
ПРЕДСЕРДНАЯ АСИНХРОНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ 28

Djishambaev E.D., Sulaymanova S.K.
ATRIAL ASYNCHRONY AS A RISK FACTOR FOR ATRIAL FIBRILLATION
- 6. Тарасик Е.С., Булгак А.Г., Затолока Н.В.**
ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ПЕРВИЧНОГО ХРАПА НА НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 32

Tarasik E.S., Bulgak A.G., Zatoloka N.V.
THE INFLUENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND PRIMARY SNORING ON CARDIAC ARRHYTHMIAS AND HEART RHYTHM VARIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
- 7. Кашталар В.В., Кочергина А.М., Макаров С.А., Херасков В.Ю., Барбараш О.Л.**
ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 38

Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Makarov S.A., KHERASKOV V.Yu., Barbarash O.L.
LIMITATIONS ON PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE CLINICAL PRACTICE
- 8. Абдуллаева Г.Ж., Халикова А.Б., Хамидуллаева Г.А., Курбанов Р.Д.**
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 46

Abdullayeva G.J., Khalikova A.B., Khamidullaeva G.A., Kurbanov R.D.
CLINICAL EFFICACY OF COMBINATION THERAPY WITH PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

Особое мнение | Special opinion

- 9. Титов В.Н.**
СПИРТ ХОЛЕСТЕРИН, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НА СТУПЕНЯХ ФИЛОГЕНЕЗА, МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ СИНТЕЗА СТЕРОЛА СТАТИНАМИ, ФАКТОРЫ ФАРМАКОГЕНОМИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ 54

Titov V.N.
THE ALCOHOL CHOLESTEROL, ITS BIOLOGICAL ROLE DURING PHYLOGENESIS, MECHANISMS OF STEROL PRODUCTION BY STATINS, PHARMACOGENOMIC FACTORS AND DIAGNOSTIC VALIDITY OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий | Current events, information, schedule of scientific activities

- КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES 66

Инструкция для авторов журнала | Instructions to authors

Вайханская Т.Г.¹, Сивицкая Л.Н.², Даниленко Н.Г.², Курушко Т.В.¹, Давыденко О.Г.²

МУТАЦИИ ГЕНА ЛАМИНА А/С (LMNA) У ПАЦЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология», функциональная группа клинической патофизиологии кровообращения, г. Минск, Беларусь

²Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии», Национальная академия наук, лаборатория нехромосомной наследственности, г. Минск, Беларусь

Vaikhanskaya T.G. ¹, Sivitskaya L.N. ², Danilenko N.G. ², Kurushka T.V. ¹, Davydenko O.G. ²

LAMIN A/C GENE (LMNA) MUTATIONS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AND THEIR PHENOTYPIC MANIFESTATION

¹ Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

АННОТАЦИЯ

В статье приведены современные представления о структуре и функциях ядерных белков ламинов, патологические механизмы генных ламиновых мутаций и лечебно-диагностические проблемы ламина-ассоциированных форм дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). ДКМП, обусловленная мутациями ядерного гена ламина (LMNA), часто связана с нарушениями сердечного ритма, проводимости и различными скелетно-мышечными расстройствами. Это заболевание отличается неблагоприятным прогнозом, обусловленным высоким риском внезапной сердечной смерти из-за нарушений проводимости (жизнеугрожающие блокады) или желудочковой тахикардии (фатальные желудочковые тахикардии/фибрилляции). В статье представлены 2 клинических случая ламиновых фенотипов ДКМП, ассоциированных с мутациями гена LMNA. В обучающем аспекте для практических врачей изложены дифференциальные клинические признаки потенциальных носителей LMNA мутаций, так как генетическая диагностика ламиновых ДКМП позволяет своевременно определить оптимальную тактику лечения и необходимость профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: белки ядерной ламина, мутации гена ламина А/С (LMNA), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), жизнеугрожающие аритмии, кардиовертер-дефибриллятор (КВД).

ABSTRACT

This article presents the current view on the structure and functions of nuclear lamin proteins, pathological phenotypes of persons with LMNA mutations and clinical problems of lamin-related dilated cardiomyopathy diagnostics and management. Dilated cardiomyopathy (DCM) caused by mutations in the LMNA gene is often associated with conduction disorders, cardiac arrhythmias and extracardiac features with discrete muscle disruption. This disease is characterized by a poor prognosis and high risk of sudden cardiac death due to conduction disturbances (life-threatening blockade) or ventricular tachyarrhythmias (fatal ventricular tachycardias/fibrillation). We describe here 2 cases of lamin-type DCM associated with definite LMNA mutations. Educational focus for reader-cardiologist is a recognition of potential carriers followed by molecular genetic testing for diagnostics of LMNA mutation and tissues regarding optimal management of patients, especially timing for prophylactic cardioverter-defibrillator.

Key words: nuclear lamin proteins, LMNA gene mutations, dilated cardiomyopathy (DCM), life-threatening arrhythmias, cardioverter-defibrillator.

Сведения об авторах:

Сивицкая Лариса Николаевна	ГНУ «Институт генетики и цитологии», НАН Беларуси, старший научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности, канд. биол. наук Адрес: 220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая 27, Тел.+375172686420, E- mail: cytoplasmic@mail.ru
Даниленко Нина Генусовна	ГНУ «Институт генетики и цитологии», НАН Беларуси, ведущий научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности, канд. биол. наук, Адрес: 220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая 27, Тел.+375172686420, E- mail: cytoplasmic@mail.ru
Курушко Татьяна Валентиновна	РНПЦ «Кардиология», врач отделения функциональной диагностики, 220036, Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, Тел.+375293506880, E- mail: tatkuo@mail.ru
Давыденко Олег Георгиевич	ГНУ «Институт генетики и цитологии», НАН Беларуси, д.б.н., член-корр. НАН Беларуси, заведующий лабораторией нехромосомной наследственности, Адрес: 220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 27, Тел.+375172686420, E- mail: cytoplasmic@mail.ru
Автор для контакта с редакцией: Вайханская Татьяна Геннадьевна	РНПЦ «Кардиология», ведущий научный сотрудник функциональной группы клинической патофизиологии кровообращения, канд. мед. Наук, Адрес: 220036, Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110 Тел.+375291307140, E- mail: tat_vaikh@mail.ru

Ламины – это структурные белки, компоненты ядерной ламины – белковой сети, которая лежит под внутренней мембраной ядра и определяет его размер и форму. Ядерная ламина обеспечивает прочность ядерной оболочки и организацию ядерных пор, противостоит силам деформации и защищает хроматин от физических повреждений. Как показывают исследования последних лет, наряду с выполнением структурной функции, ламины принимают участие в контроле репликации ДНК, организации хроматина и в регуляции генной экспрессии, процессинга и апоптоза [1-4].

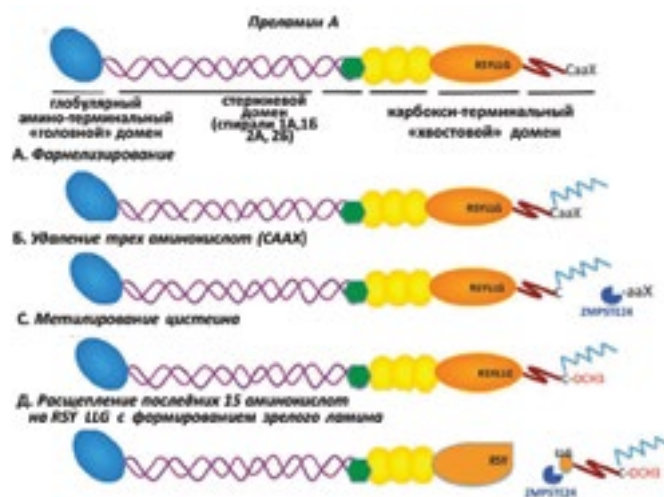
Ядерная ламина состоит из четырех ламиновых белков: А, В1, В2 и С. Ламины В1, В2 и В3 (их называют ламинами В-типа) кодируются двумя генами, LMNB1 и LMNB2 и синтезируются во всех клетках многоклеточных животных. Ламины А и С (так называемые ламины А-типа) являются продуктами альтернативного сплайсинга одного гена LMNA и обнаруживаются в сравнимых количествах в дифференцированных тканях всех позвоночных, в т.ч. человека. Все белки, ламины типа В и преламина А, синтезируются с консервативным мотивом на карбоксильном конце молекулы – СaaX (С – цистеин, aa – две алифатические аминокислоты, X – любая аминокислота) [5,6].

Преламина А и В для превращения в ламины (рис. 1: А-Д) подвергаются целой серии посттрансляционных модификаций, которые происходят на карбоксильном конце молекулы: А) фарнезилирование цистеина из СaaX мотива; Б) эндопротеолиз и высвобождение последних трех аминокислот белка (aaX); С) метилирование вновь образованного фарнезилцистеина; Д) второй эндопротеолиз, отщепляющий дополнительно 15 аминокислот с карбоксильного конца, в том числе и фарнезилцистеин.

У ламинов В второго протеолиза нет, они остаются с фарнезильной группой на С-конце. Функцией фарнезильной группы является установление связи ламина с ядерной мембраной либо путем прямого взаимодействия с липидной мембраной, либо опосредованно, с помощью белок-белковых взаимодействий [7,8].

Молекулы ламинов имеют массу 60–89 кДа и трехчленную структуру, состоящую из центрального альфа-спирального

Рисунок 1. Этапы созревания преламина в ламин А



Примечание: RSYLLG – аминокислотные остатки на С-конце белка в последовательности, указанной в однобуквенной номенклатуре (Ali J. Marian, Cardiogenetics, 2011, 16б, с изменениями).

стержня, ограниченного коротким глобулярным аминокислотным «головным» доменом и длинным карбокси-терминальным «хвостовым» доменом. Большая часть ламиновых белков сконцентрирована в ядерной ламине, однако небольшая фракция обычно обнаруживается в нуклеоплазме [9]. Гены, кодирующие ламиновые белки, представлены в таблице 1.

Отдельные ламиновые белки А и В типа полимеризуются в клетках в гомополимеры, которые могут объединяться в ламине в единую сетчатую структуру, тогда как в нуклеоплазме такой упорядоченности не обнаруживается. Экспериментально, при последовательном избирательном сайленсинге каждого из ламиновых генов доказано, что формирование единой ламиновой сети происходит под контролем гена LMNB1. Выключение LMNA или LMNB2, в отличие от LMNB1, не оказывало влияния на структуру сети ламиновых белков в целом.

Таблица 1. Гены ламинов и кодируемые ими белки

Ген	Локус на хромосоме	Число экзонов	Белки, количество аминокислот	Примечания (тип синтеза)
LMNA	1q22	17	Ламин А - 654 Ламин С - 572	Альтернативный сплайсинг LMNA
LMNB1	5q23.2	12	Ламин В1 - 586	Обычный
LMNB2	19p13.3	14	Ламин В2 – 620 Ламин В3 – 483	Альтернативный сплайсинг

Предполагается, что ламиновый ген LMNB1 контролирует образование структурной основы ядерной ламины. Выявлено, что ламиновые белки В1 и В2 собираются в отдельные, но взаимосвязанные сети и по-разному взаимодействуют с сетью, образованной ламинами А и С. Установлено также, что ламиновые белки А-типа преимущественно ассоциируются с участками хроматина, богатыми генами [10], тогда как участки хромосом с малым числом генов связаны в ламине с белками В1 [11]. В нормальных клетках взаимодействие ламинов А- и В-типов между собой и с хроматином ядра создает возможность тонкой регуляции экспрессии генов. Нарушение этого процесса при поражении любого из ламиновых компонентов лежит в основе так называемых ламинопатий [10].

Ламинопатии. Заболевания, развивающиеся в результате мутаций в генах белков ядерной ламины, называют ламинопатиями. При этом, вышеуказанные синдромы могут вызываться мутациями как в генах собственно ламинов, так и в генах белков-партнеров (SREBP1, эмерины) и ферментов, участвующих в процессинге ламинов [12]. Клинические синдромы ламинопатий были описаны еще в конце 19-го века, однако лишь в 1999 году мутация гена ламина А/С была впервые выявлена у пациентов с аутосомно-доминантным заболеванием – мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса (EDMD) [13,14]. Позже с ламиновыми мутациями были ассоциированы более десятка клинических расстройств, формирующих уже известные синдромы с поражением, преимущественно, определенного вида ткани: поперечно-полосатые мышцы, жировая ткань, сердечный миокард, периферические нервы или множественные ткани в результате прогероидных фенотипов [15]. В таблице 2 приведены известные к настоящему времени синдромы и заболевания, генетически детерминированные ламиновыми мутациями.

Точный механизм развития ламин-ассоциированных заболеваний до сих пор еще детально не изучен. Доминируют две основные гипотезы, объясняющие наблюдаемые патологические фенотипы: структурная гипотеза и гипотеза «генной экспрессии». Согласно первой, недостаток ламинов или некорректная сборка мутантных ламиновых белков приводит к снижению прочности ядерной ламины и повышению уязвимости ядра и клетки в целом [1,16]. Прежде всего при этом страдают клетки, подвергающиеся механическому стрессу, такие как мышечные клетки и кардиомиоциты, с развитием дегенеративных изменений [17]. Вторая гипотеза предполагает нарушение взаимосвязи между ядерной ламинной и факторами транскрипции [2,18,19]. Недавно была сформулирована еще одна гипотеза, согласно которой мутация ламинов А/С или отсутствие ламинов А-типа могут провоцировать третий механизм патогенеза – временную декомпартиментализацию (из-за нарушения целостности ядерной мембраны), приводящую к неадекватному обмену между ядерными и цитоплазматическими компонентами [20].

Кардиомиопатии, вызванные генными мутациями LMNA,

часто сопровождаются скелетно-мышечными расстройствами (периферические миопатии) различной степени выраженности. Чаще встречается мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса аутосомно-доминантного типа и поясно-конечностная мышечная дистрофия с нарушением атриовентрикулярной проводимости типа 1В. Иногда отмечаются изолированные скелетно-мышечные аномалии в виде мускульных гипо/гипертрофий конечностей.

Предварительный диагноз ламин-ассоциированной ДКМП можно предположить у пациентов с дефектами проводимости (атриовентрикулярная блокада или хронотропная дисфункция синусового узла); при сочетании ДКМП с аномалиями скелетных мышц (мышечная слабость/миопатии, сухожильные контрактуры, повышение уровня креатинфосфокиназы); при появлении суправентрикулярной или желудочковой тахикардии через несколько лет после выявления ДКМП. Дефекты проводимости, желудочковые и наджелудочковые аритмии манифестируют в возрасте 20-30 лет. Желудочковые тахикардии могут возникать на различных стадиях заболевания. Миопатический комплекс (слабость/миопатия скелетных мышц) может отсутствовать или присоединиться в поздней стадии болезни. Хронология симптомов и клинические проявления заболевания могут различаться между родственниками внутри одной семьи.

В качестве примера представляем два клинических случая ламин-ассоциированной ДКМП с сопутствующим миопатическим синдромом различной степени выраженности: первое наблюдение заболевания (пациентка К.) с быстрым прогрессирующим течением кардиомиопатии, бивентрикулярной дисфункцией и развитием тяжелой сердечной недостаточности (СН), сопровождающееся легкой изолированной скелетно-мышечной аномалией в виде умеренной гипотрофии бедренных мышц; второе наблюдение (пациент С.) с медленно-прогрессирующим течением ДКМП, умеренно выраженной СН и прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса с тяжелыми нарушениями опорно-двигательных функций. Общей в двух случаях была кардиальная манифестация заболевания в виде аритмических и синкопальных эпизодов; и в первом, и во втором случае выявлены идентичные (синдром Фредерика) нарушения ритма (фибрилляция предсердий) и проводимости (атриовентрикулярная блокада 3 степени) с синкопе.

Клинический случай 1. Пациентка К., женщина 1991 г.р., без семейного анамнеза ДКМП. Первые жалобы в виде чувства сердцебиения и нарушения сердечного ритма появились в 21-летнем возрасте. При электрокардиографическом (ЭКГ) обследовании выявлены: низкий вольтаж комплексов QRS в стандартных и грудных отведениях, плохо визуализируемый низкоамплитудный зубец Р, синусовая брадикардия с ЧСС 50 уд. в 1 мин, АВ блокада 1 ст., одиночные предсердные экстрасистолы, в т.ч. с заблокированным проведением. При ультразвуковом исследовании сердца морфо-функциональной патологии не обнаружено: конечно-диастолический диаметр левого

Таблица 2. Клинические синдромы кардиальных и экстракардиальных ламинопатий

Ламинопатии	Клинические проявления	Тип наследования
Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 2 (EDMD2)	Ранние контрактуры локтей, ахиллова сухожилия и задней части шеи, жесткость позвоночника, медленно прогрессирующая мышечная слабость в руках и голенях, дилатационная кардиомиопатия с АВ блокадой	Аутосомно-доминантный
Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 3 (EDMD3)	Общая схожесть с EDMD2. Контрактуры, диффузная мышечная дистрофия, отсутствие кардиомиопатии	Аутосомно-рецессивный
Дилатационная кардиомиопатия 1А (CMD1A)	Дилатация и дисфункция миокарда, нарушения ритма и проводимости (АВ блокада и ПБЛНПГ), мышечная слабость, мышечная дистрофия, ограничение подвижности в суставах, контрактуры	Аутосомно-доминантный
Конечно-поясная мышечная дистрофия 1В (LGMD1B)	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость и гипотрофии, симптомы «крыловидных лопаток», «утиной походки», поясничный гиперлордоз	Аутосомно-доминантный
Частичная семейная липодистрофия Даннигана (FPLD2)	Пациенты рождаются с нормальным распределением жира, но после наступления половой зрелости проявляются региональные потери жира конечностей, сопутствующие сахарный диабет или резистентность к инсулину	Аутосомно-доминантный
Болезнь Шарко-Мари-Тута 2 типа (CMT2B1)	Характерно снижение нервной чувствительности, потеря больших миелинизированных волокон и аксональная дегенерация	Аутосомно-рецессивный
Мандибуло-акральная дисплазия тип А (MADA)	Характерна задержка роста, пациенты имеют уменьшенную челюсть, недоразвитые ключицы, другие врожденные аномалии скелета, частичную липодистрофию и прогероидные признаки	Аутосомно-рецессивный
Прогерия Хатчинсона-Гилфорда (HGPS)	Проявляются признаки ускоренного или преждевременного старения. Обычно пациенты умирают на втором десятилетии жизни от инфаркта миокарда или инсульта. Другими признаками являются склеротические изменения кожи, контрактуры суставов, выпуклые глаза, уменьшенные челюсти, уменьшение подкожно-жировой клетчатки, выпадение волос, пятнистость кожи и видимая подкожная сосудистая сеть, нарушения роста	Аутосомно-доминантный
Рестриктивная дермопатия	Задержка роста, плотная жесткая кожа, с эрозией на месте сгибов, поверхностные сосуды, облысение, микрогнатия и другие нарушения костей	Аутосомно-рецессивный
Синдром рука-сердце, словенский тип	Сочетание различных пороков развития верхних конечностей и врожденных пороков сердца. Степень мальформации рук различна. Кроме этого, характерны другие нарушения скелета. Наблюдаются дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана	Аутосомно-доминантный

желудочка (КДД ЛЖ) 48 мм, конечно-систолический диаметр (КСД) ЛЖ 29 мм, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 123 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 47 мл; конечно-диастолический объем правого желудочка (КДО ПЖ) 63 мл, конечно-систолический объем ПЖ 28 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 62% (по Симпсону), фракция выброса правого желудочка (ФВ ПЖ) 55%. Через два года пациентка госпитализирована в республиканский кардиологический центр с клиническими признаками сердечной недостаточности (СН), соответствующими III ФК NYHA, с жалобами на приступы удушья по ночам, тяжесть и боли в правой подреберной области,

одышку, синкопе и предобморочные состояния. Клиника СН развивалась быстро, в течение 3-х месяцев с момента появления первых симптомов – одышки и слабости.

Объективно при осмотре: ЧДД 23 в 1 мин, PS = 51, ЧСС = 60 уд. в 1 мин., АД 100/60 мм рт. ст.; перкуторно – расширение границ сердца, разлитой верхушечный толчок; аускультативно – сердечные тоны аритмичные, систолический шум над мечевидным отростком, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких; пальпаторно – увеличение правой доли печени (+2,5 см от края реберной дуги); локально – периферические отеки стоп и голеней, признаки гипертрофии икроножных

мышц, умеренно выраженная гипотрофия бедренных мышц (преимущественно квадрицепсы) без снижения мышечной силы и тонуса с нормальными периостальными рефлексамии. На ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСС 51-60 в 1 мин, неполная блокада левой ножки пучка Гиса (альтернирующие блокады передневерхнего и задненижнего разветвления), интермиттирующая полная блокада правой ножки пучка Гиса. При эхокардиографическом (Эхо-КГ) исследовании выявлена дилатация и глобальная систолическая дисфункция обоих желудочков с дилатацией предсердий: ФВ ЛЖ 27%, среднее значение продольной деформации ЛЖ (mean global strain – ср. GS) – 8,6%; ФВ ПЖ 39%, продольная деформация ПЖ (ср. GS) – 9,8%; КДД ЛЖ 56 мм (индекс 28 мм/м²), КСД ЛЖ 46 мм, КДО ЛЖ 171 мл, КСО ЛЖ 124 мл; КДО ПЖ 122 мл, КСО ПЖ 74 мл; левопредсердный объем составил 78 мл, объем правого предсердия – 200 мл; среднее давление в легочной артерии (ср.ДЛА) – 28 мм рт. ст. Обнаружены признаки трабекулярного строения верхушки ЛЖ, заднебоковых отделов ЛЖ, верхушки ПЖ, межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ. С помощью кардиореспираторного теста выявлено пиковое потребление кислорода (VO₂) в последние 30 сек физической нагрузки – пик VO₂ – 15,5 мл/кг/мин (диапазон половозрастной нормы 29-42 мл/кг/мин). При суточном мониторинге ЭКГ выявлены следующие нарушения сердечного ритма и проводимости: фибрилляция предсердий (ФП) брадисистолической формы со средней ЧСС 45 уд. в 1 мин; частая полиморфная желудочковая экстрасистолия (>300/час), в т.ч. парная (345 куплетов/сут) и групповая (13 триплетов/сут); в ночное и утреннее время зарегистрированы альтернирующие эпизоды синдрома Фредерика (АВ блокада 3 степени дистального типа общей длительностью 15 час/сут с минимальной ЧСС 24 уд. в 1 мин) и 40 пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии двух морфологических форм (в виде блокады правой ножки пучка Гиса и задненижнего разветвления левой ножки пучка Гиса).

При лабораторно-биохимическом исследовании крови выявлено повышение уровней сывороточной креатинфосфокиназы – 293 U/L (норма 24-190 U/L) и мозгового натрийуретического пептида – 789 пг/ммоль (норма 0-50 пг/ммоль). При селективной ангиографии коронарных артерий видимых патологических изменений коронарного русла не обнаружено. С помощью сцинтиграфии миокарда (в состоянии покоя) выявлены зоны гипоперфузии в передней, переднебоковой, передневерхушечной и задней областях ЛЖ.

Магнитно-резонансное исследование выполнено пациентке на абдоминальной катушке в неполном объеме из-за значительных клинических проявлений левожелудочковой СН (приступы ОЛЖН) в горизонтальном положении в условиях сканирования. Выявлены признаки диффузной дилатации всех камер сердца; расширение легочного ствола до 44 мм (превышение диаметра аорты); снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ без признаков истончения и без жировой инфильтрации миокарда и эпикарда; повышенная трабекулярность миокарда ПЖ; жидкость в полости перикарда и в видимых отделах брюшной полости.

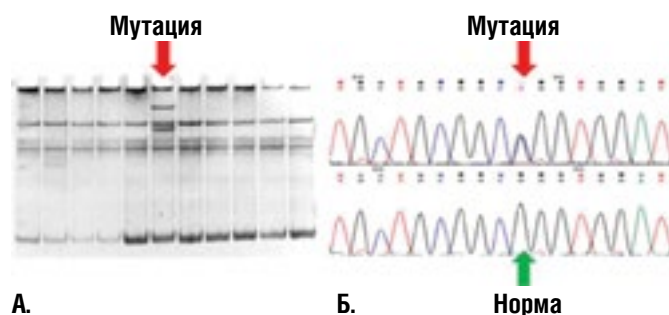
С целью первичной профилактики ВС пациентке проведена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора (КВД).

Несмотря на проведение адекватной медикаментозной терапии (базовое лечение СН ингибиторами АПФ, бета-бло-

каторами, антагонистами альдостерона, диуретиками), наблюдалось дальнейшее прогрессирование симптомов СН с развитием асцита и гидроперикарда. Пациентку с клиническими признаками сердечной недостаточности, резистентной к фармакотерапии, и прогрессирующим негативным ремоделированием сердца (увеличение КДО ЛЖ до 180 мл и КСО ЛЖ до 140 мл; снижение ФВ ЛЖ до 22% и ср. GS ЛЖ до – 5,2%; увеличение КСО ПЖ до 93 мл и КДО ПЖ до 131 мл; уменьшение ФВ ПЖ до 29% и ср. GS ПЖ до – 4,9%; появление признаков выраженной легочной гипертензии со ср. ДЛА = 46 мм рт. ст.) включили в лист ожидания пересадки сердца с последующей дальнейшей успешной ортотопической трансплантацией сердца.

С согласия пациентки проведено молекулярно-генетическое исследование гена LMNA методом анализа конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК (SSCP) и прямого секвенирования. В экзоне III гена LMNA было выявлено гетерозиготное носительство нуклеотидной замены G>C (рис. 2).

Рисунок 2. Результаты молекулярно-генетического исследования гена LMNA у пациентки К



А. Электрофореграмма SSCP-анализа экзона III гена LMNA; стрелкой указан образец с измененной конформацией одноцепочечных фрагментов ДНК.

Б. Фрагмент нуклеотидной последовательности экзона III с идентифицированной заменой G>C (мутация) и без нее (норма)

Согласно базе данных dbSNP NCBI, представленная замена соответствует с.569G>C в κДНК^{LMNA} (NM_170708, rs267607571) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/]. На уровне белка эта мутация приводит к замещению аминокислотного остатка аргинина на пролин в позиции 190 – p.Arg190Pro. Следует отметить, что эта позиция считается «горячей точкой» в структуре ламина A/C. В таблице 3 представлены мутации, затрагивающие 190-й аминокислотный остаток, по данным UMD-LMNA Mutation Database (http://www.umd.be/LMNA/ дата доступа 06.04.2015), включающие как однонуклеотидные замены, так и малые делеции/инсерции. Согласно этой базе данных, а также dbSNP NCBI, замена с.569G>C (p.Arg190Pro) ранее не описана, а носитель этой мутации уникален.

Мутация p.Arg190Pro локализуется в альфа-спиральном сегменте coil 1B ламина A/C. Наряду с еще двумя такими же сегментами, названными coil 1A и coil 2, он входит в состав «стержневого» rod-домена. Это центральный домен всех промежуточных филаментов, представленный в виде суперспирали (coiled coil); строение ламина A/C и организация доменов схематически изображены на рисунке 3.

Таблица 3. Мутации, описанные в кодоне 190 ламина А/С

Замена в белке	Замена в кДНК	Экзон	Кодон	Домен белка	Тип мутации	Результат мутации
	c.566_567delinsCC	3	190	Coil 1b	indels	indels
p.Arg190Trp	c.568C>T	3	190	Coil 1b	Ts	C>T
p.Arg190fsX22	c.568_1995del	3	190	Coil 1b	InF	Stop at 211
p.Arg190Gln	c.569G>A	3	190	Coil 1b	Ts	G>A

Рисунок 3. Доменная организация ламина А/С



Цилиндрами обозначены альфа-спиральные структуры (coil), овалами – глобулярные домены

Суперспираль – это третичная структура фибриллярных белков; в случае ламина А/С она формируется путем соединения двух молекул, когда их coil-сегменты скручиваются друг с другом, образуя «двойную спираль». Известно, что аминокислота пролин обладает крайне низким потенциалом к образованию регулярных спиральных структур. Включение пролина в состав альфа-спирального сегмента при мутации p.Arg190Pro отклоняет спираль от основной оси и изгибает ее. В дальнейшем при димеризации ламина А/С, осуществляемой путем взаимодействия coil-сегментов двух молекул, пролиновый остаток играет критическую роль, препятствуя формированию суперспирального домена. Последний крайне необходим для формирования ламиновой сети на внутренней поверхности ядерной оболочки. Вследствие этого ядерная ламина не способна в полной мере выполнять свои функции, что и приводит к развитию патологии.

Клинический случай 2. Пациент С., мужчина 1969 г.р. Впервые слабость в мышцах верхних и нижних конечностей появились в 5-летнем возрасте. С возрастом постепенно менялась походка «по типу утиной» и развивались контрактуры в шейном отделе позвоночника, локтевых и голеностопных суставах. К третьей декаде жизни сформировался миопатический симптомокомплекс с выраженным проксимальным тетрапарезом и множественными сухожильными контрактурами. Предварительные диагнозы миопатии Дюшена-Беккера и Крейтцфельдта-Якоба уточнялись, проводилось молекулярно-генетическое исследование гена дистрофина (мутаций в 60 анализируемых экзонах не выявлено).

Манифестирование кардиальной патологии произошло в 40-летнем возрасте, когда впервые появились синкопальные состояния. Пациент в 2009 г. госпитализирован в РНПЦК с жалобами на одышку и обморочные состояния.

Объективно при осмотре: ЧДД 20 в 1 мин, PS = ЧСС = 36 в 1 мин., АД 125/60 мм рт. ст.; аускультативно – тоны сердца ритмичные, приглушены, дующий систолический шум над мечевидным отростком, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких; пальпаторно – печень у края реберной дуги; локально – периферические отеки голеней. Мышечно-неврологический статус: атрофия мышц плечевого пояса и спины с формированием поясничного гиперлордоза, гипотрофия мышц бедер; сгибательная контрактура локтевых и голено-

стопных суставов. Мышечная сила снижена в руках и ногах, мышечный тонус не изменен, сухожильно-периостальные рефлексy с верхних и нижних конечностей не вызываются, нарушений чувствительности не выявлено. Передвигается при помощи трости.

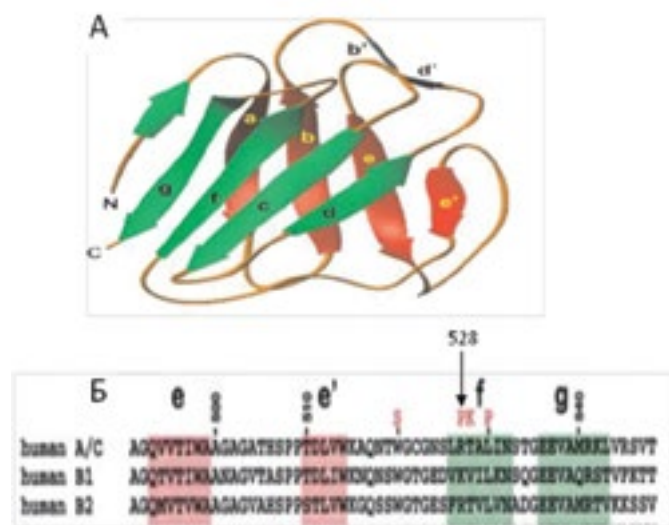
На ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСС 36 в 1 мин, узловой замещающий ритм. При Эхо-КГ исследовании выявлена дилатация и обоих желудочков с умеренной систолической дисфункцией левого желудочка: ФВ ЛЖ 44%, ср. GS – 15,6%; КДД ЛЖ 65 мм, КСД ЛЖ 45 мм, КДО ЛЖ 204 мл, КСО ЛЖ 116 мл; КДО ПЖ 67 мл, КСО ПЖ 27 мл; ФВ ПЖ 60%; ср. ДЛА – 34 мм рт. ст. При суточном мониторинге ЭКГ выявлены: фибрилляция предсердий (ФП) брадисистолической формы со средней ЧСС 38 уд. в 1 мин; основной ритм – узловой замещающего генеза на фоне синдрома Фредерика (ФП с АВ блокадой 3 степени) и эпизоды выскальзывающего идиовентрикулярного ритма с минимальной ЧСС 32 уд. в 1 мин), мономорфная одиночная желудочковая экстрасистолия (318 ЖЭС/сут); при лабораторно-биохимическом исследовании крови выявлено повышение уровней сывороточной креатинфосфокиназы – 471 U/L и мозгового натрийуретического пептида – 213 пг/ммоль. При селективной коронарной ангиографии атеросклеротических изменений венечных артерий не обнаружено. Пациенту имплантирован однокамерный электрокардиостимулятор (режим VVIR) и индивидуализирована медикаментозная терапия (верошпирон 25 мг/сут, метопролол суцинат 50 мг/сут и рамиприл 2,5-5 мг/сут). В 2010 г. неврологами верифицирован клинический диагноз: мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса. При динамическом 5-летнем наблюдении отмечалось дальнейшее прогрессирование скелетно-мышечной патологии без клинических признаков прогрессирования СН и негативного ремоделирования сердца. При контрольном обследовании в 2015 г. кардиальных жалоб не предъявляет (на фоне базовой медикаментозной терапии); передвигается с помощью костылей; на ЭКГ: фибрилляция предсердий, ритм ЭКС с ЧСС 60 уд. в 1 мин; при ХМ ЭКГ: ритм ЭКС (99%) в режиме VVIR с базовой частотой 60 уд. в 1 мин, 1% спонтанного ритма и 118 ЖЭС; при Эхо-КГ исследовании: ФВ ЛЖ 46%, ср. GS – 15,9 %; КДД ЛЖ 63 мм, КСД ЛЖ 44 мм, КДО ЛЖ 190 мл, КСО ЛЖ 102 мл; КДО ПЖ 68 мл, КСО ПЖ 27 мл; ФВ ПЖ 60%; ср. ДЛА – 34 мм рт. ст.

При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлено гетерозиготное носительство мутации c.1247C>G (NM_001257374.2, rs57629361) в экзоне IX гена LMNA, который кодирует карбокси-терминальный «хвостовой» домен ламина А/С. Эта мутация приводит к замене аминокислотного остатка триптофана на аргинин в положении 528 первичной последовательности белка – p.Thr528Arg.

Пространственная структура хвостового домена ламина А/С имеет определенные сходства со вторичной структурой иммуноглобулинов, за что он получил название – Ig-подобный

домен. Его функция до сих пор не ясна, поэтому точно определить, какой эффект будут оказывать мутации в нем, затруднительно. При изучении пространственной структуры этого глобулярного домена выявлено, что он состоит из двух бета-листов (рис. 4 А). Один из них образован пятью, а другой – четырьмя бета-цепочками. Позиция 528 находится в цепи «f» пятикомпонентного бета листа (рис. 4 Б). Ученые полагают, что мутации в этой бета-цепочке нарушают укладку «хвостового» домена. Это снижает стабильность всего белка и приводит к развитию таких ламинопатий, как EDMD и LGMD1B [21].

Рисунок 4. Пространственная организация и первичная последовательность ламин [21]



А. Пространственная организация Ig-домена ламина А

Б. Фрагмент первичной последовательности ламин (491-548)

Цветом обозначены цепи, относящиеся к разным бета-листам; стрелкой указана позиция 528, сверху последовательности указаны замены, определенные для EDMD и LGMD

Еще одним предположительным механизмом нарушений, вызванных мутацией p.Thr528Arg, являются изменения в фосфолипид-связывающем С2 домене. Последний регулирует каталитическую активность некоторых ферментов, в том числе протеинкиназы С (ПКС), и структурно относится к Ig-домену [21]. Мутации в этой области могут привести к снижению активности ПКС, которая посредством фосфорилирования осуществляет контроль над функциями белков, участвующих в клеточных сигнальных путях. В результате клетки не могут быстро и согласованно реагировать на сигналы и их стрессоустойчивость снижается.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно более 55 генов, мутации которых ассоциированы с ДКМП [23-26]. По данным разных авторов, на долю первичных ДКМП, обусловленных мутациями генов, кодирующих структурные белки миокарда, приходится не менее 25-40% зарегистрированных случаев, а по некоторым данным – до 60% [24-27]. Ламиновый генотип ДКМП является прогностически наиболее неблагоприятным среди других генных мутаций: согласно результатам мета-анализа,

проведенного Van Berlo и С. Meune, у пациентов-носителей ламиновых аномалий отмечается высокая летальность; так, в течение 3-х летнего периода наблюдения выявлено 46% случаев внезапной смерти, несмотря на наличие пейсмекеров в группе больных с брадиаритмиями [28]. В исследовании М. Pasotti период наблюдения пациентов с ламин-ассоциированной ДКМП составил 36-107 (медиана 57) месяцев: в 55,1% случаев выявлены желудочковые тахикардии, 24,5% больных имплантированы кардиовертер-дефибрилляторы, у 32,7% носителей ламиновых мутаций зарегистрирована ВСС, а 30,6% пациентов проведена трансплантация сердца [29].

Точные критерии кардиоламиновых аномалий пока еще не разработаны, однако исследователями предложены некоторые клинические предикторы LMNA-связанной ДКМП. Поражение скелетных мышц (от незначительной мышечной слабости до выраженной миопатии), суправентрикулярная/желудочковая тахикардия, дефекты проводимости (атрио-вентрикулярные блокады различной степени выраженности, дисфункции синусового узла), умеренная дилатация левого желудочка – это основной симптомокомплекс клинических признаков, которые могут выявляться вне зависимости от наличия семейного анамнеза [30,31].

В многоцентровых крупных исследованиях проведен анализ клинических особенностей, выявленных у носителей ламиновых мутаций (среди семей с ДКМП и поясно-конечностной мышечной дистрофией). У пациентов отмечались типичные ЭКГ-признаки: низкая амплитуда зубца Р, удлинение интервала PR и нормальная длительность комплекса QRS [30-31]. Нарушения проводимости, наджелудочковые или желудочковые аритмии выявлены в начале жизни (до достижения 10 лет) у нескольких детей, в возрасте до 30 лет – у 74% лиц и старше 30 лет – у 92% пациентов; электрокардиостимуляторы были имплантированы в возрасте моложе 20 лет в 3 % случаев и старше 30 лет – в 44% [30]. Проведенные исследования продемонстрировали высокую внезапную смертность среди носителей мутации LMNA (средний возраст 46 лет), 46% погибли внезапно и 12% вследствие прогрессирующей СН. Смертность одинаково высока среди пациентов с изолированным сердечным фенотипом ламиновой ДКМП и у пациентов с сочетанной ДКМП и скелетно-мышечной дистрофией [30-35].

С 2010 г. обновлены практические рекомендации по генетической диагностике кардиомиопатий с включением специальной позиции по лечению и диагностике ламин-связанной ДКМП [36-41]. Основные положения европейских и американских кардиологов совпадают по концепции выделения ламиновых фенотипов ДКМП для обязательного молекулярно-генетического тестирования и, в случае идентификации LMNA-ассоциированной ДКМП, ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики ВС [28-36].

Ретроспективное многоцентровое исследование 299 носителей кардиоламиновых мутаций подтвердило высокий риск развития желудочковой аритмии (период наблюдения 43 месяцев): у 18% пациентов развилась внезапная смерть, проводилась легочно-сердечная реанимация или терапия/разряд дефибриллятора [29]. У больных с имплантированным дефибриллятором частота терапии КВД составила 13% в год при вторичной профилактике и 8% в год – при первичной профилактике. Но основной фенотип кардиоламиновой аномалии – это ДКМП в сочетании с дефектами проводимости и/

или желудочковыми тахикардиями при наличии (или отсутствии) поражения скелетных мышц [28–36]. Заболевание связано с плохим прогнозом, обусловленным высоким риском внезапной сердечной смерти из-за нарушений проводимости (жизнеугрожающие блокады) или желудочковой тахикардии (фатальные желудочковые тахикардии/фибрилляции). Дефекты проводимости и наджелудочковые аритмии манифестируют в возрасте 20–30 лет, желудочковые тахикардии могут возникать на различных стадиях заболевания. Миопатический комплекс (слабость/миопатия скелетных мышц) может отсутствовать или присоединиться в поздней стадии болезни. Хронология симптомов и клинические проявления заболевания могут различаться между родственниками внутри одной семьи [24–42].

Таким образом, при выявлении дилатационной кардиомиопатии с признаками ламинарных аномалий: миопатический симптомокомплекс (мышечная слабость, мышечная гипотония, мышечные гипотрофии, гипорефлексия, контрактуры, повышение уровня сывороточной КФК); аритмический синдром (дефекты проводимости в виде атриовентрикулярной блокады или дисфункции синусового узла, появление суправентрикулярной или желудочковой тахикардии через 1–2 года после выявления ДКМП); синдром гипертрабекулярного строения миокарда) независимо от наличия семейного анамнеза (семейные или идиопатические формы) в связи с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания, необходимо проведение молекулярно-генетического анализа с секвенированием гена LMNA для верификации диагноза и определения оптимальной лечебной стратегии [43].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burke B, Stewart CL. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 575–585
- Cohen M, Lee KK, Wilson KL, Gruenbaum Y. Transcriptional repression, apoptosis, human disease and the functional evolution of the nuclear lamina. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 41–47
- Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest* 2004; 113(3): 370–8
- Hutchison CJ. Lamins: building blocks or regulators of gene expression? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(11): 848–58
- Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem* 1993; 268: 16321–16326
- Dechat T. Nuclear lamins: Major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev* 2008; 22: 832–853.
- Mattout A, Dechat T, Adam S A, Goldman and Gruenbaum Y. Nuclear lamins, diseases and aging//*Current Opinion in Cell Biology* 2006, 18:335–341
- Meshorer E, Gruenbaum Y. Gone with the Wnt/Notch: stem cells in laminopathies, progeria, and aging. *J Cell Biol* 2008; 181(1): 9–13
- Moir R., Yoon M., Khuon S., Goldman R. Nuclear lamins A and B1: Different pathways of assembly during nuclear envelope formation in living cells. *J Cell Biol* 2000; 151: 1155–1168
- Shimi T, Pfliegerhaa K, Kojima S, et al. The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription //*Genes Dev* 2008; 22(24): 3409–3421
- Guelen L., Pagie L., Brasset E., et al. Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions. *Nature* 2008; 453: 948–951
- Rajendran V., Purohit R., Sethumadhavan R. In silico investigation of molecular mechanism of laminopathy caused by a point mutation (R482W) in lamin A/C protein. *Amino Acids* 2012; 43 (2): 603–615
- Bonne G., Di Barletta M.R., Varnous S. et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285–288
- Fatkin D., MacRae C., Sasaki T. et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715–1724
- Worman H., Ostlund C., Wang Y. Diseases of the nuclear envelope. *Cold Spring Harb Perspect. Biol* 2010; 2: 760–776
- Houben F. De Vos W. H. Krapels I. P. et al. Cytoplasmic localization of PML particles in laminopathies. *Histochem Cell Biol* 2013; 139:119–134
- Hutchison CJ, Alvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci* 2001; 114(1): 9–19
- Wilson KL, Zastrow MS, Lee KK. Lamins and disease: insights into nuclear infrastructure. *Cell* 2001; 104(5): 647–650
- Schirmer EC, Foisner R. Proteins that associate with lamins: many faces, many functions. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2167–2179
- De Vos WH, Houben F, Kamps MV et al. Repetitive disruptions of the nuclear envelope invoke temporary loss of cellular compartmentalization in laminopathies. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 4175–4186
- Dhe-Paganon S1, Werner ED, Chi YI, Shoelson SE. J Structure of the globular tail of nuclear lamin. *Biol Chem* 2002; 277(20): 17381–17384.
- Verdaguer N, Corbalan-Garcia S, Ochoa WF Fita et al. Ca(2+) bridges the C2 membrane-binding domain of protein kinase Calpha directly to phosphatidylserine. *J EMBO* 1999; 18(22): 6329–6338
- Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genet Med* 2010; 12: 655–667
- Van Tintelen J. Peter , Petronella G. Pieper, Karin Y. Van Spaendonck-Zwarts et al. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovascular Research* 2014; 101:571–578
- Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33: 296–304
- Fatkin D, Otway R, Richmond Z. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 129–140
- R. Weichenhan, T.M. Strom, A. Pfeufer et al. Cardiomyopathies. Targeted Next-Generation Sequencing for the Molecular Genetic Diagnostics of Cardiomyopathies. *J Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 110–122
- Van Berlo JH, Meune C, Anselme F et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations port end a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005; 83: 79–83
- Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and

- risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1250-1260.
30. Ph.Charron, E. Arbustini, G. Bonne. What Should the Cardiologist know about Lamin Disease? *Arrhythmia & Electrophysiology* 2012; 1: 22–28
 31. Parks SB, Kushner JD, Nauman D et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *A. Heart J* 2008; 56: 161-169
 32. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354: 209–210
 33. Fernandez X, Dumont CA, Monserrat L et al. Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 2008; 126: 136–137
 34. Ehlermann P, Lehrke S, Papavassiliu T, et al. Sudden cardiac death in a patient with lamin A/C mutation in the absence of dilated cardiomyopathy or conduction disease. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 547–551
 35. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 493-500
 36. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 1: 2715-2726
 37. Frey N, Katus HA. Dilated cardiomyopathy as a genetic disease: molecular and clinical aspects. *Internist* 2008; 49: 43–50
 38. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genet. Med* 2010; 12: 655-667
 39. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur. Heart J* 2012; 33: 296-304
 40. Fatkin D, Otway R, Richmond Z. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Heart Fail. Clin* 2010; 6: 129–140
 41. Hugh Watkins, Houman Ashrafian, D.Phil., Charles Fedwood. *Inherited Cardiomyopathies. New Engl. J Medicine* 2011; 364(17): 1643-1656
 42. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am. Coll. Cardiol* 2011; 57: 1641-1649
 43. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н, Даниленко Н.Г. и соавт. Что должен знать сегодня кардиолог о дилатационной кардиомиопатии, связанной с мутацией гена ламина (LMNA)? *Кардиология в Беларуси* 2013; 4 (29): 64-81.

Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Данилов Н.М., Масенко В.П., Чазова И.Е.

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, ИКК им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Paramonov V.M., Martynyuk T.V., Dadacheva Z.H., Danilov N.M., Masenko V.P., Chazova I.Ye.

CLINICAL AND HEMODYNAMIC PROFILE AND NEUROHORMONAL INDICATORS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION, DEPENDING ON VASOREACTIVITY RESERVE OF PULMONARY ARTERIES

Russian Cardiology Research and Production Complex, Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клиничко-гемодинамический профиль, нейрогуморальные показатели у пациентов с ИЛГ в зависимости от сохранности резерва вазореактивности легочных артерий.

Материал и методы: в исследование был включен 131 больной ИЛГ (средний возраст 32,4±3,2 год). Всем больным проводилось рутинное лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), трансторакальная ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с острой фармакологической пробой (ОФП) с использованием одного или двух вазодилататоров (ВД). С целью исследования нейрогуморального статуса проводился анализ уровня 6-кето-ПгF1β, NO, ЭТ-1, норадреналина, адреналина, NT-proANP, NT-proBNP (НУП), активность ренина, АII, альдостерона (РААС).

Результаты: были установлены значительные отличия клиничко-гемодинамического профиля и нейрогуморальных показателей у больных ИЛГ в зависимости от наличия (ОФП+) и отсутствия (ОФП-) резерва вазореактивности легочных артерий (ЛА). Все больные ФК IV и наибольшее количество пациентов с ФК III относились к группе с ОФП-, когда существенно большее число больных с ФК I и II относилось к ОФП+. При проведении Т6МХ больные ИЛГ с сохранным резервом вазодилатации дистанция была существенно больше при меньшей выраженности одышки, чем больные из группы ОФП-. В группе с ОФП- был определен больший уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА). При сравнении данных КПОС все гемодинамические показатели в группах значительно различались, прогностически лучшие данные отмечены группе с ОФП+. По данным рентгенографии органов грудной клетки группа с ОФП- имела достоверно больший КТИ. При сравнительной оценке показателей нейрогуморального статуса, РААС, НУП и АРП независимо от результата ОФП обнаруживались значительные отклонения в группах.

Заключение: у группы пациентов с ОФП+ по сравнению

SUMMARY

Clinical and hemodynamic profile and neurohormonal indicators in patients with idiopathic pulmonary hypertension, depending on vasoreactivity reserve of pulmonary arteries.

Objective: the main objective of our research work was an evaluation of clinical and hemodynamic profile, neurohormonal indicators in patients with IPH, depending on the results of vasoreactivity testing.

Methods: the study included 131 patients with IPH (mean age 32,4±3,2 years). All the patients underwent the routine laboratory tests, 6-minuts walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) with acute pharmacological test (APT) using one or two vasodilators (VD) In order to study neurohumoral status the analysis of the 6-keto-PgF1β, NO, ET-1, norepinephrine, epinephrine levels, NT-proANP, NT-proBNP (NUP), renin activity, AII, aldosterone (RAAS) activity was conducted.

Results: significant differences of clinical and hemodynamic profile and neurohormonal indicators in patients with IPH depending on the availability (APT+) and absence (APT-) of the vasoreactivity reserve of pulmonary arteries (PA) were established. Among the APT- patients the number of patients belonging to FC III was significantly greater in comparison with APT+ patients. FC IV referred only to the APT- patients. Significantly more patients with APT+ belonged to FC I and II. The 6-MWT revealed that patients with IPH with intact vasodilation reserve overcame significantly longer distance. Doppler echocardiography showed that in APT-group a greater level of systolic pressure in the pulmonary artery (SPPA). When comparing the RHDC data all the hemodynamic parameters in the groups varied considerably, prognostically better data marked APT+ group. According to thorax organs radiography APT- group had significantly higher level of KTI. Comparative evaluation of neurohumoral status, regardless of the outcome of the APT, showed a significant difference in the groups.

Conclusion: the group of responders in comparison with the APT- patients group indicated more safe clinical-hemodynamic

с группой с ОФП- отмечен более сохраннный клинко-гемодинамический и функциональный статус. Для больных ИЛГ с ОФП- в отличие от ОФП+ характерны изменения нейрогуморального профиля в виде дефицита простаглицлина (ПЦ) и оксида азота (NO), активации РААС и НУП.

Ключевые слова: идиопатическая лёгочная гипертензия, острая фармакологическая проба, катетеризация правых отделов сердца, нейрогуморальные показатели.

and functional status, and neurohumoral rates in the responders group were closer to the outcome in the control group.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension, acute pharmacological testing, right heart catheterization, neurohormonal indicators.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертензии, тел.: 8-495-414-63-05
Масенко Валерий Павлович	д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-56
Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-68-34
Дадачева Заира Хаджимуратовна	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
Автор, ответственный за связь с редакцией: Парамонов Виталий Михайлович	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03, paramonov.v.m@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

ВВЕДЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, при которых отмечается прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), приводящее к дилатации правых отделов сердца, развитию и декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2007 г.) диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) >25 мм рт. ст. в покое и >30 мм рт. ст. при физической нагрузке, подтвержденный данными катетеризации правых отделов сердца (КПОС). С 2013 г. критерий повышения ДЛАСр. при физической нагрузке исключен из рекомендации. Для здоровых людей уровень ДЛА ср. составляет в среднем 14±3 мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. [1]

В 1951 г. под термином «первичная ЛГ» (ПЛГ) подразумевалась ЛГ неизвестной этиологии, являясь диагнозом «исключения» [2]. В 2003 г. на III Всемирном симпозиуме, посвященном проблеме ЛГ, термин "ПЛГ" был заменен на термин "идиопатическая легочная гипертензия" (ИЛГ). ИЛГ – это клиническое состояние, характеризующееся прекапиллярной формой легочной гипертензии (ЛАГ) при отсутствии других причин повышения ДЛА: заболевания легких, хронической тромбоэмболии легочной артерии, наследуемыми формами ЛАГ; ЛАГ, возникшую на фоне приема лекарственных препаратов или на фоне воздействия токсинов; ЛАГ, развившуюся вследствие наличия системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца (ВПС) (системно-легочных шунтов) и др.

С целью подтверждения диагноза ИЛГ, оценки тяжести течения заболевания, определения прогноза всем пациентам с ЛАГ показано проведение КПОС. Критериями постановки диагноза являются: ДЛАСр. более 25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст., ЛСС более 3 мм рт. ст./л/мин. (единицы Вуда). После верификации диагноза показано проведение острых фармакологических проб (ОФП) для решения вопроса о выборе ЛАГ специфической терапии. При проведении ОФП используются вазодилаторы короткого действия, влияющие на малый круг кровообращения: простагландин E1 (ПГ E1) и ингаляционный оксид азота. Способ введения ПГ E1 внутривенный в стартовой дозе 5 нг/кг/мин. до достижения лечебной дозы 30 нг/кг/мин. длительностью до 40 минут. Оксид азота применяется в виде ингаляций со скоростью от 20 до 40 ppm (частиц на миллион в газовой смеси) длительность до 5 минут. Критериями положительной пробы считаются следующие показатели: снижение ДЛАСр. Не менее чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного значения ниже 40 мм рт. ст. с увеличением или отсутствием динамики сердечного выброса (СВ) [3]. При достижении критериев положительной ОФП возможно назначение пациентам препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов с возможностью достижения стойкого клинического эффекта; у пациентов из группы ОФП- клинический эффект не достигается, а прогноз выживаемости намного ниже.

Цель: провести сравнительный анализ клинко-гемодинамических параметров, нейрогуморальных показателей у пациентов с ИЛГ в зависимости от результата ОФП.

В данное исследование был включен 131 пациент с верифицированным диагнозом ИЛГ, средний возраст больных составил 32,4±3,2 год. После проведения КПОС с ОФП все

больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия запаса вазореактивности легочных артерий. Достоверной разницы по возрасту, времени до верификации диагноза от появления симптомов, длительности течения болезни и ИМТ в группах с ОФП- и ОФП+ не отмечалось, в отличие от данных Sitbon O, который указывал на более молодой возраст больных с ОФП+ [4].

Отсутствие резерва вазореактивности ЛА чаще отмечалось у больных ИЛГ мужского пола (80%) по сравнению с женщинами (57,6%) ($p=0,049$). Более частая ОФП- у мужчин также отмечается в других исследованиях, в которых было выявлено, что больные ИЛГ мужского пола имели худшую выживаемость по сравнению с женщинами [5, 6, 7]. При анализе данных Т6МХ у пациентов с ОФП+ отмечалась достоверно большая Д6МХ ($433,94 \pm 77,89$ м) по сравнению с пациентами с ОФП- ($320,04 \pm 108,19$ м) и сопровождалось менее выраженной одышкой по шкале Борга ($2,59 \pm 1,46$ и $4,25 \pm 1,86$ балл, соответственно). Наибольшее количество больных с ФК I и II относились к группе с ОФП+, при том что к ФК III относилось большее количество пациентов из группы ОФП-, а ФК IV имели только пациенты с отсутствием резерва вазореактивности.

Характеристики с достоверными различиями между группами суммированы в таблице 1.

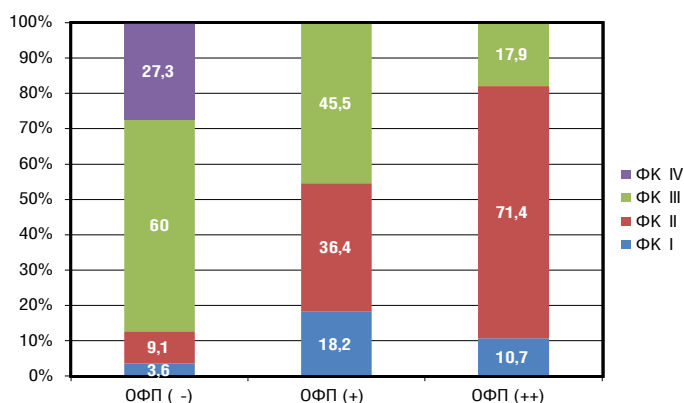
При выполнении корреляционного анализа была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ФК и Д6МХ ($r=-0,766$; $p=0,004$). В литературе имеются указания на более сохранный функциональный статус (ФК, Д6МХ), менее выраженные нарушения гемодинамики у больных с ОФП+ [8,9].

При сопоставлении 2 групп по ЧСС в покое у пациентов с ОФП+ составляло $77,51 \pm 8,92$ уд/мин. По сравнению с пациентами с ОФП- ($86,19 \pm 12,55$ уд/мин.). В тоже время отмечалась разница САД и ДАД в группах: САД ($97,3 \pm 9,1$ и $93,2 \pm 13,1$ мм рт. ст., $p>0,05$) и ДАД ($73,9 \pm 5,8$ и $69,1 \pm 15,0$ мм рт. ст., $p>0,05$), соответственно.

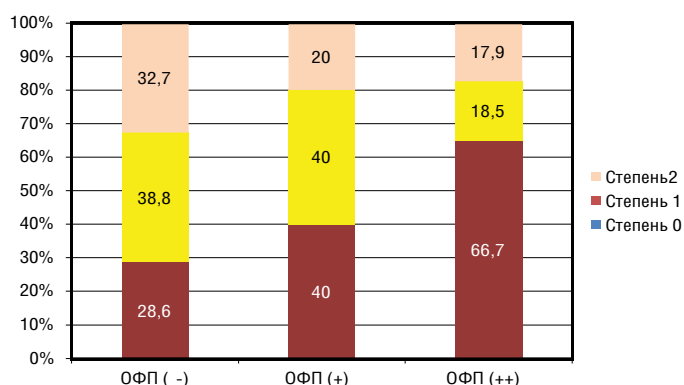
94 больным проводилось ОФП с поочередным применением 2 ВД ингаляционного NO и в/в ПГ E1, по результатам которой пациенты были разделены на 3 группы: ОФП-, ОФП+, ОФП++ (достижение критериев положительной ОФП с поочередным применением NO и в/в ПГ E1). При сравнении групп наиболее благоприятный клинично-функциональный статус отмечался в группе ОФП++, к ФК II относилось 71,4% больных, и наименьшее количество пациентов к ФК III (17,9%). Более детальные данные отражены в графике (рис. 1).

Таблица 1. Показатели клинично-гемодинамического статуса у больных ИЛГ в зависимости от результата ОФП

Параметры	Больные с ИЛГ		P
	Группа ОФП- (n= 80)	Группа ОФП+ (n=51)	
Возраст, годы	36,46±11,55	33,94±9,48	>0,05
Пол, м/ж (n, %)	16/ 64 20%/ 80%	4/ 47 7,8%/ 92,2%	0,049
Длительность периода от дебюта симптомов до верификации ИЛГ, годы	2,78±1,58	2,51±1,85	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	24,61±5,47	23,99±3,75	>0,05
ФК I/ II/ III/ IV (n, %)	2 2,5%/8 10%/ 49 61,3%/ 21 26,3%	5 9,8%/ 34 66,7%/12 23,5%/ 0 0%	<0,000001
Д6МХ, м	320,04±108,19	433,94±77,89	0,0000001
Индекс по Боргу, баллы	4,25±1,86	2,59±1,46	0,0000005
ЧСС, уд/мин.	86,19±12,55	77,51±8,92	0,00003
Рентгенография органов грудной клетки: КТИ, %	52,92±5,28	50,39±3,42	0,006
ЭхоКГ:			
ПЗРПЖ, см	4,29±0,92	3,64±0,75	0,00005
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,78±0,19	0,71±0,18	0,04
КДРЛЖ, см	3,73±0,51	4,37±0,39	0,0000001
СДЛА, мм рт. ст.	102,11±25,99	80,14±22,25	0,000003
КПОС:			
СДЛА, мм рт. ст.	101,41±24,88	80,14±15,53	0,000001
ДДЛА, мм рт. ст.	47,17±14,34	34,41±8,79	0,0000002
ДЛАСр, мм рт. ст.	66,21±17,99	51,22±9,05	0,0000008
ДППср., мм рт. ст.	11,07±5,23	5,98±3,16	0,0000004
ДЗЛА, мм рт. ст.	7,78±3,73	5,43±2,75	0,0001
СВ, л/мин	3,11±0,86	4,13±1,05	0,0000005
СИ, л/мин/м ²	1,85±0,46	2,46±0,57	0,0000001
УО, мл	41,71±14,27	59,14±15,86	0,0000008
ЛСС, дин x сек x см ⁵	1439,94±667,16	935,51±479,55	0,000008
SaO ₂ / SvO ₂ , %	93,63±5,99/ 58,31±9,34	97,09±2,55/ 67,62±7,93	0,0001

Рисунок 1. Функциональный статус больных с ИЛГ на момент установления диагноза в зависимости от результатов ОФП (n=94)

По результатам рентгенографии органов грудной клетки в группе с ОФП+ отмечался меньший КТИ ($50,39 \pm 3,42\%$ по сравнению с $52,92 \pm 5,28$). При анализе данных ЭхоКГ в группе пациентов с ОФП- отмечалось достоверно более высокие цифры СДЛА, более выраженная дилатация и гипертрофия ПЖ, большее смещение ЛП и ЛЖ (КДР ЛЖ $3,73 \pm 0,51$ по сравнению с $4,37 \pm 0,39$ см). Данные неинвазивного измерения СДЛА соответствовали результатам КПОС. При проведении КПОС удалось выявить существенные различия между группами с ОФП- и ОФП+ практически по всем измеренным и расчетным показателям (табл. 1). Стоит отметить, что при сравнении степени клапанных регургитаций достоверных различий в группах с ОФП- и ОФП+ выявлено не было. При дополнительном анализе в группе с ОФП++ у наибольшего числа больных (66,7%) отсутствовала регургитация на клапане ЛА, отмечалась значимо меньшая частота регургитации на клапане ЛА 1 и 2 степени по сравнению с группами ОФП- и ОФП+ (рис. 2).

Рисунок 2. Выраженность регургитации на клапане легочной артерии у больных с ИЛГ на момент установления диагноза (n=94)

Также отмечались различия в группах при оценке рутинных лабораторных анализов: общий и биохимический анализы крови и коагулология. Дополнительно результаты лабораторных анализов сравнивались с группой контроля. В общем анализе крови в 2 группах признаки воспаления (лейкоцитоз/ускорение СОЭ) отсутствовали. Уровни вЧСРБ в группах с ОФП- и ОФП+ были в пределах нормальных значений и достоверно не различались: $0,20 [0,1; 0,37]$ и $0,18 [0,1; 0,34]$ мг/мл. Достоверное различие отмечалось по уровню гемоглобина и гематокрита, более высокий уровень показателей отмечался

в группе ОФП-, что обусловлено более выраженным компенсаторным механизмом, направленным на уменьшение тканевой гипоксии [10]. Также в группе с ОФП- отмечались более выраженные прокоагуляционные изменения по сравнению с группой ОФП+ и группой контроля, выявлялись более высокий уровень тромбоцитов в сочетании с повышенным уровнем Д-димера, фибриногена, а также пониженным уровнем антиромбина III (табл. 2).

В биохимическом анализе крови у пациентов с отсутствием запаса вазореактивности по сравнению с группой с ОФП+ и группой контроля отмечалось значительное повышение уровня печеночных трансаминаз, общего билирубина. Изменения характеризовались застойными явлениями в большом круге кровообращения и, соответственно, нарушением функции печени. Как показатель нарушения метаболизма и окислительного процесса у больных группы ОФП- был повышен уровень мочевой кислоты; как известно, повышение уровня данного фактора ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [7].

Показатели нейрогуморального статуса (ТхВ2, норадреналин, NT-proBNP, АII и альдостерон) у всех больных ИЛГ вне зависимости от результата ОФП превышали показатели группы контроля. В группе с отсутствием резерва вазодилатации отмечалось значительное снижение уровня ВД – ПЦ и NO, выраженной активацией РААС, НУП (табл. 3). При сохранном резерве вазодилатации уровень 6-кето-ПГФ1β и NO были в рамках нормальных значений, а уровень АРП в основном не отличался от группы контроля. Концентрация ЭТ-1 в среднем превышала контрольные значения. Дополнительно стоит отметить, что только в группе с ОФП- уровень адреналина был ниже нормы.

Корреляционный анализ уровня ТхВ2 и 6-кето-ПГФ1β и гемодинамических параметров по данным КПОС (ДППср., СДЛА, ДДЛА, ДЗЛА) показал высокодостоверную положительную взаимосвязь концентраций ТхВ2 с ДППср. ($r=0,562$, $p<0,01$); обратная, но недостоверная связь определялась между уровнями 6-кето-ПГФ1β и ДППср. ($r=-0,392$, $p=0,1$). Существенных взаимосвязей между уровнями исследуемых vasoактивных медиаторов (ВАМ) и ДЛА не выявлялось.

Анализируя полученные данные можно заключить, что величина ДППср. у больных с ИЛГ достоверно коррелируется с содержанием в периферической крови ТхВ2 и 6-кето-ПГФ1β, а в меньшей степени с уровнем ДЛА. У группы пациентов с отсутствием резерва вазореактивности самый высокий уровень ТхВ2 и наибольший дефицит 6-кето-ПГФ1β был сопоставим с более высокими значениями ДППср. и ДЛА. При отсутствии очевидных взаимосвязей уровней этих ВАМ с ПЗРПЖ в группе с ОФП- выявлялась достоверная обратная корреляционная связь с концентрациями 6-кето-ПГФ1β ($r=-0,658$, $p<0,05$).

Как известно, вазоконстрикция и прокоагуляция непосредственно взаимосвязаны с повреждением и дисфункцией эндотелия, о чем свидетельствовали сниженный уровень 6-кето-ПГФ1β у пациентов из группы ОФП-. С целью уточнения коагуляционных нарушений и повышение вазомоторного тонуса дополнительно оценивались показатели уровня антагониста ПЦ тромбоцитарного происхождения – ТхВ2. У пациентов с ИЛГ вне зависимости от результатов ОФП уровни ТхВ2 оказались существенно повышенными, что позволяет предположить значительный вклад активации тромбоцитов как источника образования ТхВ2 в патогенез заболевания. Более выраженный дисбаланс в системе ТхВ2/6-кето-ПГФ1β отме-

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией:¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО®

Международное непатентованное название: силденафил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила).

Фармакологические свойства: силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозимнофосфат (ЦГМФ)-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5).

Показания к применению: легочная гипертензия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, с гипотензивными средствами – стимуляторами гуанилатциклазы, такими как рилуцитат. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней наэртритной ишемической невралгии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет.

С осторожностью: I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Лейдена) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемиа. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, сканивиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодолом) и с-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренная МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016. 2. Galle N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) – June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011. DOI 10.1378/chest.10-0969.



ООО «Файзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Начать и продолжить с уверенностью

Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

Применение при беременности и в период лактации: поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Незвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь, рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® – 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с другими препаратами для лечения легочной гипертензии следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы.

Побочное действие: нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемиа, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление поджелудочной железы, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, треморность, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фото-фобия, хронотолсия, циклопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроинтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, зуд, зуд живота, сухость во рту, алоpecia, зрительная, ночные поты, малякия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка.

Особые указания: во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Перед назначением ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренной МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016.

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

для ранней диагностики легочной гипертензии

- С помощью мобильного приложения Вы сможете **быстро рассчитать суммарный балл, определяющий вероятность наличия у пациента легочной гипертензии (ЛГ)**, и выявить заболевание на ранней стадии, что является залогом успешного лечения и улучшения прогноза.
- В соответствии с полученным баллом Вы можете **поставить вероятный и высоковероятный диагноз «легочная гипертензия»**. Такие пациенты должны быть направлены в экспертный центр для верификации диагноза и назначения терапии.
- Мобильное приложение может быть предложено для широкого применения в рутинной медицинской практике и **рекомендовано для скрининга идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), и ХТЭЛГ**.
- Приложение **может быть установлено на любое мобильное устройство**, доступно на трех операционных системах: iOS, Android, Windows Phone.



Мобильное приложение разработано Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии при технической поддержке ООО «Пфайзер».

Инструкция по установке мобильного приложения

- 1 Перейдите с мобильного телефона в магазин для скачивания приложения:
 - iPhone/iPad – App Store
 - Android – Play Market
 - Windows Phone – Windows Store



- 2 Перейдите в поиск и в поисковой строке наберите: «скрининг ЛГ».



- 3 Для загрузки необходимо нажать на кнопку «Загрузить» или «Установить».



- 4 После установки на рабочем столе у вас появится иконка приложения, для перехода в приложение необходимо кликнуть на нее. Для начала работы вам необходимо зарегистрироваться. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться» в открывшемся приложении и заполните все необходимые поля.

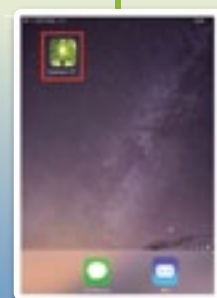


Таблица 2. Показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы у больных ИЛГ в зависимости от результата ОФП

Показатель	Больные с ИЛГ		p ОФП-vs ОФП+	Группа контроля
	Группа ОФП- (n= 43)	Группа ОФП+ (n=53)		
Общий анализ крови:				
Лейкоциты, тыс./мкл	7,1±1,2	6,9±0,9	>0,05	7,3±0,8
СОЭ, мм/час	6,9±2,9	6,5±2,2	>0,05	6,2±1,7
Гемоглобин, г/л	14,86±2,69	13,69±1,91	0,008	13,2±2,1
Гематокрит, %	44,33±5,37	41,23±5,94	0,014	43,2±1,4
Тромбоциты, тыс./мкл	239,90±58,04	210,07±52,13	0,017	223,4±42,7
Б/х анализ крови:				
АСТ, ЕД/л	33,31±31,99	20,67±7,79	0,012	18,27±5,22
АЛТ, ЕД/л	29,54±19,43	19,86±9,38	0,003	17,26±7,18
Общий холестерин, ммоль/л	4,88±1,15	4,14±1,29	0,003	4,60±0,41
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,76	1,21±0,59	>0,05	1,18±0,47
Общий билирубин, ммоль/л	26,20±17,92 *	20,57±11,88 *	0,03	10,33±3,78
Мочевая кислота, мкмоль/л	464,00±125,53	333,88±131,55	0,00003	188,0±15,44
Креатинин, мкмоль/л	93,76±18,97	77,79±12,29	0,000003	58,89±10,09
Общий белок, г/л	68,88±6,87	78,03±21,0	>0,05	70,57±8,0
Коагулограмма:				
Д-димер	0,61 [0,26; 2,10] *	0,22 [0,15; 0,40]	0,00008	0,18 [0,10; 0,35]
Протеин С	69,68±6,31	78,36±23,57	>0,05	112,46±12,57
Антитромбин III	83,53±8,92	92,73±10,93	0,001	99,79±11,23
Фибриноген	3,51±0,53 *	2,84±1,77	0,00005	2,24±0,31

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – по сравнению с контролем

Таблица 3. Показатели нейрогуморального статуса у больных с ИЛГ в зависимости от результата ОФП

Показатели	Больные с ИЛГ		p (ОФП- vs ОФП+)	Группа контроля
	ОФП+ (n=41)	ОФП- (n= 39)		
Тромбоксан В2, пг/мл	486,52±368,56***	605,41±405,95***	>0,05	33,12±10,12
6-кето-ПгF1β, пг/мл	452,0 [217,4; 946,0]	99,67 [78,10; 397,60] *	0,03	46,9 [22,8; 113,9]
NO, пг/мл	54,27±24,81	37,59±10,52	0,00002	44,98±14,67
ЭТ-1, фмоль/л	0,64 [0,43; 1,55]	1,18 [0,56; 1,72] *	0,054	0,18 [0,04; 4,1]
Норадреналин, пг/мл	432,42±356,24 **	655,23±432,75 **	0,003	139,96±59,10
Адреналин, пг/мл	65,0±75,73	42,28±33,79 *	>0,05	69,35±31,02
NT-proANP, пг/мл	1,09±0,12	4,59±3,13 **	0,00006	0,8 ± 0,3
NT-proBNP, пг/мл	205,3 [118,0; 931,0] ***	2345,0 [504,0; 2787,0] ***	0,00003	35,9 [17; 7; 69,1]
Активность ренина, нг/мл/час	1,96 [1,05; 5,35]	2,70 [0,27; 7,0] **	0,0009	1,2 [0,3; 3,7]
АII, нг/мл	19,66±15,31 ***	32,75±13,56 ***	0,0001	1,16±0,76
Альдостерон, пг/мл	254,39±187,57 *	504,12±700,19 **	0,03	162,42±73,48

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – по сравнению с контролем

чался в группе с ОФП- и проявлялся достоверно более частым развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Полученные результаты о состоянии системы Тх/ ПЦ и зависимость их от показателей центральной гемодинамики ранее в печатных работах не отмечались.

Также показатели центральной гемодинамики сопостав-

лялись с уровнем ЭТ-1, взаимосвязь определялась только с уровнем ДППср. (r=0,634, p<0,01). При анализе уровня ДЛА и концентрации ЭТ-1 определялись положительные, но недостоверные коэффициенты корреляции с СДЛА (r=0,281) и ДДЛА (r=0,302), связь с уровнем ДЛАСр. отсутствовала. Зависимость уровня ЭТ-1 отмечалась у больных с ИЛГ в зависимо-

сти от результата ОФП. Значительное повышение уровня ЭТ-1 в плазме периферической крови находит подтверждение в ранее проведенных исследованиях [11, 12].

При проведении исследования было выявлено, что содержание ЭТ-1 в плазме крови значительно выше у пациентов с ОФП-, и у пациентов из этой группы отмечались признаки НК. Подобные результаты ранее отмечались в работе Olschewski H и соавт., отметившие, что в группе пациентов с ОФП- уровень ЭТ-1 выше чем в группе с ОФП+ [13]. Ранее в единичных работах корреляции между концентрацией ЭТ-1 и ДЛА не отмечалось, а в исследовании Nootens M. и др., как и в нашем исследовании, определялась достоверная взаимосвязь данного ВАМ с ДППср. [14].

Интересные данные были получены при анализе уровня катехоламинов и сопоставлении результатов с группой контроля. У всех больных ИЛГ отмечалось значительное повышение уровня норадреналина и снижение уровня адреналина по сравнению с контролем. Нельзя исключить, что дисбаланс катехоламинов обусловлен нарушением их экстракции в легочном кровотоке, однако подтвердить эту гипотезу не удалось по той причине, что исследование концентрации НА/А проводилось из периферической крови, а не из легочных артерий и вен. Дисбаланс концентрации катехоламинов (НА/А) был выявлен в обеих группах больных ИЛГ, 15,5:1 при ОФП- и 6,7:1 при ОФП+ в группах ИЛГ по сравнению с 1,4:1 в контрольной группе. Достоверной корреляционной связи между концентрацией НА и А выявлено не было. Результаты нашей работы подтвердили сведения о том, что уровень катехоламинов в крови влияет на патогенез развития легочной гипертензии и способствует повышению ЛСС. Достоверная прямая корреляционная связь определялась между концентрацией НА и значениями ЛСС ($r=0,622$, $p<0,05$), обратная – с СИ ($r=-0,764$, $p<0,05$), и совпадала с результатами Palmer M. и др., в которых отмечалась сильная корреляция между уровнями НА и показателями центральной гемодинамики (ДЛА и СВ) [15]. Уровень НА был непосредственно связан с ФК пациентов ($r=0,694$, $p<0,01$). Так в группе с отсутствием резерва вазореактивности пациенты с максимальными уровнями НА относились к ФК III и IV, в отличие от группы с ОФП+, где преобладали больные с ФК II.

При исследовании НУП у всех больных ИЛГ вне зависимости от результатов ОФП был повышен уровень NT-proBNP, а у пациентов с ОФП- также отмечалось повышение уровня NT-proANP (табл. 3). Достоверные корреляционные связи отмечались между уровнями NT-proBNP/ NT-proANP с СДЛА ($r=0,544$ и $r=0,397$, соответственно, $p<0,05$), с Д6МХ ($r=-0,562$ и $r=0,349$, $p<0,05$), с ФК (ВОЗ) ($r=0,466$ и $r=0,489$, $p<0,05$). Отмечалась высокая корреляция уровней NT-proBNP/ NT-proANP с размерами ПЖ ($r=0,578$ и $r=0,629$, $p<0,001$) и площадью ПП ($r=0,624$ и $r=0,782$, $p<0,001$). Данное повышение уровня НУП является маркером дисфункции ПЖ, тяжести НК и прогноза выживаемости больных ЛГ. Выявленная взаимосвязь между степенью расширения правых отделов сердца и уровнем НУП подтверждалась данными других исследований [5, 6, 16, 17.].

При проведении корреляционного анализа между показателями центральной гемодинамики и уровнями гормонов РААС была выявлена прямая достоверная связь между ДЗЛА и концентрацией альдостерона ($r=0,438$, $p<0,05$). Выявлялась положительная, но недостоверная связь между АII и ДЗЛА ($r=0,392$, $p>0,1$) и АРП и ДППср. ($r=0,371$, $p>0,1$). Таким об-

разом, показатели ДЗЛА, отражающие конечно-диастолическое давление ЛЖ, в большей степени определяли уровень гормонов РААС в периферической крови нежели ДПП и ДЛА. В группе с ОФП- при анализе данных были выявлены достоверные прямые взаимосвязи между концентрацией АII и уровнем ДДЛА ($r=0,648$, $p<0,05$), а также ДЗЛА ($r=0,675$, $p<0,01$) и взаимосвязь между уровнем альдостерона и ДЗЛА ($r=0,746$, $p<0,01$). В группе с сохранным резервом вазореактивности корреляционные связи между АII, ДЛА и ДЗЛА были слабовыраженными. Таким образом, уровень гормонов РААС непосредственно зависит от показателей центральной гемодинамики и изменяется по мере декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности, отмечающейся в большей степени у пациентов из группы ОФП-, и обладает сильной корреляционной связью с тяжестью течения ЛГ. Между уровнем СДЛА (ДэхоКГ) и уровнями гормонов РААС отмечались положительные, но низкие корреляционные связи: с АРП – $r=0,322$, с альдостероном – $r=0,165$, с АII – $r=0,069$. Но выявлялась высокодостоверная прямая связь между АРП и ПЗРПЖ ($r=0,680$, $p<0,001$). Анализируя эти взаимосвязи, у пациентов из группы ОФП+ коэффициент корреляции был средним, а связь – недостоверной ($r=0,334$, $p>0,1$), когда в группе больных с ОФП- корреляция АРП и ПЗРПЖ была высокой и статистически значимой ($r=0,898$, $p<0,001$). Другие показатели РААС не зависели от размеров ПЖ. Наибольшая взаимосвязь с размерами ПЖ из группы РААС отмечалась с уровнем АРП. Ранее подобные взаимосвязи между системой РААС и ЛГ практически не исследовались, в единичных работах отмечались повышенные уровни АРП при исследовании периферической крови [14,18] Nootens M. и соавт. исследовали зависимость уровня АРП у больных с ИЛГ от показателей центральной гемодинамики; по их данным, достоверной взаимосвязи между этими показателями выявлено не было. Однако в нашем исследовании была выявлена достоверная корреляционная связь между ДЗЛА с концентрацией альдостерона и АII, а у больных из группы ОФП- дополнительно определялась взаимосвязь с уровнем ДЛА. Таким образом, можно предположить, что активация РААС возникает вторично и коррелируется со степенью и выраженностью дисфункции ПЖ в особенности в группе ОФП-, где отмечалось повышение уровней всех компонентов РААС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее часто отсутствие резерва вазореактивности отмечается у больных ИЛГ мужского пола (80%) по сравнению с женщинами (57,6%) ($p=0,049$).
2. Наличие или отсутствие резерва вазореактивности у пациентов с ИЛГ не зависит от возраста, длительности периода от дебюта заболевания до верификации диагноза.
3. Наиболее сохранный функциональный статус отмечен у пациентов с ОФП+. У пациентов с ОФП- отмечено значительное снижение уровня вазореактивных медиаторов (ПЦ и NO), а также более высокие значения РААС и НУП, по сравнению с пациентами с ОФП+.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013; 3.
2. Dresdale DT, Michtom RF, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamics observations on pulmonary vascular resistance. *Bull NY Acad Med* 1954; 30:195-207.
3. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111:3105-3111.
4. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:384-389.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
6. Jing ZC, Xu X-Q, Han ZY et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132: 373-379.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537.
8. Lambert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:549-555.
9. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 2011; 139:128-137.
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия. В кн.: Респираторная медицина (2т.) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
11. Stewart D.J. (1991г.) и Cacoub P. (1993г.) [Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464-469.
12. Cacoub P, Dorent R, et al. Plasma endothelin and pulmonary pressures in patients with congestive heart failure. *I. Am Heart J*. 1993 Dec;126(6):1484-8.].
13. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G; Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2005 May;58(5):523-66.
14. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-1585.
15. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factors. *Nature* 1987; 327:524-526.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349.
17. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
18. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995 Feb 15;75(5):374-7.
19. Rabinovitch M. Insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension from animal models. In: Primary pulmonary hypertension. / Edit. By Rubin LJ, Rich S. – New York – Basel – Hong Kong, 1997.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ



XII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ»

Тезисы принимаются до 1 февраля 2016 г.

*E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.rsh@gipertonik.ru*

**23-25 марта 2016 года
г. Москва**



Азизов В.А., Хатамзаде Э.М., Ибрагимова Ш.С., Эфендиева Л.Г., Садыгова Т.А.

МЕСЯЧНАЯ И СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ГОРОДЕ БАКУ

Азербайджанский Медицинский Университет,
Кафедра Внутренних болезней 2
Баку, Азербайджан

Azizov V.A., Hatamzadeh E.M., Ibrahimova Sh.S., Efendiyeva L.G., Sadygova T.A.

MONTHLY AND SEASONAL DYNAMICS OF DEATH CASES CAUSED BY THE DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM IN BAKU

Azerbaijan Medical University,
Department of Internal Medicine 2
Baku, Azerbaijan

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить динамику сезонного риска случаев смерти в метрополии на примере города Баку.

Материал: медицинские сертификаты всех случаев смерти, зарегистрированных в Баку в течение 2013 года (12241, из которых 7971 случай смерти связан с заболеваниями системы кровообращения).

Методы: описательная статистика среднесуточных случаев смерти, методы анализа качественных признаков болезней системы кровообращения среди причин смерти, корреляция и регрессия отношений между сезонной динамикой и возможными причинами смерти.

Результаты: среднемесячные случаи смерти от всех причин и от БСК составляли соответственно: $1020 \pm 34,2$ и $664,3 \pm 28,3$. Доля БСК среди причин смерти за год составляла $65,1 \pm 0,4\%$. Среднесуточные количества случаев смерти от всех причин и от БСК соответственно составляли: $33,5 \pm 1,24$ и $21,8 \pm 1,04$. Выше медианы ($33,4$) среднесуточные случаи смерти от всех причин наблюдались в феврале ($43,0$), марте ($37,2$), апреле ($34,9$) и ноябре ($36,5$). Выше медианы среднесуточные случаи смерти вследствие БСК ($20,0$) отмечались в феврале ($29,3$), марте ($24,3$), апреле ($26,6$), июне ($25,5$), октябре ($20,1$) и ноябре ($20,4$).

Среднесуточные случаи смерти от всех причин за зимне-весенний период ($35,8 \pm 1,57$) статистически значимо ($P < 0,05$) отличались от среднесуточных случаев смерти от всех причин за летний-осенний период ($31,3 \pm 1,49$).

Среднесуточное количество случаев смерти вследствие БСК было максимально весной (таблица 2), а минимально в осени (соответственно: $23,6 \pm 1,2$ и $19,8 \pm 0,4$; $P < 0,05$). Очевидно, что риск смертности вследствие БСК больше в зимне-весеннем периоде, особенно весной.

Выводы: не смотря на умеренные климатические условия города Баку, характер сезонной динамики риска смертности соответствует таковым в регионах с разными климатическими условиями.

Ключевые слова: система кровообращения, смерть, ежемесячная и сезонная динамика.

SUMMARY

Purpose: to assess the dynamics of the seasonal risk of death cases in metropolis on example of Baku city.

Materials: medical certificates of all death cases registered in Baku during 2013 year (totally 12241, including 7971 cases connected diseases of the circulatory system).

Methods: descriptive statistics of the average daily death cases, analysis methods of quality share signs of the circulatory system diseases among causes of death, correlation and regression of the relationship between with the possibility of death and the seasonal dynamics.

Results: average monthly cases of death from all reasons and from BCSD made respectively: $1020 \pm 34,2$ and $664,3 \pm 28,3$. BCSD share among causes of death in a year made $65,1 \pm 0,4\%$. Average daily quantities of death cases from all reasons and from BCSD respectively made: $33,5 \pm 1,24$ and $21,8 \pm 1,04$. Higher than a median ($33,4$) average daily cases of death from all reasons were observed in February ($43,0$), March ($37,2$), April ($34,9$) and November ($36,5$). Above a median average daily cases of death owing to BCSD ($20,0$) were noted in February ($29,3$), March ($24,3$), April ($26,6$), June ($25,5$), October ($20,1$) and November ($20,4$).

Average daily cases of death from all reasons for winter and spring period ($35,8 \pm 1,57$) statistically significantly ($P < 0,05$) differed from average daily cases of death from all reasons for the summer-autumn period ($31,3 \pm 1,49$).

The average daily quantity of death cases owing to BCSD was maximum in spring, and is minimum in fall (respectively: $23,6 \pm 1,2$ and $19,8 \pm 0,4$; $P < 0,05$). It is obvious that the risk of mortality owing to BCSD is more in winter and spring period, especially in spring.

The final result: despite the fact that the climate of Baku city is relatively mild, increasing of death risks in the winter and spring seasons are common.

Keywords: blood circulatory system, death, monthly and seasonal dynamics.

Сведения об авторах:

Азизов Васадат Али оглы	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Внутренних болезней 2, Азербайджанского медицинского университета, AZ 1022, Баку, Азербайджан, улица Миркасимова 23, (+99412) 441-30-66, vasadat.azizov@gmail.com
Хатамзаде Эльдар Мюрсал оглы	к.м.н., докторант кафедры Внутренних болезней 2, Азербайджанского медицинского университета, AZ1000, г. Баку, Нариманова Наджафа 1959-й квартал Наримановский район, (+99412) 465-00-23, hatamzade@rambler.ru
Ибрагимова Шафаг Сабир гызы	кафедры Внутренних болезней 2, Азербайджанского медицинского университета, AZ 1022, Баку, Азербайджан, улица Миркасимова 23, (+99412) 441-30-66, ibrahimova.s@hotmail.com
Эфендиева Лейла Галиб гызы	к.м.н., доцент кафедры Внутренних болезней 2, Азербайджанского медицинского университета, AZ 1022, Баку, Азербайджан, улица Миркасимова 23, (+99412) 441-30-66, leyla.afandieva@gmail.com
Автор, ответственный за связь с редакцией: Садыгова Тора Акиф гызы	к.м.н., доцент кафедры Внутренних болезней 2, Азербайджанского медицинского университета, AZ 1022, Баку, Азербайджан, улица Миркасимова 23, (+99412) 441-30-66, tora.sadigova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Сезонные изменения характерны не только для климатических факторов, но и для жизнедеятельности человека. В зависимости от погодных условий изменяется образ жизни людей, характер питания, отдыха и досуг. Климатические факторы непосредственно могут оказывать влияние на самочувствие и настроение людей и вызывать обострение ряда хронических патологий. Имеются сведения о повышении риска смертности населения при сезонных колебаниях атмосферных явлений и климатических условий [1-5]. Сезонные ухудшения климатических условий, как правило, ассоциируются с напряженностью повседневной работы людей и деятельностью определенных служб (служба скорой и неотложной помощи, пассажирских перевозок и прочих). Поэтому возникает вопрос: сезонный риск смертности связан с проблемами адаптации организма или ухудшением доступности медицинской помощи? Сезонное ухудшение доступности неотложной медицинской помощи более вероятно в сельских поселениях. В городских условиях только при катастрофических изменениях погодных условий возможно ограничение в доступности и своевременности необходимой медицинской помощи.

Цель настоящего исследования – оценить вероятность сезонной динамики риска смертности вследствие болезней системы кровообращения в условиях мегаполиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в городе Баку. Материалами исследования явились медицинские свидетельства о причинах смерти на территории города Баку в течение 2013 календарного года. Общее количество документов составляло 12241, из которых 7971 были документы умерших вследствие болезней системы кровообращения (БСК). Все медицинские свидетельства о причине смерти были распределены по дням и месяцам года. Были вычислены следующие показатели:

- среднесуточные случаи смерти от всех причин и от БСК по месяцам путём деления общего количества случаев на количество дней в месяце;
- стандартизованное количество случаев смерти от всех

причин и от БСК в каждом месяце путём деления ежемесячного количества случаев на количество дней в месяцах с последующим умножением на 30 (стандартный месяц);

- доля месячного количества случаев смерти в годовой совокупности случаев смерти путём деления стандартизованного количества ежемесячных случаев смерти на сумму годовых случаев смерти и умножением на 100 (%);
- доля БСК среди причин смертности путём деления количества случаев смерти вследствие БСК на общее количество случаев смерти и умножением на 100 (%).

Статистическая обработка материалов проводилась с применением методов описательной статистики, анализа качественных признаков. Тренд месячной и сезонной динамики смертности оценивался регрессионным анализом с подбором уравнений регрессии [6]. При расчетах использовали пакет «анализ данных» программы Excel. Достоверность различия показателей оценивалась критериями t или Z (при сравнении двух групп), критерием F (при сравнении дисперсии нескольких групп с количественными признаками) и критерием χ^2 (при сравнении нескольких групп с качественными признаками).

Статистическая обработка материалов проводилась с применением методов описательной статистики, анализа качественных признаков. Тренд месячной и сезонной динамики смертности оценивался регрессионным анализом с подбором уравнений регрессии [6]. При расчетах использовали пакет «анализ данных» программы Excel. Достоверность различия показателей оценивалась критериями t или Z (при сравнении двух групп), критерием F (при сравнении дисперсии нескольких групп с количественными признаками) и критерием χ^2 (при сравнении нескольких групп с качественными признаками).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднемесячные случаи смерти от всех причин и от БСК составляли соответственно: $1020 \pm 34,2$ и $664,3 \pm 28,3$. Доля БСК среди причин смерти за год составляла $65,1 \pm 0,4\%$. Медиана месячных случаев смерти от всех причин и от БСК была близка к их среднеарифметическому показателю (1029 и 614). Случаи смерти в январе, феврале, марте, апреле, августе и ноябре были больше, чем медиана (1059, 1246, 1156, 1047, 1031 и 1096). Выше медианы случаев смерти вследствие БСК наблюдались в феврале (850), марте (754), апреле (798), июне (765).

Среднесуточные количества случаев смерти от всех причин и от БСК соответственно составляли: $33,5 \pm 1,24$ и $21,8 \pm 1,04$. Выше медианы (33,4) среднесуточные случаи смерти от всех причин наблюдались в феврале (43,0), марте (37,2), апреле (34,9) и ноябре (36,5). Выше медианы среднесуточные случаи смерти вследствие БСК (20,0) отмечались в феврале (29,3), марте (24,3), апреле (26,6), июне (25,5), октябре (20,1) и

Таблица 1. Месячная динамика среднесуточных случаев смертности населения от всех причин и от БСК в городе Баку

Месяцы	Среднесуточные случаи смертности от всех причин	Доля месячных случаев смерти от всех причин (% к годовому показателю)	Среднесуточные показатели смертности от БСК	Доля месячных случаев смерти от БСК (% к годовому показателю)	Доля БСК среди всех причин смерти (%)
Январь	34,2	8,7	19,4	7,5	56,75
Февраль	42,8	10,2	29,3	10,7	80,26
Март	37,3	9,4	24,3	9,5	65,28
Апрель	34,9	8,6	26,6	10,0	76,21
Май	32,2	8,1	19,9	7,7	61,66
Июнь	33,6	8,2	25,5	9,6	75,96
Июль	28,1	7,1	19,6	7,6	69,84
Август	33,3	8,4	19,0	7,4	57,13
Сентябрь	27,2	6,7	19,0	7,2	69,85
Октябрь	29,3	7,4	20,1	7,8	68,61
Ноябрь	36,5	9,0	20,4	7,7	55,84
Декабрь	32,4	8,2	18,8	7,3	58,11
Полиномиальное уравнение тренды	$y = -0,0015x^6 + 0,0566x^5 - 0,8347x^4 + 6,09x^3 - 23,017x^2 + 41,055x + 10,528$ R2=0,6733	$y = -0,0006x^6 + 0,0222x^5 - 0,3431x^4 + 2,6262x^3 - 10,301x^2 + 18,675x - 2,0563$ R2=0,864	$Y = -0,0016x^6 + 0,0655x^5 - 1,0354x^4 + 8,186x^3 - 33,678x^2 + 65,864x - 19,777$ R2=0,6733	$Y = -0,0005x^6 + 0,0192x^5 - 0,3048x^4 + 2,4236x^3 - 10,09x^2 + 20,108x - 10,528$ R2=0,7696	$Y = 0,0081x^5 - 0,2889x^4 + 3,819x^3 - 23,049x^2 + 61,03x + 17,059$ R2=0,4293

ноябре (20,4). Данные о среднесуточных случаях смерти по месяцам года приведены в таблице 1, из которых очевидно, что показатели изменяются хаотично. Для выявления основной тенденции динамики пригодно полиномиальное уравнение регрессии, которое также дано в таблице 1. Линия тренда имеет два пика: более высокий февральский пик и менее высокий ноябрьский пик. Коэффициент детерминации (R2=0,6733) свидетельствует о том, что тренд среднесуточных месячных случаев смерти в 67,3% случаях обусловлен сезонном года. Сравнение среднесуточных случаев смерти от всех причин зимой, весной, летом и осенью (табл. 2) подтвердило справедливость нулевой гипотезы. Это означает, что несмотря на колебание среднесуточных случаев смерти по месяцам в широком интервале (27,2-42,9), достоверность различия не подтверждается.

Среднесуточные случаи смерти от всех причин за зимне-весенний период (35,8±1,57) статистически значимо (P<0,05) отличались от среднесуточных случаев смерти от всех причин за летне-осенний период (31,3±1,49). Таким образом, в городе Баку наблюдается зимне-весенний рост риска смертности населения.

Среднесуточные случаи смерти вследствие БСК были относительно больше в феврале (29,3), апреле (26,6) и июне (25,5), а относительно меньше – в декабре, августе и сентя-

бре (18,8; 19,0). Тренд по месячной динамике среднесуточных случаев смерти вследствие БСК хорошо описывается полиномиальным уравнением регрессии (табл. 1). Линия тренда имеет только один пик (февральский пик роста).

Среднесуточное количество случаев смерти вследствие БСК было максимально весной (табл. 2), а минимально – осенью (соответственно: 23,6±1,2 и 19,8±0,4; P<0,05). Очевидно, что риск смертности вследствие БСК больше в зимне-весеннем периоде, особенно весной. Это убедительно подтверждается сравнением доли случаев смерти от БСК зимой (25,5±0,5%), весной (27,2±0,5%), летом (24,6±0,5%) и осенью (22,7±0,5%) среди всех случаев смерти от БСК за год. Таким образом, в городе Баку риск общей смертности и смертности вследствие БСК высок зимой и весной. Обращает на себя внимание то, что доля БСК среди всех причин смертности населения минимальна осенью. Это дает основание считать, что осень в городе Баку является наиболее благоприятным периодом по риску смертности от БСК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение общего и среднедневного количества случаев смерти от всех причин и от БСК по месяцам и сезонам года в условиях Баку показывает относительно высокий риск весной

Таблица 2. Сезонная динамика среднесуточных случаев смерти в городе Баку

Сезоны года	Среднесуточные случаи смертности от всех причин	Доля сезонных случаев смерти от всех причин (%)	Среднесуточные случаи смертности от БСК	Доля сезонных случаев смерти от БСК (%)	Доля БСК среди всех причин смерти (%)
Зима	34,4±2,27	27,0±0,4	22,5±1,4	25,5±0,5	67,6±0,9
Весна	34,8±1,45	26,1±0,4	23,6±1,2	27,2±0,5	67,7±0,8
Лето	31,7±1,76	23,9±0,4	21,4±1,1	24,6±0,5	67,5±0,9
Осень	31,0±2,82	23,0±0,4	19,8±0,4	22,7±0,5	64,0±0,9

и зимой. Более контрастными являются показатели осенью и зимой. В последние годы в литературе появились данные о сезонной изменчивости госпитализации и летального исхода в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1-4]. Авторы установили, что в Бангладеше госпитализация вследствие болезней сердечно-сосудистой системы максимально зимой (33,9%), минимально – весной (19,7%). Сезонное изменение более выражено по случаям госпитализации в связи с инфарктом миокардом и стенокардией. В работе этих авторов летом считается май, июнь и июль, зимой – октябрь, ноябрь и декабрь, что отличается от группировки месяцев по сезонам в нашей работе. Максимальную частоту госпитализаций авторы наблюдали в январе месяце. Минимальная частота госпитализаций отмечена в феврале, марте, апреле и мае.

В Китае минимальная частота летального исхода от сердечно-сосудистых болезней наблюдалась в мае, статистически значимый рост летальности установлен в январе, феврале, апреле, сентябре, октябре, ноябре и декабре.

Наша работа по характеру объекта исследования и метеорологических условий отличается. Сравнение наших результатов с результатами Китайских и Бангладешских исследователей дает возможность констатировать, что риск смертности от сердечно-сосудистых болезней зависит от сезона года. Пик сезонного роста летального исхода ассоциируется с разными месяцами года, так как в сравниваемых регионах климатогеографические условия разные.

Повышение риска смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний в зимние месяцы года наблюдали также в городе Кемерово [6].

Таким образом, не смотря на умеренные климатические условия города Баку, характер сезонной динамики риска смертности от БСК соответствует таковым в регионах с разными климатогеографическими условиями. Видимо, зимний, а по нашим данным зимне-весенний подъем риска смертности, является общей закономерностью.

ВЫВОДЫ

1. В городе Баку среднесуточные случаи смерти от всех причин и от болезней системы кровообращения весной (соответственно: $34,8 \pm 1,45$ и $23,6 \pm 1,2$) и зимой ($34,4 \pm 2,27$ и $22,5 \pm 1,4$) друг от друга существенно не отличаются, но существенно превышают таковые летом ($31,7 \pm 1,76$ и $21,4 \pm 1,1$) и осенью ($31,0 \pm 1,82$ и $19,8$).

2. Тренд месячной динамики среднесуточных случаев смерти от всех причин и от болезней системы кровообращения можно описывать полиномиальными уравнениями регрессии, которые имеют хорошую аппроксимацию ($R^2 \leq 0,67$). Линия тренда месячной динамики общей смертности имеет два пика (февраль и ноябрь), а смертности вследствие болезней системы кровообращения – один пик (февраль).

3. Сезонная зависимость риска смертности более адекватно оценивается путем сравнения среднесуточных случаев смертности, так как дни в месяцах года разные и это может искажать истинный тренд.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan R.Ch. and Halder D. Effect of seasonal variation in hospital admission due to cardiovascular disease-findings from an observational study in a divisional hospital in Bangladesh // *BMC cardiovascular Disorders*. 2014. 14:76
2. Xu B., Liu H., Su N. et all. Association between winter season and risk of death from cardiovascular diseases: a study in more than half a million inpatients in Beijing, China // *BMC cardiovascular disorders*. 2013, 13:93
3. Coumbt A., John R., Kuskowski M. et all. Variation of mortality after coronary artery bypass surgery in relation to hour, day and month of the procedure // *BMC cardiovascular Disorders*. 2011. 11:63
4. Максимова Т.М., Белов В.Б., Саурина О.С., Пушкина Н.П. Сезонность контакта населения с медицинскими организациями в связи с заболеваниями системы кровообращения // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014. №4. с. 3-8
5. Алтарев С.С. Годичные и недельные ритмы общей и сердечно-сосудистой смертности. Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. Барнаул. 2009. -22 с.
6. Стентон Г. Оценка риска и ущерба от климатических изменений, влияющих на повышение уровня заболеваемости и смертности в группах населения повышенного риска. Методические рекомендации МР 2.1.10.0057-12. М. 2012. -48 с.

Мацкевич С.А.¹, Барбук О.А.¹, Бельская М.И.¹, Жаранков К.С.²

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹ ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
² ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

Matskevich S.A.¹, Barbuk O.A.¹, Belskaya M.I.¹, Zharankov K.S.²

PSYCHO-EMOTIONAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹ Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»,
² Republican Research and Practice Centre for Mental Health,
Minsk, Republic of Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить наличие и выраженность тревожно-депрессивных переживаний и оценить их влияние на качество жизни у пациентов с ХСН на фоне перенесенного крупноочагового (с зубцом Q) инфаркта миокарда в анамнезе.

Материал и методы. Общеклинические исследования, психологическое тестирование.

Результаты. Обследовано 118 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II, III функционального класса (ФК по NYHA). Тревожно-депрессивные переживания выявлены в 46,6% случаев. По мере прогрессирования сердечной недостаточности нарастает тревожно-депрессивная симптоматика, причем при ФК II преобладают тревожные переживания, при ФК III – депрессивные. Качество жизни у пациентов с сопутствующими тревожно-депрессивными переживаниями значительно хуже, чем у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом.

Заключение. Таким образом, у пациентов с ХСН выявлены психоэмоциональные изменения в виде тревожно-депрессивных переживаний, что может неблагоприятно отразиться на течении заболевания. По мере прогрессирования сердечной недостаточности нарастает тревожно-депрессивная симптоматика.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, тревожно-депрессивные расстройства, депрессии, тревога, качество жизни.

ABSTRACT

Objectives. To define the presence and severity of anxiety and depression stress and assess the impact produced on the life quality in subjects with CHF secondary to registered macrofocal (Q wave) myocardial infarction in medical history.

Material and methods. General clinical examinations, psychological testing.

Results. A total of 118 patients with II, III FC NYHA chronic heart failure were examined. Anxiety and depression events were defined in 46.6% of cases. As heart failure progresses, anxiety and depression symptoms increase, with the prevalence of anxiety in the presence of FC II and depression in the presence of FC III. Life quality in patients with concomitant anxiety and depression stress is significantly worse compared to patients with normal psychoemotional state.

Conclusion. Thus, individuals with CHF showed psychoemotional changes including anxiety and depression stress, which may adversely affect CHF course. Anxiety and depression symptoms increase as heart failure progresses.

Keywords: chronic heart failure, myocardial infarction, anxiety and depression stress, depressions, anxiety, life quality.

Headline: psychoemotional changes in CHF

Сведения об авторах:

Барбук Ольга Анатольевна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», тел. + 375 17 256 05 28
Бельская Маргарита Ивановна	кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», тел. + 375 17 208 58 96
Жаранков Кирилл Сергеевич	кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», тел. + 375 29 1300640
Лицо, ответственное за связь с редакцией: Мацкевич Светлана Александровна	кандидат медицинских наук, Ученый секретарь, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Адрес: 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 13, к. 306, тел. + 375 17 3997416, электронная почта: s-matskevitch@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Представлены результаты оценки психоэмоциональных проявлений у пациентов с ХСН с учетом влияния на качество жизни. Дана характеристика уровней тревожно-депрессивных переживаний в зависимости от степени выраженности сердечной недостаточности.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяется проблеме коморбидности психопатологических нарушений и ишемической болезни сердца (ИБС). О высокой частоте распространения психопатологических расстройств и об их негативном влиянии на течение и прогноз ИБС говорят многочисленные исследования. Согласно прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения, количество психических заболеваний будет увеличиваться, и к 2020 году их доля достигнет почти 50%, что превосходит прогнозируемое увеличение сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В общемедицинской практике сочетание тревожной и депрессивной симптоматики достигает по некоторым данным 60–70%. Важно отметить тесную коморбидность депрессивных и тревожных расстройств. Часто депрессия сопровождается более или менее выраженной тревожной симптоматикой, у части пациентов тревога выступает в качестве продромального признака депрессии. Тревожные и депрессивные расстройства выступают в качестве независимого фактора риска развития ИБС, способствуют повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности среди пациентов кардиологического профиля [2,3,4,5,6].

Коморбидные соматическим заболеваниям депрессии значительно отягощают клиническое течение соматических заболеваний, затрудняют проведение реабилитации и вторичной профилактики, ухудшают качество жизни больных и отрицательно влияют на прогноз [7,8,9]. Результаты семилетнего проспективного исследования показали, что независимыми предикторами смертности пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, помимо тяжести ИБС, были депрессия, тревога и недостаток социальной поддержки [10]. Тревожно-депрессивная симптоматика отрицательно влияет и на приверженность пациентов к рекомендованной кардиологом медикаментозной терапии. Важным является тот факт, что тревожно-депрессивные расстройства считаются независимым фактором риска ИБС. В опубликованных ранее научных обзорах было показано, что симптомы депрессии — фактор не только будущего коронарного события у здоровых лиц, но и неблагоприятного прогноза для тех, кто уже страдает ИБС [11, 12,13].

Таким образом, патогенетическая взаимосвязь ИБС и тревожно-депрессивных расстройств, реализующаяся как на органическом, так и на функциональном уровне, требует пристального внимания врачей к пациентам с ИБС и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами. Интерес представляет наличие и выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в отдаленном периоде после перенесенного острого инфаркта миокарда при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Цель исследования: определить наличие и выраженность тревожно-депрессивных переживаний и оценить их влияние

на качество жизни у пациентов с ХСН на фоне перенесенного крупноочагового (с зубцом Q) инфаркта миокарда в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 118 пациентов с перенесенным крупноочаговым (с зубцом Q) инфарктом миокарда в анамнезе и наличием клинических признаков ХСН II, III функционального класса (ФК по NYHA). Из них 12 женщин (10,2%) и 106 мужчин (89,8%). Средний возраст пациентов $60,66 \pm 5,32$ года. Давность перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q составила в среднем $4,09 \pm 1,29$ года. Стенокардия напряжения ФК I, II выявлена у 60 (50,8%), артериальная гипертензия I-II ст. — у 74 (62,3%), группу инвалидности имели 87 (73,7%) пациентов. Число госпитализаций в связи с обострением ХСН за последний год составило в среднем $1,05 \pm 0,32$.

Констатацию ХСН и оценку степени ее тяжести (ФК) осуществляли согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012 г.). Для более точного определения физической работоспособности и ФК ХСН использовали 6-минутный тест. Расстояние, пройденное пациентами за 6 минут при ХСН ФК II, составило в среднем $365,82 \pm 49,08$ м., при ХСН ФК III — $280,5 \pm 78,73$ м.

Все исследования проводились с информированного согласия пациентов. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, перенесенное в ближайшие 6 месяцев острое нарушение мозгового кровообращения, гемодинамически значимые пороки сердца, тяжелые нарушения функции печени, артериальная гипертензия выше II ст., сложные нарушения ритма, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет, патология почек.

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование. Ультразвуковое исследование сердца выполнено на аппарате Vivid — 7 (GE, США — Бельгия). Признаки ХСН ФК II (с фракцией выброса левого желудочка по данным эхокардиографии в среднем $52,1 \pm 5,11\%$) определялись у 62 (52,5%) пациентов, признаки ХСН ФК III (с фракцией выброса левого желудочка $47,2 \pm 6,61\%$) — у 56 (47,5%) пациентов. Медикаментозное лечение представлено бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина, дезагрегантами, статинами, мочегонными.

Оценка наличия и выраженности тревожно-депрессивных расстройств проводилась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Результат 0–7 баллов оценивался как отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия. У всех пациентов изучалось качество жизни, определяемое в баллах с использованием «Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН (MLHFQ)». Все исследования проводились амбулаторно на базе РНПЦ «Кардиология».

Оценка физической активности проводилась по темпу и объему выполненной физической нагрузки в течение дня (средний темп ходьбы (шагов и минуту) и пройденное расстояние за день в км).

Статистический анализ проведен с применением обще-

принятых методов математической статистики с помощью статистического пакета программ STATSOFT STATISTICA 6.0 for Windows (USA), MS EXCEL XP. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратичного отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей двух независимых групп при нормальном распределении признака применяли критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчётом параметрического коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате психологического тестирования установлено, что по данным шкалы HADS средние значения тревоги ($5,89 \pm 2,12$ баллов) и депрессии ($4,76 \pm 2,59$ баллов) не отличались от нормального уровня. Однако при рассмотрении индивидуальных опросников оказалось, что тревожные и депрессивные переживания выявлены у 56 (46,6%) обследованных пациентов. Признаки изолированной депрессии определялись в 21,2% случаев, тревоги – в 25,4% случаев. Причем, признаки клинически выраженной тревоги и депрессии определялись у 4,3% и 6,8% пациентов, соответственно, признаки субклинически выраженной тревоги и депрессии – у 16,9% и 18,6% пациентов. Нужно отметить, что у всех пациентов, находившихся под наблюдением, отмечалась недостаточная физическая активность. Расстояние, пройденное пациентами за день, составило в среднем $4,08 \pm 1,81$ км со скоростью $76,41 \pm 8,71$ шагов в минуту. Все эти особенности накладывают отпечаток на качество жизни, которое у пациентов с сопутствующими тревожно-депрессивными переживаниями в 1,5 раза хуже, чем у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. Также получено, что 10,2% пациентов страдают как депрессией, так и тревогой, качество жизни в этой группе в 1,6 раза хуже, чем у пациентов без тревоги и депрессии. Одновременно выявлены положительные взаимосвязи между качеством жизни и уровнем депрессии ($r=0,45$, $p < 0,001$), качеством жизни и уровнем тревоги ($r=0,59$, $p < 0,001$), а также между уровнями депрессии и тревоги ($r=0,46$, $p < 0,001$). Определены также отрицательные корреляционные связи между уровнем депрессии и физической активностью ($r=0,41$, $p < 0,001$).

У пациентов отмечалась достоверная разница уровня депрессии в зависимости от ФК ХСН ($p < 0,01$). Так, в группе пациентов с ХСН ФК II тревожно-депрессивные переживания выявлены у 41,9% пациентов, среди них 9,6% пациентов страдают и тревогой и депрессией. Признаки изолированной тревоги и депрессии определялись в 27,4% и 14,5% случаев, соответственно. Качество жизни в этой группе хуже, чем при изолированной тревоге или депрессии ($p < 0,01$). В этой группе корреляционные зависимости между изучаемыми параметрами слабо выражены.

В группе пациентов с ХСН ФК III тревожно-депрессивные переживания выявлены в 51,8% случаев, признаки изолированной тревоги и депрессии определялись в 23,2% и 28,6% случаев, соответственно. Выраженность тревоги и депрессии у пациентов с ХСН ФК III превышает нормальные значения по шкале HADS в 1,4 и 1,6 раза, соответственно. Качество жизни у пациентов с сопутствующими тревожно-депрессивными пе-

реживаниями в 1,6 раза хуже, чем у пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. У 10,7% пациентов выявлены признаки и тревоги и депрессии, качество жизни в этой группе значительно хуже, чем при изолированной тревоге или депрессии ($p < 0,01$). В этой группе определялась корреляционная зависимость между качеством жизни и уровнем депрессии ($r=0,51$, $p < 0,001$), качеством жизни и уровнем тревоги ($r=0,56$, $p < 0,001$). Выявлена также отрицательная корреляционная зависимость между уровнем депрессии и физической активностью ($r=0,43$, $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам частота выявления тревожно-депрессивных переживаний у пациентов с ХСН в нашем исследовании достигает 46,6%. Оказывается, что даже в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов сохраняются признаки психоэмоциональной нестабильности. Качество жизни пациентов значительно ухудшается при наличии тревоги и/или депрессии, причем при сочетании тревоги и депрессии это ухудшение наиболее выражено. Настораживает тот факт, что по мере прогрессирования сердечной недостаточности нарастает тревожно-депрессивная симптоматика: утяжеление ФК сердечной недостаточности сочетается с увеличением количества пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, причем, при ХСН ФК II превалируют тревожные переживания, при ХСН ФК III – депрессивные. Очевидно, что тревога является продромом депрессии или ее дебютом при ХСН, а наличие тревожно-депрессивных переживаний способно приводить к прогрессированию заболевания, ухудшая качество жизни пациентов, что и может привести в дальнейшем к инвалидизации.

Таким образом, очевидным является тот факт, что тревожно-депрессивные расстройства ухудшают качество жизни пациентов с ХСН, и, вероятно, могут отягощать течение заболевания. Полученные в исследовании данные диктуют необходимость своевременного распознавания и лечения тревожно-депрессивных расстройств у данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brundtland G.H. *Mental health in the 21st century. Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78:411.
2. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология* 2002; 4: 86-91.
3. Погосова Г.В. Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диагностические и терапевтические аспекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(5): 75-80.
4. Luukinen H., Laippala P., Huikuri H.V. *Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. Eur. Heart. J.* 2003; 24(22): 2021-2026.
5. Penninx B.W., Beekman A.T., Honing A. et al. *Depression and cardiac mortality. Arch.Gen. Psychiat.* 2001; 58: 221-227.
6. Larson S.L., Owens P.L., Ford D., Eaton W. *Depressive disorder, Dysthymia, and Risk of Stroke. Thirteen-Year Follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. Stroke.* 2001; 32(9): 1979.
7. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и соавт. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004; 1: 48-54.
8. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине. М: Медицинское информационное агентство; 2001.*
9. Buselli F.F., Stuart E.M. *Influence of psychosocial factors and biopsychosocial interaction on outcomes after myocardial infarction. J. Cardiovasc. Nurs.* 1999; 13: 60-72.
10. Pfiffner D., Niederhauser H.U., Maeder J.P. et al. *Psychosocial predictors of mortality following myocardial infarction a seven-year follow-up in 222 patients. Eur. Heart. J.* 2000; 21: 204-208.
11. Подкорытов В.С. Проблема депрессий в общесоматической практике. *Архів психіатрії* 2003; 9(1): 69-71.
12. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajik M. *Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation* 1995; 91: 999-1005.
13. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. *Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom. Med.* 2005; 67: 29-33.

Джишамбаев Э.Д., Сулайманова С.К.

ПРЕДСЕРДНАЯ АСИНХРОНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Национальный центр кардиологии и терапии
имени академика Мирсаида Миррахимова,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Djishambaev E.D., Sulaymanova S.K.

ATRIAL ASYNCHRONY AS A RISK FACTOR FOR ATRIAL FIBRILLATION

National Centre of cardiology and internal medicine
named after academician Mirsaid Mirrahimov,
Bishkek, Kyrgyz Republic

АННОТАЦИЯ

В обзоре освещаются возможности оценки внутрисердечных интервалов с помощью двумерного ЭХОКГ и тканевого доплеровского исследования сердца в прогнозировании вероятности возникновения мерцания предсердий. Показано, что определение длительности вышеуказанных интервалов является достаточно информативным методом оценки состояния меж- и внутрипредсердной проводимости, что в свою очередь позволяет определять риск появления новых случаев аритмии или прогрессирования пароксизмального мерцания предсердий в хроническую ее форму.

Ключевые слова: мерцание предсердий, время межпредсердного проведения, время внутрипредсердного проведения, предсердные электромеханические интервалы, тканевое доплеровское исследование сердца.

ABSTRACT

This article reviews the possibility of evaluating intracardiac intervals using two-dimensional echocardiography and tissue Doppler study of the heart in predicting the likelihood of atrial fibrillation. It is shown that the determination of the duration of the aforementioned interval is sufficiently informative method of assessment of inter – and intra-arterial conductivity, which in turn makes it possible to determine the risk of new cases of arrhythmia or progression of paroxysmal atrial fibrillation in chronic form.

Key words: atrial fibrillation, interatrial conduction time, intraatrial conduction time, atrial electromechanical interval, tissue Doppler echocardiography.

Сведения об авторах:

Джишамбаев Эрнест Джумакадырович	д.м.н., заместитель директора по научной работе НЦКиТ имени академика Миррахимова М.М, заведующий отделением нарушений ритма сердца; контактные телефоны: 0312-625698; +996-555-644-707; e-mail: nrs2009@mail.ru; 720010, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
Автор, ответственный за связь с редакцией: Сулайманова Самара Кубанычбековна	младший научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца НЦКиТ имени академика Миррахимова М.М, контактные телефоны: 0312-625698; +996-555-014-441; e-mail: ssk84@yandex.ru; 720010, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Мерцание предсердий (МП) – одно из наиболее распространенных видов нарушений ритма сердца (Feinberg W. et al., 1995; Naccarelli G.V. et al., 2009). Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В Европе МП страдают более 6 млн. человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится (Stewart S. et al., 2001).

Стратификация риск-факторов возникновения мерцания предсердий на популяционном уровне основана на клинических и эхокардиографических данных, что подтверждено

Фремингемским исследованием (Kannel W. et al., 1982; Brand F. et al., 1985; Schnabel R.B. et al., 2009). Применительно к конкретному пациенту факторами риска возникновения мерцательной аритмии являются дилатация левого предсердия и замедление меж- и внутрипредсердной проводимости, что показано во многих исследованиях (Agarwal Y.K. et al., 2003; De Bacquer D. et al., 2007; Arriagada G. et al., 2008; Magnani J.W. et al., 2011).

Обычно о замедлении времени меж- или внутрипредсердного проведения судят по увеличению продолжительности

зубца Р поверхностной ЭКГ (Buxton A. et al., 1981). Более корректно это можно выяснить по сигнал-усредненному зубцу Р с использованием ЭКГ-высокого разрешения (Engel T. et al., 1988; Fukunami M. et al., 1991). Применяется и методика определения дисперсии зубца Р, что также позволяет выявить лиц с повышенным риском возникновения мерцания предсердий (Dilaveris P.E. et al., 2001).

Наиболее точно время меж- и внутрипредсердного проведения определяется во время проведения инвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ) с помощью оценки внутрисердечных интервалов. Последний метод, однако, требует специальной аппаратуры и рентгеноперационной, что не позволяет использовать его в широкой клинической практике.

Все вышеизложенное привело к поиску новых неинвазивных методов оценки времени меж- и внутрипредсердного проведения. К последним можно отнести эхокардиографические методы оценки внутрисердечных, или, как их называют иначе, электромеханических интервалов.

Cozma D. с соавт. (2003) в своем исследовании поставили цель изучить, насколько точно данные измерения внутрисердечных интервалов, полученные во время инвазивного ЭФИ, совпадают с результатами доплеровского исследования сердца. Авторами выяснено, что время межпредсердного проведения, оцененное во время ЭФИ, тесно коррелирует с аналогичным показателем, определенном с помощью доплер-ЭХОКГ, а точнее – с разницей интервала от начала комплекса QRS до начала волны А на трехстворчатом клапане и интервала от начала QRS и начала волны А на митральном клапане ($r=0,70$, $p<0,0001$).

Аналогичная цель была поставлена Deniz A. и соавт. (2012). При проведении корреляционного анализа по определению взаимосвязи между электрофизиологическим и доплеровским методами оценки времени проведения по предсердиям ими были получены следующие данные: корреляция была слабая ($r=0,308$; $p=0,002$) при определении времени межпредсердного проведения, умеренная ($r=0,652$; $p<0,001$) – при определении времени проведения по левому предсердию, и корреляция отсутствовала при определении времени правопредсердного проведения. Тем не менее, авторы считают, что эхокардиографические методы оценки достаточно адекватны при определении внутрипредсердных интервалов.

Merckx K. и соавт. (2005) исследовали зависимость между продолжительностью сигнал-усредненного зубца Р и внутрипредсердными интервалами. В данной работе показано, что хотя интервал от начала зубца Р до максимального сокращения боковой стенки левого предсердия по данным тканевого доплера ($151,1\pm 19,4$ мсек) был больше длительности сигнала усредненного зубца Р ($128,4\pm 15,8$ мсек, $p<0,01$), между ними существовала тесная корреляционная зависимость ($r=0,91$, $p<0,001$). Между значениями сигнал-усредненного зубца Р и размерами обоих предсердий подобной зависимости не отмечалось. При этом, если продолжительность доплеровского исследования составила в среднем $1\pm 0,5$ мин, то методика анализа сигнал-усредненного зубца Р отнимала гораздо больше времени и составила в среднем 20 ± 5 мин.

Показатели нормальных значений предсердных электромеханических интервалов по данным одномерной эхокардиографии определили Wang K. и соавт. (1995). Результаты их исследования показали, что у здоровых людей предсердная электромеханическая задержка от начала зубца Р до начала

сокращения боковой стенки правого предсердия составила 68 ± 7 мсек, до начала сокращения боковой стенки левого предсердия – 93 ± 11 мсек.

У больных с мерцанием предсердий данные интервалы увеличены. Так, Omi W. и соавт. (2005) установили, что при наличии мерцательной аритмии интервал от начала зубца Р до начала сокращения боковой стенки правого предсердия составил 74 ± 11 мсек (против 61 ± 11 мсек у здоровых лиц, $p<0,005$), а интервал от начала зубца Р до начала сокращения боковой стенки левого предсердия – 120 ± 15 мсек (против 90 ± 11 мсек в контрольной группе, $p<0,001$).

По данным тканевого доплеровского исследования значения электромеханических интервалов несколько иные. Так, Rein A. и соавт. (2002), обследовав 36 здоровых лиц, выяснили, что у данной категории лиц правопредсердная электромеханическая задержка (интервал Р-А) равнялась 27 ± 14 мсек, а левопредсердная – 49 ± 17 мсек. Запаздывание начала сокращения левого предсердия по отношению к правому составило 22 ± 15 мсек. В то же время правое предсердие сокращалось дольше (122 ± 22 мсек) в сравнении с левым (89 ± 18 мсек) (интервал А-V).

Sakabe K. и соавт. (2009) изучили, является ли межпредсердная асинхрония, определенная с помощью тканевого доплеровского исследования, маркером перехода пароксизмального мерцания предсердий в хроническую форму. Авторы установили, что при значениях межпредсердной асинхронии больше 34 мсек вероятность перехода пароксизмального мерцания предсердий в хроническое значительно повышается. Аналогичным образом, Deniz A. с соавт. (2009) определили, что внутри левопредсердная механическая задержка более 25 мсек является маркером повышенного риска возникновения мерцания предсердий (чувствительность – 79%, специфичность – 66%).

Roshanali F. и соавт. (2007), проведя проспективное наблюдение за больными, перенесшими операцию аорто-коронарного шунтирования, выяснили, что пациенты, у которых развилось послеоперационное мерцание предсердий, отличались достоверно большим значением предсердного электромеханического интервала ($141,9\pm 13,4$ мсек) по сравнению с больными без данной аритмии ($100,3\pm 10,3$ мсек, $p<0,0001$). Аналогичные результаты получены и Antoni M. и соавт. (2010), в исследовании которых значения интервала от начала зубца Р до волны А предсердного тканевого доплера у больных инфарктом миокарда, осложненным мерцанием предсердий, были достоверно больше, чем у аналогичных больных, но без аритмии (138 ± 29 и 109 ± 16 мсек, соответственно, $p<0,001$).

Трактовка значимости левопредсердного и правопредсердного электромеханических интервалов в определении риска возникновения мерцания предсердий неоднозначна. В частности, Karapinar H. и соавт. (2013), проведя регрессионный анализ, установили, что задержка возбуждения как свободной стенки правого [отношение шансов: 1.148 (1.041-1.267), $p=0,006$], так и левого предсердия [отношение шансов: 1.099 (1.009-1.197), $p=0,031$] относительно межпредсердной перегородки являются достаточно информативным методом прогнозирования риска развития мерцательной аритмии. В исследовании же Ari H. и соавт. (2013), изучавших с помощью тканевого доплера предсердные электромеханические интервалы у больных с мерцанием предсердий, которым была проведена успешная кардиоверсия, показано, что толь-

ко увеличенное время возбуждения свободной стенки левого предсердия ($70,23 \pm 6,66$ мсек – при сохраняющемся синусовом ритме и $83,43 \pm 8,82$ мсек – при возобновлении приступов аритмии) является параметром, свидетельствующем о повышенном риске рецидива мерцания в ближайший месяц [отношение шансов: 1.46 (1.02-2.11), $p = 0.03$].

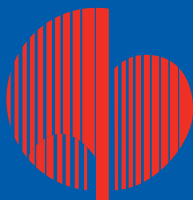
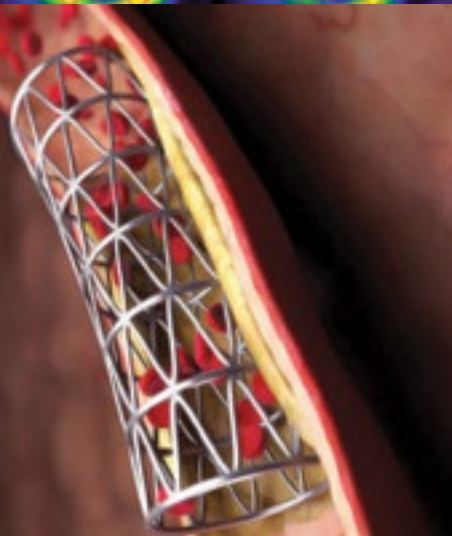
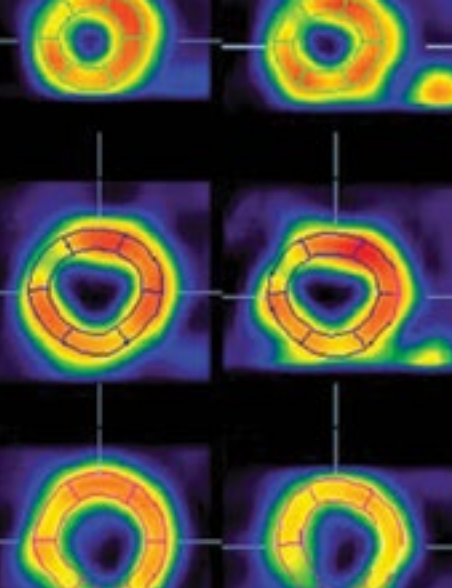
Одной из крупных работ по предсердной асинхронии является исследование Cui Q. и соавт. (2008), в которое были включены 110 пациентов с мерцанием предсердий и 87 здоровых лиц. Авторами измерялись следующие интервалы: P-A1 – от начала зубца P до начала сокращения межжелудочковой перегородки в области атриоventрикулярного кольца; P-A2 – от начала зубца P до начала сокращения левого бокового отдела кольца митрального клапана; P-A3 – от начала зубца P до начала сокращения правого бокового отдела кольца трикуспидального клапана. Определялись также различия между указанными интервалами, обозначенные как дисперсия P-A: (P-A1)–(P-A2)=T1; (P-A1)–(P-A3)=T2 и (P-A2)–(P-A3)=T3. Полученные результаты показали, что внутрисердечные интервалы в сравниваемых группах существенно различались. Так, интервал P-A1 у пациентов с мерцанием предсердий оказался больше ($67,8 \pm 20,9$ мсек), чем в контрольной группе ($49,3 \pm 15,5$ мсек, $p < 0,001$). Такая же ситуация отмечалась и в отношении интервалов P-A2 ($87,9 \pm 27,5$ и $61,6 \pm 16,9$ мсек, соответственно, $p < 0,001$) и P-A3 ($65,1 \pm 20,9$ и $42,2 \pm 15,1$ мсек, соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, при наличии мерцания предсердий показатель дисперсии T1 ($19,7 \pm 16,2$ мсек) и T3 ($25,8 \pm 14,6$ мсек) также были достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами ($12,2 \pm 11,5$ мсек, $p < 0,05$ и $18,1 \pm 12,0$ мсек, $p < 0,05$, соответственно). При проведении корреляционного анализа выяснилось, что с переднезадним размером левого предсердия тесно коррелировали показатели P-A2 ($r=0,459$), T1 ($r=0,408$) и T3 ($r=0,542$).

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные позволяют заключить, что замедление времени меж- и/или внутрисердечного проведения, оцененное с помощью двумерного или тканевого доплеровского исследования сердца, является маркером повышенного риска возникновения мерцания предсердий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 469-473.
2. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Amer. J. Cardiol.* // 2009. – v.104. – p.1534–1539.
3. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart.* – 2001. – v.86. – p.516–521.
4. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1018-1022.
5. Brand F.N., Abbott R.D., Kannel W.B., Wolf P.A. Characteristics and prognosis in lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study. *JAMA* 1985; 254: 3449-3453.
6. Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // *Lancet.* – 2009. – v.373 (9665). – p.739-745.
7. Agarwal Y.K., Aronow W.S., Levy J.A., Spadick D.H. Association of interatrial block with development of atrial

8. DeBacquer D., Willekens J., DeBacker G. Long-term prognostic value of P-wave characteristics for the development of atrial fibrillation in subjects aged 55 to 74 years at baseline // *Amer. J. Cardiol.* – 2007. – v.100. – p.850-854.
9. Arriagada G., Berruezo A., Mont L. et al. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation // *Europace.* – 2008. – v.10 (1). – p.9-14.
10. Magnani J.W., Johnson V.M., Sullivan L.M. et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons ≥ 60 years old (from the Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiol.* – 2011. – v.107 (6). – p.917-921.
11. Buxton A.E., Josephson M.E. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. *Chest* 1981; 80: 68-73.
12. Engel T.R., Vallone N., Windle J. Signal-averaged electrocardiograms in patients with atrial fibrillation or flutter. *Amer. Heart J.* – 1988. – 115 (3). – p. 592-597.
13. Fukunami M., Yamada T., Ohmori M. et al. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991; 83(1): 162-169.
14. Dilaveris P.E., Jialafos J.P. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2001; 6: 159-165.
15. Cozma D., Kalifa J., Pescariu S. et al. Can simple Doppler measurements estimate interatrial conduction time? *PACE* 2003; 26: 436-439.
16. Deniz A., Sahiner L., Aytemir K. et al. Tissue Doppler echocardiography can be a useful technique to evaluate atrial conduction time // *Cardiol. J.* – 2012. – v.19 (5). – p.487-493.
17. Merckx K.L., deVos C.B., Palmans A. and al. Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18(9): 940-944.
17. Wang K., Xiao H.B., Fugimoto S. Gibson D.G. Atrial electromechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Brit. Heart J.* 1995; 74: 403-407.
18. Omi W., Nagai H., Takamura M. et al. Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18(1): 39-44.
19. Rein A., O'Donnell C.P., Calan S.D., Marx G.R. Tissue velocity Doppler assessment of atrial and ventricular electromechanical coupling and atrioventricular time intervals in normal subjects. *Amer. J. Cardiol.* 2003; 92: 1347-1350.
20. Sakabe K., Fukuda N., Fukuda Y. et al. Interatrial dyssynchrony on tissue Doppler imaging predicts progression to chronic atrial fibrillation in patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 2009; 95(12): 988-993.
21. Deniz A., Yavuz B., Aytemir K. et al. Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2009; 26(7): 779-784.
22. Roshanali F., Mandegar M.H., Yousefina M.A. et al. Prediction of atrial fibrillation via atrial electromechanical interval after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007; 116: 2012-2017.
23. Antoni M.L., Bertini M., Atary J.Z. et al. Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 2010; 106: 198-203.
24. Karapinar H., Acar G., Kirma C. et al. Delayed right atrial lateral electromechanical coupling relative to the septal one can be associated with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(16): 2172-2178.
24. Ari H., Ari S., Akkaya M. et al. Predictive value of atrial electromechanical delay for atrial fibrillation recurrence // *Cardiol. J.* – 2013. – v.20 (6). – p.639-647.
25. Cui Q., Zhang W., Wang H/ et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2008; 31(1); 74-78.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

Тарасик Е.С., Булгак А.Г., Затолока Н.В.

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ПЕРВИЧНОГО ХРАПА НА НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

Tarasik E.S., Bulgak A.G., Zatoloka N.V.

THE INFLUENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND PRIMARY SNORING ON CARDIAC ARRHYTHMIAS AND HEART RHYTHM VARIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology», Minsk, Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Изучение и анализ нарушений сердечного ритма, вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и первичным храпом.

Материал и методы. В исследование было включено 65 пациентов в возрасте от 40 до 68 лет с ишемической болезнью сердца, синдромом обструктивного апноэ сна и первичным храпом.

Результаты. Наличие синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа приводит к повышению как симпатических, так и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы на синусовый узел. Наибольшее повышение влияний симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы на синусовый узел (повышение показателей SDRR, RMSSD) отмечено у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна.

Заключение. Полученные данные указывают на наличие нарушений симпатовагусного обеспечения сердечного ритма и склонность к нарушениям сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца и первичным храпом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, синдром обструктивного апноэ сна, вариабельность ритма сердца, нарушения ритма сердца.

Summary

The aim. The study and analysis of cardiac arrhythmias, heart rhythm variability in patients with ischemic heart disease, obstructive sleep apnea and primary snoring.

Material and methods. 65 patients aged 40-68 with ischemic heart disease, obstructive sleep apnea and primary snoring have been included in research.

Results. Obstructive sleep apnea and primary snoring leads to an increase in sympathetic and parasympathetic activity of autonomic nervous system on sinus node in patients with ischemic heart disease, obstructive sleep apnea and primary snoring.

Key words: cardiac arrhythmias, heart rhythm variability, ischemic heart disease, obstructive sleep apnea, primary snoring.

Сведения об авторах:

Булгак Александр Григорьевич	Заместитель директора РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Телефон: 8-017-208-72-89
Затолока Наталья Васильевна	Аспирант, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь. Телефон: 8-017-208-38-08
Автор, ответственный за связь с редакцией: Тарасик Екатерина Сергеевна	Аспирант, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220116, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Алибегова, д. 12, кв. 34. Телефон рабочий: 8-017-376-89-82, e-mail: katerinatarasik@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы исследователи уделяют всё большее внимание синдрому обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и, в частности, его взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями различного генеза. Стало очевидным, что СОАС является распространенной формой патологии и с ним связаны актуальные медицинские и социальные проблемы [1].

Риск летального исхода при некорригированном СОАС возрастает в 3 раза [2]. Так же доказана связь СОАС с артериальной гипертензией (АГ), острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца и инсультом [2,3]. Исключительно важным социальным последствием является учащение несчастных случаев с больными СОАС. Показано, что эти люди в 12 раз чаще попадают в аварии на дорогах и имеют в 3 раза больше несчастных случаев на производстве по сравнению со здоровыми людьми [4].

Согласно международной классификации расстройств сна СОАС определяется как расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно ассоциированными с падением уровня насыщения крови кислородом [5]. Главным проявлением синдрома является возникновение во время сна множественных эпизодов апноэ или гипопноэ – полных или неполных остановок дыхания длительностью более 10 сек. Визуально эти феномены определяются по прекращению шума дыхания, которое сопровождается активными дыхательными движениями диафрагмы и вспомогательных мышц.

По результатам крупных популяционных исследований, проведенных в США, Европе, Австралии и Азии, показано, что примерно у 1 из 5 взрослых имеются инструментальные признаки СОАС [6]. Чаще СОАС встречается у мужчин (1-5%), чем у женщин (0,5-2%) [7]. С возрастом частота выявления СОАС значительно увеличивается, достигая 50-70%, при этом значения распространенности синдрома в женской и мужской популяции сравниваются [8].

В настоящее время диагностические критерии синдрома обструктивного апноэ сна, представленные Американской Академией медицины сна, следующие [5]:

а) выраженная дневная сонливость, которую нельзя объяснить другими причинами;

б) два или более из указанных ниже симптомов, которые нельзя объяснить другими причинами: удушье или затрудненное дыхание во время сна; периодически повторяющиеся эпизоды пробуждения; «неосвежающий» сон; хроническая усталость; снижение концентрации внимания;

в) во время полисомнографии (полисомнографического исследования) выявляется пять или более эпизодов нарушения дыхания обструктивного характера в течение одного часа сна. Эти эпизоды могут включать любую комбинацию эпизодов апноэ, гипопноэ или «ЭЭГ-активация в результате респираторного усилия» (ЭРУ).

Для постановки диагноза синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна необходимо наличие критерия А или В, в сочетании с критерием С.

“Золотым стандартом” диагностики нарушений дыхания во сне является полисомнографическое исследование. Исследование представляет собой синхронную регистрацию во время сна электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной электромиограммы, воздушного потока на

уровне рта и носа, дыхательных движений живота и грудной клетки, сатурации кислорода, электрокардиограммы и двигательной активности ног. В стационаре терапевтического профиля наиболее оправданным является применение портативных кардиореспираторных мониторирующих систем. Эти системы позволяют проводить мониторинг насыщения крови кислородом, определение частоты сердечных сокращений, регистрацию дыхательного ороназального потока, регистрацию храпа, определение положения пациента, регистрацию движений грудной клетки и брюшной стенки, а также осуществлять мониторинг проводимой аппаратной терапии [9,10].

Для пациентов с СОАС характерны нарушения ритма и проводимости во время сна, следовательно, у них выше риск внезапной сердечной смерти [11, 12]. Доказано, что СОАС ассоциирован с развитием фибрилляции предсердий, тяжелых желудочковых нарушений ритма. В исследовании R. Mehra et al. (2009) тяжесть апноэ достоверно коррелировала с повышенной вероятностью возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и эктопических желудочковых ритмов. Следует отметить, что вероятность развития эктопических ритмов в большей степени ассоциировалась с СОАС и гипоксией, в то время как ФП имела большую ассоциацию с синдромом центрального апноэ [13,14]. Показано также, что относительный риск возникновения нарушений ритма (неустойчивой желудочковой тахикардии) в первые 90 секунд после эпизода апноэ в 18 раз выше, чем при нормальном дыхании [15]. Частота встречаемости СОАС у пациентов с постоянной формой ФП, по данным В. Braga et al. (2009) выше (81,6%), чем в общей популяции (60,0%).

Наличие СОАС в анамнезе потенциально повышает риск рецидива ФП после абляции: вероятность прожить год без аритмии с СОАС легкой степени тяжести, по данным M.Matiello et al. (2010), составила 48,5%, а в группе тяжелого СОАС – 14,3%, хотя следует заметить, что эти выводы подтверждаются не всеми исследователями [16,17].

В основе возникновения нарушений ритма и проводимости лежит несколько механизмов. Во-первых, интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с активацией вегетативной нервной системы и развитием окислительного стресса, приводит к изменению кардиомиоцитов, изменению возбудимости и сократимости миокарда [18]. Гипоксия, подтвержденная при полисомнографии, ассоциировалась с достоверными гемодинамическими нарушениями обоих желудочков [19]. Индуцированное гипоксией нарушение наполнения левого желудочка (ЛЖ) достоверно коррелировало с изменениями геометрии левого предсердия (ЛП) [20]. Авторы предполагают, что острая дилатация ЛП может спровоцировать ФП. Действительно, растяжение предсердия традиционно ассоциируется с повышенной предрасположенностью к развитию ФП.

Высокая степень гиперкапнии также влияет на электрофизиологию предсердий путем замедления проведения по предсердиям и повышения рефрактерности. После возвращения к состоянию нормокапнии рефрактерность быстро возвращается к нормальному уровню, в то время как замедление проведения сохраняется. В экспериментах на животных электрофизиологические изменения вследствие гиперкапнии были ассоциированы с развитием ФП [21].

Во-вторых, возрастающее отрицательное внутригрудное давление механически растягивает миокард, тем самым про-

воцируя острые нарушения его возбудимости и структурное ремоделирование [20, 22]. Свою роль в этом играет активация блуждающего нерва, приводящая к укорочению рефрактерного периода миокарда предсердий и длительности потенциала действия, и к повышению восприимчивости ЛП к возникновению ФП.

В-третьих, постоянные микропробуждения головного мозга приводят к повышенной симпатической активности и коронарной вазоконстрикции. Кроме того возможным механизмом запуска ФП при СОАС также может являться воспаление (путем прямого воздействия маркеров воспаления на ионные каналы и сигнальные пути, вовлеченные в развитие фиброза предсердий, воздействия провоспалительных цитокинов) [23].

Синдром обструктивного апноэ сна имеет четкую взаимосвязь с развитием брадиаритмий в ночное время. Эпизоды апноэ могут сопровождаться асистолией продолжительностью до десятков секунд за счет синоатриальной блокады и атриоventрикулярной блокады высоких степеней [24]. По данным Н.В. Курлыкиной (2009), у пациентов с ночными брадиаритмиями СОАС выявляется в 60% случаев. При этом у пациентов с СОАС и синусовым ритмом нарушения дыхания во сне всегда являются причиной нарушений функций синусового узла и проводимости сердца во сне [25].

Доказано, что важную роль в запуске и поддержании злокачественных желудочковых аритмий играет дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), оценить активность различных отделов которой позволяет изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) [26-32].

Целью нашего исследования являлось изучение показателей вариабельности сердечного ритма и анализ нарушений сердечного ритма, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и первичным храпом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 65 пациентов с ИБС. Из них мужчин было 42 (65%), женщин 23 (35%). Средний возраст – 56,7±8,5 лет, минимальный – 40 лет, максимальный – 68 лет.

Все пациенты были разделены на группы. Первая группа составила 23 пациента (пациенты с ИБС и СОАС). Вторая группа составила 17 пациентов (ИБС и первичный храп). Третья группа составила 25 пациентов с ИБС (без СОАС и первичного храпа). По половому и возрастному составу группы были сопоставимы.

Для диагностики СОАС проводился кардиореспираторный мониторинг аппаратом Somnocheck-2 (Weinmann, Германия). При исследовании регистрировались: мониторинг назофарингеального потока, ЭКГ, частота сердечных сокращений, пульсоксиметрия, плетизмография, положение тела, торакоабдоминальные движения, запись звукового феномена храпа. Затем рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). В настоящее время большинство клинических рекомендаций придерживаются следующей классификации: легкая степень СОАС: от 5 до 15 эпизодов апноэ/гипопноэ в час, средняя: от 15 до 30 эпизодов в час, тяжелая: от 30 и более эпизодов в час.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось аппаратом Zymed (Phillips, США). Программа рассчитывала среднюю, минимальную и максимальную частоту сердечных сокраще-

ний (ЧСС) днем и ночью, отношение средней ЧСС во время бодрствования к средней ЧСС во время сна (циркадный индекс, ЦИ), стандартное отклонение соседних RR-интервалов (SDRR), стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 минут (SDANN 5), корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между очередными RR-интервалами (RMSSD).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6,0. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой тест t-тест, для сравнения частот бинарного признака применялся критерий Фишера. Данные исследования представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения (M±SD). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

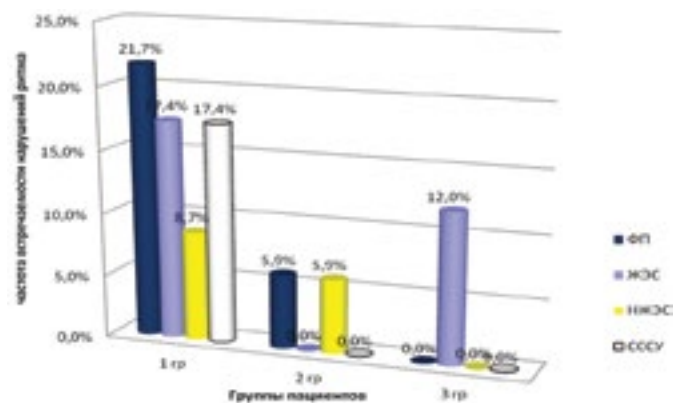
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке данных суточного мониторирования установлено, что достоверной разницы по данным ЧСС (средней, максимальной, минимальной) в группах не наблюдалось.

В первой группе зафиксированы нарушения ритма и проводимости у 15 пациентов (65,2%). Из них фибрилляция предсердий выявлена у 5 пациентов (22,0%) (1 пациент с СОАС легкой степени, 1 пациент с СОАС средней степени и 3 пациента с СОАС тяжелой степени). Желудочковые нарушения ритма наблюдались у 4 пациентов (17,4%). Наджелудочковые нарушения ритма наблюдались у 2 пациентов (8,7%). Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) по поводу синдрома слабости синусового узла (СССУ) в первой группе наблюдалась у 4 пациентов (13,0%), из них 1 пациент с СОАС средней степени тяжести, 3 пациента с СОАС тяжелой степени. Во второй группе нарушения ритма зафиксированы у 2 пациентов (11,7%), из них фибрилляция предсердий у 1 пациента (5,8%), наджелудочковые нарушения ритма у 1 пациента (5,8%). В третьей группе фибрилляции предсердий не зафиксировано.

В третьей группе желудочковые нарушения ритма наблюдались у 3 пациентов (17,6 %) (рис. 1).

Рисунок 1. Частота встречаемости нарушений ритма в изучаемых группах



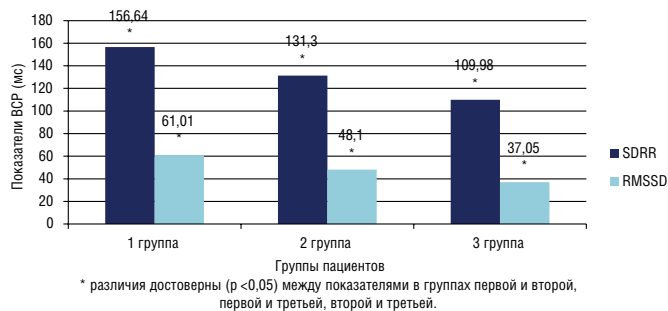
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, СССУ – слабость синусового узла

Всего в первой группе (пациенты с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна) наблюдалось 15 пациентов (65,2%) с нарушениями ритма и проводимости, что достоверно выше, чем во второй (пациенты с ишемической болезнью сердца и первичным храпом) и третьей (пациенты с ишемической болезнью сердца без синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа) группах, где наблюдались нарушения ритма у 2 и 3 человек (11,7% и 12,0%), соответственно. Различия достоверны ($p < 0,01$) между показателями в группах первой и второй, первой и третьей, различия не достоверны ($p > 0,05$) между показателями в группах второй и третьей.

При оценке данных суточного мониторирования отмечалось повышение SDRR в первой и во второй группах по сравнению с третьей, и составляла 156,64+50,8/131,3+14,7/109,98+23,2 мс, соответственно, что указывает на повышение общей активности вегетативной нервной системы у пациентов первой и второй группы. Различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями в группах первой и второй, первой и третьей, второй и третьей (рис. 2).

Отмечалось повышение RMSSD в первой и во второй группах по сравнению с третьей, и составляла 61,01+30,3/48,1+17,2/37,05+15,8 мс, соответственно, что указывает на более выраженный суммарный эффект влияния на синусовый узел парасимпатического звена вегетативной регуляции у пациентов первой и второй группы. Различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями в группах первой и второй, первой и третьей, второй и третьей (рис. 2).

Рисунок 2. Показатели variability сердечного ритма (SDRR, RMSSD) в изучаемых группах пациентов



Полученные данные указывают на наличие нарушений симпатического обеспечения (повышение показателей активности симпатической и парасимпатической нервной системы) сердечного ритма и склонность к нарушениям сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна, а так же у пациентов с ишемической болезнью сердца и первичным храпом, что совпадает с мнением ряда авторов о влиянии СОАС на изменения симпатического обеспечения [27, 29, 30, 32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показатели variability ритма сердца в группах с синдромом обструктивного апноэ сна и первичным храпом у пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе пациентов с ишемической болезнью

сердца (без синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа), что указывает на нарушение симпатического обеспечения у пациентов с ишемической болезнью сердца, синдромом обструктивного апноэ сна и первичным храпом по сравнению с пациентами без синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа.

2. Эпизоды обструктивного апноэ сна достоверно чаще провоцируют развитие нарушений ритма и проводимости на фоне ишемической болезни сердца ($p < 0,01$).

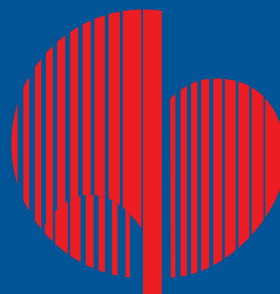
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэктов М. Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002.
2. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1046-53.
3. McNicholas W.T., Bonsignore M.R.; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities *Eur Respir J* 2007; 29 (1): 156-78.
4. Quan S.F., Gersh B.J. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute *Circulation* 2004; 109: 951-957.
5. The International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Kansas: Allen Press Inc. 1990.
6. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 6024-7.
7. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Expert consensus document. *J. Am Coll. Cardiol* 2008; 52: 686-717.
8. Young T., Peppard P. E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002; Vol. 165: 1217-39.
9. Бузунов Р.В., Лерейда И.В Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2012.
10. Пальман А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в терапевтической практике. Пособие для врачей. В: Синопальникова А.И. (ред.) М., 2007.
11. Iiyori N., Alonso L.C., Li J. et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851-857.
12. Ip M.S., Lam B., Chan L.Y. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-2171.
13. Ip M.S., Lam K.S., Ho C. et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586.
14. Palma J-A, Iriarte J, Fernandez S, Valencia M, Alegre M, Artieda J, et al. Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: clinical, sleep, and autonomic features of

- obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1783–91.
15. Ip M.S., Tse H.F., Lam B. et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348–353.
 16. Iwasaki Y. K., Shi Y., Benito B. et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 2012; 9:1409–1416.
 17. Keaney J.F., Jr., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2003; 23: 434–439.
 18. Kezirian E.J., Kirisoglu C.E., Riley R.W. et al. Resting energy expenditure in adults with sleep disordered breathing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 1270–1275.
 19. Kim S.H., Cho G.Y., Shin C. et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1663–1668.
 20. Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488–1496.
 21. Kourouklis S.P., Vagiakis E., Paraskevaidis I.A. et al. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 168: 157–162.
 22. Kunze D.L., Kline D., Ramirez-Navarro A. Hypertension in sleep apnea: the role of the sympathetic pathway. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 34–36.
 23. Lam J., Lam B., Yao T. et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 138–145.
 24. Lam J.C., Xu A., Tam S. et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31: 1721–1727.
 25. Lee H., Lee Y.J., Choi H. et al. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem* 2009; 284: 10601–10609.
 26. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки variability ритма сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2002; 2: 72–75.
 27. Gammoudi N., Ben Cheikh R., Saafi MA. et al. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea. *Libyan J Med* 2015; 10: 10.3402/ljm.10.26989.
 28. Boudreau P, Dumont G, Kin NM, Walker CD, Boivin DB. Correlation of heart rate variability and circadian markers in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 681–2.
 29. Balachandran JS, Bakker JP, Rahangdale S, Yim-Yeh S, Mietus JE, Goldberger AL, et al. Effect of mild, asymptomatic obstructive sleep apnea on daytime heart rate variability and impedance cardiography measurements. *Am J Cardiol* 2012; 109: 140–5.
 30. Luigi Taranto Montemurro D.M., John S. Floras, M.D., D. Phill. Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure. *J Clinical Sleep Medicine* 2014; 10 (3): 271–276.
 31. Cabiddu R., Cerutti S., Viardot G, Werner S., Bianchi AM. Modulation of the Sympatho-Vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Front Physiol* 2012; 3: 45.
 32. Zhu K., Chemla D., Roisman G., Mao W., Bazizi S., Lefevre A., et al. Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea: a time and frequency domain study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 901–908.
 33. Selvakumar J., Suzanne Maria D cruz, Valarmathy Selvakumar, et al. Heart rate variability in obstructive sleep apnoea. *IJBAR* 2013; 4 (06): 420–424.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ

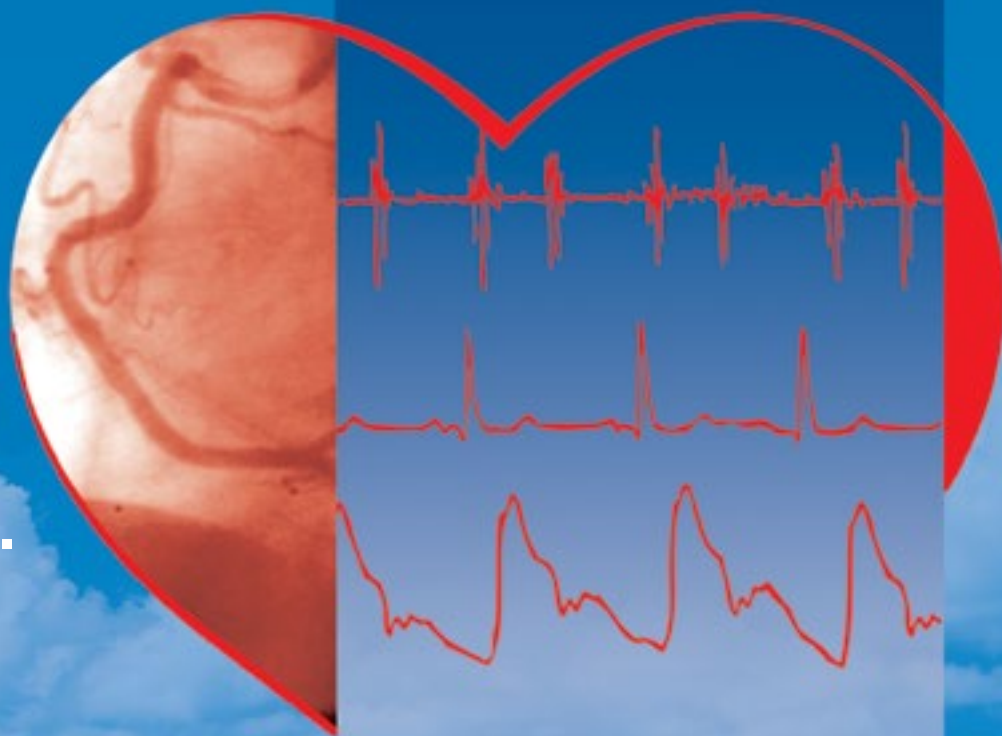


Достижения современной кардиологии

Всероссийская
научно-практическая конференция
(56 ежегодная сессия РКНПК)

Приём тезисов
до 15 апреля 2016 г.
на сайте
www.cardioweb.ru

2-3 июня 2016 г.
г. Москва



Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



Кашталап В.В.^{1,2}, Кочергина А.М.^{1,2}, Макаров С.А.^{1,3}, Херасков В.Ю.³, Барбараш О.Л.^{1,2}

ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,

²Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования

Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России,

³Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения

«Кемеровский кардиологический диспансер» г. Кемерово, Россия

Kashtalap V.V.^{1,2}, Kochergina A.M.^{1,2}, Makarov S.A.^{1,3}, KHERASKOV V.Yu.³, Barbarash O.L.^{1,2}

LIMITATIONS ON PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE CLINICAL PRACTICE

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases",

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State Medical Academy" the Ministry of Health of the Russian Federation,

³Municipal Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Cardiology Dispensary", Kemerovo, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту непроведения первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ и факторы, определяющие выбор такого подхода к ведению больных на примере Кемеровского кардиологического диспансера за 2012 г.

Материал и методы: в проспективное одноцентровое регистровое исследование включено 492 пациента в возрасте от 30 до 92 лет, госпитализированных в МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (региональный сосудистый центр) в 2012 году с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст пациентов составил 64,42±10,86 лет.

Результаты: более чем у 20% пациентов с ИМпСТ, поступивших в Кемеровский кардиологический диспансер, не проведена экстренная КАГ. Эти пациенты были значимо старше, преимущественно женского пола (64%), чаще с повторным ИМ (44%), а также с наличием почечной дисфункции. Группа пациентов, не направленных на КАГ, характеризовалась значимой задержкой с момента начала симптома до поступления в стационар (9 часов от начала заболевания до поступления в стационар в группе больных, направленных на экстренную КАГ, и 30 часов в группе больных, не направленных для проведения КАГ).

Выводы: выявлено, что у более чем 20% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не проводятся экстренные коронарографии даже при возможности круглосуточного осуществления таких вмешательств в сосудистом

SUMMARY

Purpose: to assess the non-performance rate of primary PCI in STEMI patients and determine the factors influencing the choice of approach for the management of patients based on Kemerovo Cardiology Clinic's experience in 2012.

Material and Methods: 492 patients aged 30 to 92 years, admitted to the MBHI "Kemerovo Cardiology Dispensary" (the Regional Vascular Center in 2012 with a diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction) were included in the single-center prospective registry study. The mean age of patients was 64.42 ± 10.86 years.

Results: over 20% of STEMI patients admitted to the Kemerovo Cardiology Dispensary did not undergo emergency coronary angiography (CAG). These patients were older, predominantly female (64%), commonly with repeated MI (44%) and with the presence of renal and myocardial dysfunction. The group of patients, who were not selected for CAG, had significant patient delay between onset of symptoms and hospital admission (9 hours from onset of symptoms to hospital admission in the group of patients who were selected to emergency CAG and 30 hours - in patients who were not selected for CAG).

Conclusion: according to the results of the study, we determined a group of patients (up to 20%), who did not receive high-tech medical services because of time delay and had less favorable outcomes after STEMI. Therefore, the development of algorithms is particularly important as they can reduce the time delay in the

центре. Основная причина непроведения экстренного диагностического вмешательства – поступление пациентов в стационар позже 24 часов от начала заболевания. Клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с непроведением экстренной коронарографии, являются пожилой возраст, женский пол, наличие у пациентов сахарного диабета 2 типа, выраженной постинфарктной дисфункции левого желудочка, что определяет большую частоту развития неблагоприятного исхода госпитального этапа заболевания, по сравнению с пациентами, у которых коронарография проводилась в ранние сроки инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, пожилой возраст, первичное чрескожное коронарное вмешательство.

pre-hospital period, as well as active patient selection for coronary angiography during the in-hospital period.

Keywords: myocardial infarction, advanced age, primary percutaneous coronary intervention.

Сведения об авторах:

Кашталап Василий Васильевич	заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, доктор медицинских наук, v_kash@mail.ru
Макаров Сергей Анатольевич	главный врач МБУЗ «ККД», заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий ФГБНУ «НИИ КПССЗ», доктор медицинских наук. Россия, Кемерово. makarov@kemcardio.ru. Консультативное и информационное сопровождение при написании статьи.
Херасков Виталий Юрьевич	заместитель главного врача по медицинской части МБУЗ «ККД», кандидат медицинских наук. Россия, Кемерово. heravu@kemcardio.ru. Консультативное и информационное сопровождение при написании статьи.
Барбараш Ольга Леонидовна	директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор. Россия, Кемерово. Oib61@mail.ru. Координация проведения исследования, разработка концепции, дизайна статьи, редактирование финального текста
Автор, ответственный за связь с редакцией: Кочергина Анастасия Михайловна	научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «НИИ КПССЗ», очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, Россия, Кемерово. Noony88@mail.ru. Непосредственное участие в сборе и обработке данных, выполнение статистической обработки данных, описание результатов, работа с литературными источниками. 650070, Кемерово, пр. Молодежный 8-142, Тел.: 8(906)9209383, noony88@mail.ru

Инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМnST) продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смертей в индустриализированном мире [1]. В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также являются ведущей проблемой здравоохранения, так как 50% всех случаев смерти происходят в результате этих заболеваний, при этом основная доля случаев сердечно-сосудистой смерти приходится на инфаркт миокарда [2]. Смертность от ИБС в России в 3 раза выше, чем в США [3], и в 9 раз выше, чем в Японии [4]. При этом число умерших от первичного ИМ в России сократилось на 5,3%, а от повторного ИМ – увеличилось на 33,7% [5].

С учетом очень высокой социальной значимости проблемы острых коронарных синдромов, национальные и международные кардиологические сообщества разработали и планомерно внедряют в практическую деятельность врачей клинические рекомендации по ведению больных с ИМnST [6,7], которые постулируют абсолютную необходимость выполнения ранней (в пределах 12-24 часов от начала заболевания) реваскуля-

ризации миокарда при ИМnST, предпочтительно, при соответствующей доступности, первичных чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). Международная инициатива «Stent for Life» разрабатывает для стран Центральной и Восточной Европы, включая Россию, концепцию оптимально доступной реперфузионной сети эндоваскулярных клиник на примере государств, успешно реализовавших такую модель помощи больным с ОКС (Чехия, Дания) [8]. В нашей стране только круглосуточная работа большого количества доступных в ранние сроки заболевания для пациентов с ИМ региональных сосудистых центров, обладающих возможностью проведения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), является основным фактором снижения госпитальной летальности при ИМ [9]. Однако данные регистровых исследований, проведенных в Российской Федерации, говорят о том, что имеется определенная категория пациентов с ИМnST, не подвергающихся первичным ЧКВ вследствие позднего поступления в стационар (свыше 24 часов от начала заболевания). Чаще всего такие пациенты характеризуются очень высоким

сердечно-сосудистым риском, пожилым возрастом и значимым коморбидным фоном [10]. Именно у этой категории пациентов чаще всего развивается неблагоприятный исход госпитального этапа ведения заболевания. Тем не менее, информации о действительном количестве таких пациентов с ИМнST в реальной клинической практике инвазивных стационаров России крайне недостаточно.

В настоящей работе проанализирована деятельность одного из региональных сосудистых центров в России, размещающегося на базе Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер» (МБУЗ «ККД») за 2012 г. с позиции доступности и фактического выполнения пациентам с ИМнST первичных ЧКВ в зависимости от времени от начала заболевания до поступления в стационар.

Цель исследования: изучить частоту непроведения первичного ЧКВ у пациентов с ИМнST и факторы, определяющие выбор такого подхода к ведению больных, на примере Кемеровского кардиологического диспансера за 2012 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное регистровое исследование включено 492 пациента с ИМнST, последовательно госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер в 2012 году. Средний возраст больных составил $61,75 \pm 10,46$ лет.

Критерии включения пациентов в исследование: госпитализация в стационар с диагнозом ИМ с элевацией сегмента ST; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: ИМ без стойкой элевации сегмента ST; проведение тромболитической терапии (ТЛТ) на любом этапе лечения.

Настоящее исследование выполнено на базе одного из активно функционирующих с 2010 г. сосудистых центров Сибирского федерального округа России, ввиду чего тромболитическая терапия (ТЛТ) не рассматривалась в качестве предпочтительного метода ревазуляризации миокарда при ИМнST. В настоящее время ТЛТ в Кемеровской области используется значимо реже первичного ЧКВ для реперфузии пациентов с ИМнST, проживающих на отдаленных от региональных сосудистых центров территориях. Диагноз острого ИМ с подъёмом сегмента ST устанавливался согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г.

Пациентам в течение госпитального периода проведены следующие лабораторные методы исследования крови: общий анализ крови, глюкоза крови, креатинин крови, кардиомаркеры (креатинкиназа, креатинкиназа MB фракции, сердечный тропонин T), липидограмма; определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная на основе показателя креатинина плазмы на момент госпитализации (формула СКД-EP1), СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² расценивалась как почечная дисфункция. Инструментальные методы исследования, проведенные в стационаре: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ) с определением фракции выброса левого желудочка по Симпсону. Клиническая характеристика 492 больных с ИМнST представлена в таблице 1.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты перед включением в исследование подписали добровольное ин-

формированное согласие.

Для оценки характера поражения коронарного русла, части пациентов проводилась экстренная коронарография (КАГ). Обязательными были исследования клинических и биохимических показателей крови.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA версии 6.0.437.0. компании StatSoft, Inc (США, серийный номер 31415926535897) и версии 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc (США, серийный номер STA862D175437Q). При создании первичной базы данных применялась программа Microsoft Office Excel 2003 версии 11.6355.6360 корпорации Майкрософт (номер продукта 73931-640-0000106-57382). Для оценки и анализа полученных данных использовались непараметрические методы статистики ввиду того, что выборка отличалась от нормального распределения. Значения были представлены для относительных величин в виде процентного соотношения, для количественных – в виде средней арифметической ошибки среднего. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более независимые группы – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты с ИМнST были разделены на две группы в зависимости от выбранной тактики в отношении коронарной ревазуляризации: направлены на КАГ (388 пациентов, 78,87%) и не направленных на КАГ (104 пациента, 21,13%). Было определено, что более чем у 20% пациентов с ИМнST, поступивших в Кемеровский кардиологический диспансер, не проведена экстренная КАГ для дальнейшей эндоваскулярной ревазуляризации.

Для выявления факторов, влияющих на выбор тактики в отношении ревазуляризации миокарда при поступлении пациента с ИМнST в стационар, пациенты обеих групп сравнивались по клинико-anamnestическим характеристикам. Результаты сравнения приведены в таблице 2.

Согласно полученным данным, лица с исходно выбранным консервативным ведением были значимо старше (60 лет в группе направленных на КАГ больных и 79 лет в группе ненаправленных на КАГ пациентов), преимущественно женского пола (64%), чаще с повторным ИМ (44%) и постинфарктной дисфункцией миокарда, оцениваемой с помощью фракции выброса левого желудочка при поступлении в стационар, а также с наличием почечной дисфункции. Группа пациентов, не направленных на КАГ, характеризовалась значимой задержкой с момента начала симптомом до поступления в стационар (9 часов от начала заболевания до поступления в стационар в группе больных, направленных на экстренную КАГ и 30 часов в группе больных, не направленных для проведения КАГ).

Обращает на себя внимание большая клиническая тяжесть пациентов, не направленных на экстренную КАГ. Так, ИМ у них чаще осложнялся острой сердечной недостаточностью (ОСН) – в 62% случаев, что закономерно отражалось на показателях госпитальной летальности (4% в группе пациентов, направ-

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные обследованных больных с ИМпСТ и частота выявления сердечно-сосудистых факторов риска

Заболевания/состояния	Количество больных	
	абс.	%
ПИКС	103	20,89
ЧКВ/АКШ	27	5,74
Стенокардия	292	59,3
Отягощённая наследственность (семейный анамнез – ИМ, ОНМК у мужчин – до 55 лет, у женщин – до 65 лет)	64	38,1
Дислипидемия, выявленная госпитально	366	74,23
Артериальная гипертензия (АД>140/90 мм рт. ст. или постоянный приём гипотензивных препаратов в анамнезе)	484	98,17
Сахарный диабет 2 тип	126	25,55
Активное курение на момент госпитализации	107	21,7

Таблица 2. Различия клинико-anamnestических характеристик пациентов с ИМ в зависимости от направления на коронарографию при поступлении в стационар

Показатели	Направлены (n=388)	Не направлены (n=104)	p
Средний возраст, (лет)	60,48±10,93	79,1±9,14	0,000
Мужской пол, (n, %)	275(70,87)	38(36,53)	0,000
СД 2-го типа/нарушение толерантности к углеводам, (n,%)	95(24,48)	31(29,8)	0,2702
Артериальная гипертензия, (n, %)	386(99,48)	98(94,23)	0,0002
ИМ в анамнезе, (n, %)	57(14,9)	46(44,23)	0,000
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	24(6,18)	3(2,88)	0,1898
Время симптом-госпитализация, часы	9,4±6,76	29,78±49,97	0,000
ОСН (Killip >1), (n,%)	77(19,84)	65(62,5)	0,000
ФВ (по Симпсону), М±m	50,09±9,6	44,94±14,89	0,000
Хроническая болезнь почек в анамнезе (n,%)	96(24,74)	36(34,61)	0,0442
СКФ (СКД-EPI) мл/мин/1,73м ² , М±m	70,82±20,53	48,03±21,29	0,000
Продолжительность госпитализации, дни М±m	14,71±5,18	11,23±9,34	0,000
Госпитальная летальность, (n,%)	16(4,12)	51(49,03)	0,000

ленных для проведения экстренной КАГ и 49% у больных, не направленных на экстренную КАГ).

Далее все пациенты были разделены на группы в зависимости от времени от начала госпитализации до поступления в стационар для выявления дополнительных факторов, приводящих к невыполнению экстренной КАГ, помимо критерия времени «симптом–госпитализация». Результаты представлены в таблице 3.

Определено, что в срок более суток от начала заболевания чаще поступали женщины и пациенты с СД 2 типа, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [11].

Обращает на себя внимание факт, что более чем для трети лиц, доставленных в стационар более чем через сутки от начала заболевания, индексный ИМ не первый, что должно определять более высокую настороженность пациента в отношении повторного ОКС, однако этого в реальной практике не происходит.

Таким образом, решающим фактором в выборе тактики в

отношении проведения экстренной КАГ у пациентов ИМпСТ является фактор времени от начала заболевания до поступления в стационар, что обусловлено чаще всего несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью. При этом чаще всего пациентами, не направленными на экстренную КАГ, оказывались больные женского пола, пожилого возраста, с сахарным диабетом 2 типа и почечной дисфункцией, ранее перенесенным инфарктом миокарда. Позднее поступление пациентов в стационар обуславливало их большую клиническую тяжесть и худшие показатели госпитальной летальности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость выполнения реваскуляризации любым доступным способом в ранние сроки ИМпСТ не вызывает сомнений, поскольку только такой подход обеспечивает значимое снижение показателей госпитальной летальности и

Таблица 3. Клинико-anamнестические характеристики и тактика реваскуляризации у пациентов с ИМпST в зависимости от времени с момента начала заболевания до поступления в стационар

Показатели	До 12 часов (1) 316	12-24 часа (2) 115	Более 24 часов (3) 25	
Направлен на КАГ	282(89,24)	76(66,08)	0	p<0,05
Средний возраст (лет)	63,07±12,2	64,4±14,13	77,88±8,39	p<0,05 для 1-3; 2-3
Мужской пол, (n, %)	211(66,77)	70(60,86)	10(40)	p<0,05 для 1-3; 2-3
СД 2-го типа/нарушение толерантности к углеводам, (n,%)	76(24,05)	28(24,34)	11(44)	p<0,05 для 1-3;
Артериальная гипертензия, (n,%)	313(99,05)	113(98,26)	24(96)	p>0,05
ИМ в анамнезе, (n,%)	55(17,4)	23(20)	9(36)	p<0,05 для 1-3
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, (n,%)	16(5,06)	4(3,47)	1(4)	p>0,05
Хроническая болезнь почек в анамнезе, (n,%)	85(26,89)	35(30,43)	8(32)	p>0,05
Время симптом-госпитализация, часы	5,87±1,23	19,53±5,7	40,0±8,0	p<0,05
ОСН (Killip > 1), (n,%)	89(28,16)	24(20,86)	13(52)	p<0,05 для 1-3; 2-3
Фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), М±m	49,59±10,39	50,71±11,57	38,4±9,54	p<0,05 для 1-3; 2-3
СКФ (СКD-EPI) мл/мин/1,73м2, М±m	67,79±21,52	65,79±23,44	49,84±22,89	p<0,05 для 1-3; 2-3
Продолжительность госпитализации, дни М±m	13,66±6,01	14,15±6,48	15,4±8,49	p>0,05

отдаленных смертельных исходов в этой группе больных [12].

При этом оптимальной по соотношению эффективности (стойкое восстановление просвета инфаркт-зависимой коронарной артерии) и безопасности (в отношении кровотечений) считается тактика выполнения первичных ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием, однако в случае невозможности выполнения таких вмешательств в ранние сроки из-за отдаленности территории проживания пациента от круглосуточного сосудистого центра обоснованной и не противоречащей современным рекомендациям является так называемая «фармакоинвазивная тактика» ведения больных с ИМпST, получившая в нашей стране широкое распространение [13].

Тем не менее, даже в случае широкой доступности эндоваскулярной реваскуляризации при ИМпST определенное количество пациентов остается без всякой реперфузии вследствие позднего поступления в стационар. По результатам настоящего исследования таковых оказалось более 20% от общего количества поступивших в региональный сосудистый центр пациентов. Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных регистровых исследований ОКС для инвазивных стационаров в России [14].

Вполне обоснованным представляется изучение клинико-anamнестической характеристики группы пациентов, госпитализированных в поздние сроки от начала ИМпST с непроведением экстренной КАГ, для разработки последующей пациент-ориентированной стратегии сокращения временных задержек на догоспитальном этапе. Оценке таких факторов и посвящено настоящее исследование. Выявлено, что пациенты с ОКС и непроведением экстренной КАГ, помимо несвоевременного поступления в стационар, характеризуются большей клинико-прогностической тяжестью, по сравнению с больными, которым успешно осуществлялась инвазивная тактика ведения. Пациенты с поздним поступлением в стационар были более старшего возраста, женского пола, характе-

ризовались большей частотой выявления СД 2 типа, почечной и миокардиальной дисфункции, ранее они чаще переносили инфаркт миокарда. При этом несвоевременное поступление в стационар ассоциировалось с большей частотой развития острой сердечной недостаточности и высокими показателями госпитальной летальности.

Организационные и лечебные мероприятия, направленные на уменьшение числа таких пациентов и предотвращение ранних неблагоприятных исходов в этой группе больных должны быть сосредоточены на минимизации времени нахождения пациента без оказания специализированной медицинской помощи и на разработке более агрессивных подходов к инвазивному ведению данной тяжелой группы пациентов с ОКС в стационаре.

Краеугольным камнем оказания помощи при ИМпST являются так называемые «Delay», или «временные задержки», детально описанные в Европейских рекомендациях по ведению больных с ОКСпST (2012г) [15]. При этом наиболее сложными для преодоления являются пациент-ассоциированные задержки – время с момента появления симптоматики до принятия решения о необходимости обращения за медицинской помощью. Это подразумевает организацию информационных кампаний для широких слоев населения, в том числе и для пациентов, уже перенесших ИМ, направленных на актуализацию необходимости скорейшего обращения за медицинской помощью при развитии ишемической симптоматики.

Остается открытой дискуссия об оптимальной тактике ведения пациентов с ИМпST, госпитализированных в сроки более 12-24 часов от начала заболевания. Отсутствие клинических признаков ангинозного болевого синдрома при поступлении таких пациентов в стационар не исключает наличия у них «немой» ишемии миокарда, приводящей к развитию острой сердечной недостаточности, с учетом выявленных особенностей их клинико-anamнестических характеристик. Это, в свою очередь, требует более активного применения у пациентов с

ИМпСТ и поздним поступлением в стационар различных визуализирующих и нагрузочных проб для выявления скрытой ишемии миокарда в госпитальном периоде, по результатам которых необходимо решать вопрос о сроках проведения КАГ до выписки из стационара таких больных.

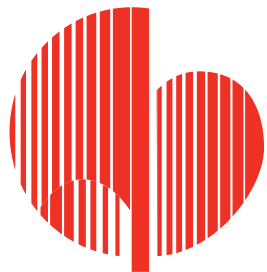
ВЫВОДЫ

Выявлено, что у более чем 20% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не проводятся экстренные коронарографии даже при возможности круглосуточного осуществления таких вмешательств в сосудистом центре. Основная причина непроведения экстренного диагностического вмешательства – поступление пациентов в стационар позже 24 часов от начала заболевания. Клинико-anamnestическими факторами, ассоциированными с непроведением экстренной коронарографии, являются пожилой возраст, женский пол, наличие у пациентов сахарного диабета 2 типа, выраженной постинфарктной дисфункции левого желудочка, что определяет большую частоту развития неблагоприятного исхода госпитального этапа заболевания, по сравнению с пациентами, у которых коронарография проводилась в ранние сроки инфаркта миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van deWerb F. *The history of coronary reperfusion. European Heart Journal. Advance Access published July 14, 2014; 1-6. doi:10.1093/eurheartj/ehu268*
2. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. *Сердце. 2013; 1(12):37-41. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Efimova E.A., Borel K.N. «Register of acute myocardial infarction» as information population system of evaluation of epidemiological situation and medical care of patients with acute myocardial infarction. Serdce. 2013; 1(12):37-41 (in Russian).*
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. *Heart disease and stroke statistics — 2011 Update: A report from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: e18—e209.*
4. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундритсов В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю. *Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). Рос кардиол. журн. 2005; 2: 5-18. Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V., Virin M.M., Undritsov V.M., Smirnova N.L., Onishchenko P.I., Potievsky B.G., Mikhailova R.Yu Cardiovascular disease mortality in Russia and developed countries: need for strengthening cardiology service and modernizing medical statistics in the Russian Federation (Analytical review of official data from the State Statistical Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, World Health Organization, and expert analyses). Russian Cardiological magazine. 2005; 2: 5-18. (in Russian).*
5. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. *Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. Терапевтический архив. 2013; 4: 4-10. Oshchepkova E. V., Efremova Ju. E., Karpov Ju. A. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000-2011. Therapeutic Archive. 2013; 4: 4-10. (in Russian)*
6. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., 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., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012; 33: 2569–2619.*
7. *Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Неотложная кардиология. 2014; 1:42-64. Diagnostics and treatment of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (part 1). Emergency Cardiology. 2014; 1:42-64. (in Russian).*
8. Ганюков В. И., Протопопов А. В. «Stent for life» Siberia. *История. Задачи. План действий на 2013 год. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;1:35-39. Ganyukov V. I., Protopopov A. V. «Stent for life» Siberia. Organization strategy. Purposes. Perspectives to the year of 2013. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;1:35-39. (in Russian).*
9. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я. *Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 гг. в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского регистра ОКС). Терапевтический архив. 2012; 1: 23-29. Oshchepkova E. V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., Dovgalevskiy P.Y. Assessment of the organization of medical care by the patient with a sharp coronary syndrome with raising of the ST segment in dynamics for 2009 and 2010 in the subjects of the Russian Federation realizing the vascular program (according to the Russian register of ACS). Therapeutic Archive. 2012; 1: 23-29. (in Russian).*
10. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. *Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). Кардиология. 2013; 53(1): 14 – 22. Erlih A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Pechygorina T.B., Shevchenko I.I., Islamov R.R., Kosmatchyova E.D., Kruberg L.K., Pozdnyakova O.A., Goroshko N.G., Markov V.A., Syrkin A.G., Belokopytova N.V., Gorbunov V.V., Gagarkina L.S., Kalinkina T.V., Zaytseva O.D., Luk'yanov S.A., Tagirova D.R., Provotorov V.M., Gratsiansky N.A. Adherence to Guidelines on Management of Acute Coronary Syndrome in Russian Hospitals and Outcomes of Hospitalization (Data From the RECORD-2 Registry). Kardiologiya. 2013; 53(1): 14 – 22.*
11. Васильева Е.Ю., Скрыпник Д.В., Назаров А.В., Резцов П.Ю., Шпектор А.В. *Влияние чрескожного коронарного вмешательства на госпитальную летальность и клиническое те-*

- чение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с вовлечением и без вовлечения правого желудочка. *Креативная кардиология*. 2010; 2: 25–31. Vasilieva E.Yu., Skrypnik D.V., Nazarov A.V., Reztsov R.Yu., Shpektor A.V. Influence of percutaneous coronary intervention on a hospital lethality and the clinical course of patients with ST segment elevation acute myocardial infarction with involvement and without involvement of the right ventricle. *Kreativnaya kardiologiya*. 2010; 2: 25–31. (in Russian).
12. Кашталап В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндovasкулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития. *Креативная кардиология*. 2015. №3. – с. 5-15. Kashtalap V.V., Zavyrylina I.N., Barbarash O.L. Endovascular revascularization for ST-elevation acute coronary syndrome in Russia: problems and prospects for the further development. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 3: 5–15. (in Russian)
13. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология*. 2014; 54(9): 79-85. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The place of pharmacoinvasive management in patients with ST-elevation acute Coronary syndrome in Russia. *Kardiologiya*. 2014; 54(9): 79-85. (in Russian)
14. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2009; 49(7/8): 4-13. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of Inhospital Treatment. *Kardiologiya*. 2009; 49(7/8): 4-13. (in Russian).
15. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., 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., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569–2619.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Российское научное общество по изучению легочной гипертензии



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

Абдуллаева Г.Ж., Халикова А.Б., Хамидуллаева Г.А., Курбанов Р.Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Республиканский специализированный центр кардиологии

г. Ташкент, Республика Узбекистан

Abdullayeva G.J., Khalikova A.B., Khamidullaeva G.A., Kurbanov R.D.

CLINICAL EFFICACY OF COMBINATION THERAPY WITH PERINDOPRIL AND INDAPAMIDE IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

Republican Specialized Center of Cardiology

Tashkent, Republic of Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить гипотензивную и органопротективную эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы исследования. Согласно протоколу в исследование было включено 23 пациента с I-II степенью АГ (ESC/ESH 2013) обоего пола. Всем больным назначался комбинированный препарат Амра форте (GMP, Грузия), содержащий периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг. На этапе до лечения и 12-недель терапии измеряли офисное АД по методу Короткова и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) («Регистратор BR-102 plus» (SCHILLER, Switzerland)). Анतिремоделирующая эффективность оценивалась по динамике показателей эхогеометрии сердца и ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Также оценивалась клиническая переносимость и метаболические эффекты препарата. Параметры центральной гемодинамики и жесткости сосудов измерялись методом аппланационной тонометрии. Результаты представлены как $M \pm SD$.

Результаты исследования. 12-недельная комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью со снижением АДср на 18% и достижением целевого уровня АД у 100% больных мягкой и умеренной АГ. По данным СМАД отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД, а также достоверное снижение скорости утреннего подъема САД. При этом не были отмечены эпизоды ночной гипотензии. Достоверная анतिремоделирующая эффективность периндоприла и индапамида выражается в снижении показателя ИММЛЖ, уменьшении КДР и достоверном уменьшении толщины КИМ на фоне 12-недельной терапии. 12-недельная комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом продемонстрировала нефропротективную эффективность, выражающуюся в достоверном снижении уровня креатинина крови и в почти двухкратном снижении уровня МАУ. Периндоприл и индапамид в режиме комбини-

SUMMARY

Aim: to study hypotensive and organo-protective efficacy of combination therapy with perindopril and indanamide in patients with mild and moderate arterial hypertension.

Material and methods. According to the protocol in the study included 23 patients with I-II grade of arterial hypertension (ESC/ESH 2013), of both genders. All patients took the combination preparation Amra forte (GMP, Georgia), containing 4 mg of perindopril and 1.25 mg of indapamide. At the stage before the treatment and 12 weeks of therapy was measured an office blood pressure by Korotkov's method and carried out ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ("BR-102 plus Recorder" (SCHILLER, Switzerland)). Antiremodeling efficacy was assessed by the dynamics of cardiac echo geometry and ultrasound (US) of vessels parameters. Also was evaluated the clinical tolerance and metabolic effects of the drug. The parameters of central hemodynamics and vascular stiffness were measured by applanation tonometry. Results are presented as $M \pm SD$.

Results of research. 12-week combination therapy with perindopril and indapamide is characterized by high antihypertensive efficacy, with a decrease in mean blood pressure to 18%, and achievement the target level of blood pressure in 100% patients with mild and moderate arterial hypertension. According to the ABPM showed a significant decrease of average daily SBP and DBP, as well as a significant decrease in the speed of morning SBP surge. Thus it was not marked episodes of hypotension at night. Reliable antiremodeling efficacy of perindopril and indapamide is expressed in reducing LVMI, reducing of EDD and reliably reducing the thickness of IMC against the background of 12-week treatment. 12-week combination therapy with perindopril and indapamide showed renal protection efficiency, expressing in a significant decrease in blood creatinine level and almost twofold reduction of MAU level. Perindopril and indapamide in the mode of combination therapy in patients with mild and moderate arterial hypertension showed metabolic neutrality in relation to lipid and carbohydrate metabolism, clinical safety. A side effect as dry

рованной терапии у больных мягкой и умеренной АГ показал метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обменов, клиническую безопасность. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен лишь у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%).

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии периндоприла и индапамида при наличии достоверной кардио-, вазо- и нефропротекции, метаболической нейтральности и клинической безопасности, что рекомендует препарат для лечения больных с мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия левого желудочка, периндоприл/индапамид.

cough was observed in one patient only at the end of 12-weeks treatment (4.3%).

Conclusion. Therefore, our research showed a high antihypertensive efficacy of combination therapy with perindopril and indapamide with the available cardio-, vaso-, and nephroprotection, metabolic neutrality and clinical safety that recommends the preparation for the treatment of patients with mild and moderate arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, intima-media thickness, microalbuminuria, perindopril, indapamide.

Сведения об авторах:

Халикова Азиза Бахтияровна	врач-кардиолог поликлиники, Республиканский специализированный центр кардиологии, тел: +998909015742
Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна	доктор медицинских наук, руководитель лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский специализированный центр кардиологии Ташкент, Республика Узбекистан, тел: +998935769955
Курбанов Равшанбек Давлетович	директор, Республиканский специализированный центр кардиологии, профессор, доктор медицинских наук
Автор, ответственный за связь с редакцией: Абдуллаева Гузаль Жалолитдиновна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский специализированный центр, тел: +998977443596, e-mail: guzal-abdullaeva@bk.ru, 100000, Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-улугбековский район, ул. Исмоилий, 2-23

Эпидемиологические исследования среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) отчетливо продемонстрировали зависимость возникающих сердечно-сосудистых осложнений от уровня артериального давления (АД), состояния углеводного обмена, липидного спектра крови.

Согласно результатам клинических многоцентровых исследований, риск, обусловленный повышением АД, не является необратимым, а снижается при лечении АГ у мужчин и женщин любого возраста [1]. Контроль за АД антигипертензивными средствами – важный, но не единственный шаг, позволяющий снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективная терапия АГ — одного из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), вносит существенный вклад в снижение смертности, связанной с заболеваниями сердца и сосудов [2, 3]. Одним из основных условий эффективности терапии является контроль артериального давления (АД) с достижением целевого уровня меньше 140/90 мм рт. ст. для большинства больных. Применение комбинированной терапии позволяет контролировать АД у большинства больных. В состав комбинированной терапии, как правило, включаются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в сочетании с диуретиком или с блокатором кальциевых каналов [4]. По данным исследования ПИФАГОР, наиболее часто врачами используется фиксированная комбинация (ФК) периндоприла и индапамида [5]. Эффективность этой комбина-

ции изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [6-11].

Комбинация периндоприл/индапамид зарегистрирована для клинического применения в 1987 г. В минимальных дозах комбинацию двух препаратов используют для стартовой антигипертензивной терапии, а в средних – для терапии второй линии. Эти лечебные стратегии стали отражением рекомендаций Европейского общества по АГ, которые начиная с 2003 г. рассматривают низкодозовую комбинацию антигипертензивных препаратов двух классов как альтернативу монотерапии на начальном этапе и подчеркивают целесообразность продолжения использования фиксированной комбинации тех же препаратов в более высоких дозах при необходимости достижения и поддержания целевого АД. В рекомендациях 2007 г. роль стратегии использования фиксированных комбинаций на старте лечения усилилась, особенно у больных с множественными факторами риска, сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями в анамнезе [12]. Дополнительные аргументы в пользу этого подхода были получены в исследовании ADVANCE, в котором добавление фиксированной комбинации периндоприл/индапамид в низких/средних дозах к обычному лечению привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом [13]. Появление фиксированной комбинации этих препаратов в высоких дозах существенно расширяет терапевтические возможности для пациентов, уже получающих комбинированную терапию, и упрощает лечеб-

ный режим для больных, принимающих два препарата по отдельности, что потенциально способствует улучшению приверженности к лечению.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение гипотензивной и органопротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно протоколу в исследование включались больные с I-II степенью АГ (ESC/ESH 2013), в возрасте 30-60 лет, обоюбого пола, без тяжелых сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (острый ИМ, ХСН, цереброваскулярные заболевания, аритмии сердца, СД), в количестве 23 пациента. Комбинированный препарат Амра-форте (GMP, Грузия), содержащий периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг, назначался ранее не леченым больным с АГ, или после недельного периода отмыывания предыдущей антигипертензивной терапии, больным, не достигшим целевых уровней АД. Всем больным на этапе до лечения и 12-недель терапии измеряли офисное АД по методу Короткова и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) («Регистратор BR-102 plus» (SCHILLER, Switzerland)).

Антиремоделлирующая эффективность оценивалась по динамике показателей эхогеометрии сердца и ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Также оценивалась клиническая переносимость и метаболические эффекты препарата. Эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method [14], определение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ), биохимические исследования для определения уровня липидов, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты крови (до лечения и на 12-й неделе терапии). Уровень микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче определялся методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания), позволяющего оценить МАУ в пределах 30-300 мг/л и выше.

Методом аппланационной тонометрии с использованием аппарата SphygmoCor («AtCor Medical», Австралия) изучались: центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), центральное пульсовое давление (цПД), аортальная аугментация (АА), индекс аугментации (АIx), скорость пульсовой волны (СПВ), по которым давалось заключение о ригидности сосудистой стенки.

При появлении побочных явлений заполнялась соответствующая анкета с указанием причин выбывания больного из исследования. Начальная доза препарата составила 4/1,25 мг/сут, титрование дозы препарата проводилось через каждые 2 недели терапии. При достижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) доза препарата не увеличивалась, при недостижении целевого уровня АД доза увеличивалась каждые 2 недели до достижения максимальной дозы – 8/2,5 мг/сут.

Статистические методы исследования проводились с использованием программ пакета Microsoft Office Excel–2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых и зависимых выборок использовали t- критерий Стьюдента, в том числе парный. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных больных ($n=23$, 13 женщин и 10 мужчин) АГ I степени составила 52,2%, АГ II степени – 47,8%, что в целом характеризовало мягкую и умеренную гипертензию. До начала терапии систолическое АД (САД) составило $147,39 \pm 10,44$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,04 \pm 7,64$ мм рт. ст. (табл. 1). Средний возраст больных составил $44,61 \pm 11,5$ лет, длительность АГ $5,08 \pm 4,68$ лет. У 52,2% пациентов выявлено ожирение I-II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), всего 2 пациента были с нормальной массой тела, остальные – с повышенной массой тела. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2013 года [15] выявлена у 86,96% больных, при этом у женщин – в 100% случаев, у мужчин – в 70% случаев. В 91,3% случаев выявлялась дислипидемия, в 56,5% случаев – утолщение КИМ и у 45,5% больных повышена жесткость сосудов. Таким образом, по стратификации риска больных АГ более половины имели высокий сердечно-сосудистый риск.

После проведенного скринингового обследования больным назначался препарат Амра-форте (периндоприл+индапамид, GMP, Грузия) начальная доза составила 4/1,25 мг/сут однократно. Как было описано выше, доза препарата титровалась каждые 2 недели, и таким образом к 12-недели терапии среднесуточная доза периндоприла составила $4,09 \pm 1,61$ мг, а индапамида – $1,28 \pm 0,5$ мг.

12 недельная комбинированная терапия препаратом Амра-форте показала высокую антигипертензивную эффективность

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ, прошедших трехмесячную комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом

Показатели	Больные АГ, N=23
Средний возраст, лет	$44,61 \pm 11,5$
Длительность АГ, годы	$5,08 \pm 4,68$
САД, мм рт. ст.	$147,39 \pm 10,08$
ДАД, мм рт. ст.	$93,04 \pm 7,64$
АДср, мм рт. ст.	$111,16 \pm 8,08$
ИМТ, кг/м ²	$30,11 \pm 4,43$
ГЛЖ	20(86,96%)
РЕ/РА <1,0	12(52,17%)

Таблица 2. Гипотензивная эффективность трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23)

Показатели	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	Адср.
До лечения	147,39±10,44	93,04±7,64	111,16±8,32
На фоне терапии	117,83±5,18	77,39±4,49	90,87±4,41
Степень снижения АД	-20,06±5,07%	-16,34±8,2%	-18,04±6,34%
Достижение целевого АД	100%	100%	100%
Достоверность различий	0,0001	0,0001	0,0001

ность, которая оценивалась по степени снижения среднего АД (Адср.) >15% и по достижению целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). Отмечено достоверное снижение САД, ДАД, Адср., с высокой степенью снижения САД на -20,06±5,07%, ДАД на -16,34±8,2% и Адср. на -18,04±6,34%. При этом целевой уровень САД достигли 100% больных, ДАД – 100% больных, а одновременно САД и ДАД – 100% больных (табл. 2).

По данным СМАД отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД, с тенденцией к снижению средненочных показателей САД и ДАД (табл. 5). На фоне 12-недельной терапии Амрой форте достоверно уменьшился индекс нагрузки (ИН) дневного САД, при этом прослеживалась тенденция к снижению ИН дневного ДАД. ИН ночных показателей АД также уменьшился, но без статистической достоверности. Ещё одним важным показателем является скорость утреннего подъёма (СУП) АД, так как частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) выше именно в ранние утренние часы. На фоне терапии СУП САД достоверно снизилась, тогда как СУП ДАД уменьшалась недостоверно.

Достижение целевого уровня АД у больных обеспечивало органопротективную эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом, выражающуюся в достоверном регрессе ГЛЖ, улучшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии. Так, обратное развитие ГЛЖ оценивалось по динамике массы миокарда левого желудочка

(ММЛЖ), индексированного показателя массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и конечного диастолического размера ЛЖ (КДР) (табл. 3). По динамике эхокардиографических показателей на фоне 12-недельной терапии периндоприлом и индапамидом можно охарактеризовать значительную кардиопротективную эффективность, что выражалось в достоверном снижении ММЛЖ и ИММЛЖ при достоверном уменьшении КДР ЛЖ. При этом влияние препарата на диастолическую функцию ЛЖ не отмечено. Достоверная кардиопротективная эффективность комбинированной терапии периндоприла и индапамида сопровождалась выраженной вазопротекцией, что отмечено достоверным уменьшением толщины КИМ общей сонной артерии, а также тенденцией к снижению уровня МАУ (табл. 3). Анализ динамики параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом продемонстрировал тенденцию в снижении цСАД, цДАД, цПД, АА, индекса аугментации (AI), а также скорости пульсовой волны, однако результаты не носили достоверный характер вероятно из-за малочисленности группы (n=8) (табл. 4).

Наряду с антигипертензивной и антиремоделирующей эффективностью гипотензивных препаратов немаловажно влияние на метаболические процессы, в частности на уровень липидов и глюкозы крови, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как отмечено, до начала терапии у 91,3% больных выявлена дислипидемия (ДЛП), у 13% больных отмечалась нарушенная гликемия на-

Таблица 3. Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23)

Параметры	До лечения	P	После лечения
ТМЖП (см)	1,04±0,1	>0.05	1,01±0,10
ТЗСЛЖ (см)	0,89±0,1	=0.064	0,87±0,08
КДО/ММЛЖ (мл/г)	0,60±0,05	>0.05	0,70±0,42
КДР (см)	5,18±0,52	0.02	5,09±0,49
КСР (см)	3,17±0,46	>0.05	3,06±0,36
ФВ (%)	79,78±8,21	>0.05	80,62±7,78
РЕ/РА	0,99±0,33	>0.05	1,05±0,33
ФИР (сек)	98,11±18,22	>0.05	104,11±14,03
ФИН (сек)	105,26±13,55	>0.05	104,09±18,02
ММЛЖ (г)	218,29±45,79	=0.000	203,86±43,65
ИММЛЖ (г/м ²)	137,32±22,15	=0.000	129,3±21,58
КИМ (мм)	0,98±0,31	=0,041	0,82±0,19
МАУ (мг/24 ч)	21,81±53,60	>0.05	12,92±14,95

Примечание: P– достоверность различий в процессе терапии

Таблица 4. Динамика параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=8)

Показатели	До лечения	P	После лечения
цСАД, мм рт. ст.	122,38±14,68	>0.05	113,13±11,27
цДАД, мм рт. ст.	88±9,65	>0.05	84±14,31
цПД, мм рт. ст.	34,38±12,50	>0.05	29,13±8,85
АА, мм рт. ст.	8,75±4,53	>0.05	6,13±5,49
AI, %	23,25±7,15	>0.05	21,75±14,68
СПВ, м/с	8,5±2,26	>0.05	7,71±1,66

Примечание: P– достоверность различий в процессе терапии

Таблица 5. Динамика показателей СПАД на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23).

Показатель	До лечения	P	После лечения
Ср.суточное САД (мм рт. ст.)	137,05±12,0	0,017	129±9,89
Ср.суточное ДАД (мм рт. ст.)	84,76±8,46	0,008	78,84±5,59
Ср.суточное АДср (мм рт. ст.)	109,38±8,39	0,002	101,68±7,76
Ср.дневное САД (мм рт. ст.)	138,24±13,16	0,034	130,37±11,08
Ср.дневное ДАД (мм рт. ст.)	86,43±8,67	0,011	80,37±6,63
Ср.ночное САД (мм рт. ст.)	132,35±14,59	0,059	125,42±9,02
Ср.ночное ДАД (мм рт. ст.)	78,25±8,48	>0.05	74,79±5,52
Макс. САД (мм рт. ст.)	169,71±16,28	0,001	154,26±14,24
Макс. ДАД (мм рт. ст.)	110±14,89	0,021	101,26±9,33
Мин. САД (мм рт. ст.)	97,81±17,93	>0.05	92,79±14,23
Мин. ДАД (мм рт. ст.)	51,47±13,22	>0.05	48,37±11,91
СНС САД (%)	2,05±10,22	>0.05	5,26±8,59
СНС ДАД (%)	6,4±10,47	>0.05	7±7,5
СНС АДср (%)	3,92±10,96	>0.05	5,11±6,93
Вар САД дн (мм рт. ст.)	15,55±5,11	>0.05	14,7±4,45
Вар ДАД дн (мм рт. ст.)	12,0±3,98	>0.05	12,41±4,02
Вар САД н (мм рт. ст.)	12,85±4,49	>0.05	14,85±7,24
Вар ДАД н(мм рт. ст.)	11,42±4,48	>0.05	11,72±5,09
Инд. нагр. САД днем(%)	44,43±31,17	0,042	26,58±26,41
Инд. нагр. ДАД днем(%)	36±28,3	0,058	22,32±18,4
Инд. нагр. САД ночью (%)	72,15±30,38	>0.05	60,47±22,64
Инд. нагр. ДАД ночью (%)	41,3±29,6	>0.05	30,84±21,3
СУП САД (мм рт. ст./ч)	25,29±16,25	0,005	14,08±8,49
СУП ДАД (мм рт. ст./ч)	15,79±8,59	>0.05	14,16±10,47

Примечание: P– достоверность различий в процессе терапии

тощак, у 26,1% больных выявлена гиперурикемия. Больным с ДЛП липидкорректирующая терапия не назначалась, рекомендовалось придерживаться гиполипидемической диеты. На фоне 12-недельной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом не отмечено негативного влияния на показатели липидного спектра и глюкозы крови, что свидетельствовало о метаболической нейтральности проведенной антигипертензивной терапии (табл. 6). Однако следует отметить достоверное снижение уровня креатинина крови на

фоне терапии, что свидетельствовало о хорошей нефропротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом. Комбинация периндоприла и индапамида в среднесуточной дозе 4,09±1,61/1,28±0,50 мг была клинически безопасна при применении в течении 12 недель. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%). Все включенные в исследование больные (n=23) завершили 12-недельное наблюдение, приверженность пациентов к терапии

Таблица 6. Динамика биохимических показателей на фоне трехмесячной комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (n=23)

Показатель	До лечения	P	После лечения
Сахар, ммоль/л	5,64±0,98	>0.05	5,34±0,86
Креатинин, мкмоль/л	90,26±18,37	=0,000	88,22±18,09
СКФ	78,18±16,49	>0.05	81,56±18,86
Мочевая кислота, мг/дл	5,16±1,34	>0.05	5,94±1,64
ОХС, мг/дл	222,35±47,61	>0.05	220,91±47,62
ТГ, мг/дл	156±56,94	>0.05	159,87±66,84
ХС ЛПНП, мг/дл	140,13±42,44	>0.05	133,74±45,38
ХС ЛПВП, мг/дл	47,65±10,47	>0.05	50,04±10,81
ИА	3,84±1,07	>0.05	3,6±1,11

Примечание: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИА – индекс атерогенности. СКФ – скорость клубочковой фильтрации

была высокой.

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии периндоприла и индапамида, при наличии достоверной кардио-, вазо-, и нефропротекции, метаболической нейтральности и клинической безопасности, что рекомендует препарат для лечения больных с мягкой и умеренной АГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинация периндоприл/индапамид имеет весомую научно-доказательную базу по снижению количества сердечно-сосудистых событий и защите органов мишеней. Например, исследование PROGRESS показало, что комбинация периндоприл/индапамид может предотвращать цереброваскулярные заболевания, с высокой степенью эффективности, защищая пациентов от повторных инсультов и других цереброваскулярных событий [16]. Исследование ADVANCE продемонстрировало возможность улучшения прогноза у пациентов с диабетом при лечении фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид [13]. Исследование HYVET – это единственное исследование, которое демонстрирует эффективное лечение АГ пожилых пациентов старше 80 лет и улучшение прогноза [17].

Большинство ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы продемонстрировали способность уменьшать выраженность альбуминурии у пациентов с АГ и оказывать защитное действие на почки (вторичная профилактика), однако лишь немногие препараты этой группы предотвращают возникновение микроальбуминурии (первичная профилактика). Так, в исследовании Micro-HOPE смертность действительно снизилась, тем не менее лечение оказалось неэффективным в плане предотвращения новых случаев микроальбуминурии, что крайне важно для первичной профилактики [18].

Кроме того, учитывая, что эти почечные маркеры являются сильными предикторами сердечно-сосудистых событий, только комбинация периндоприл/индапамид подтвердила эффективность не только на всех стадиях патогенеза нефропатии, но и в снижении того, что наиболее важно для пациентов – смертности. Такие эффекты комбинации периндоприл/индапамид как улучшение микроциркуляции в конечных органах и защитное действие на почки, позволяют объяснить

результаты исследования ADVANCE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, в котором наблюдалось снижение общей смертности на 14% (p=0,025), обусловленное главным образом, снижением сердечно-сосудистой смертности на 18% (p=0,027). В настоящее время нет других опубликованных доказательств одновременного снижения сердечно-сосудистой или общей смертности, за исключением исследования ADVANCE с применением комбинации периндоприл/индапамид, в котором снижение риска почечных событий сочеталось с достоверным благоприятным влиянием лечения на сердечно-сосудистую и общую смертность. В нашем исследовании продемонстрировано достоверное снижение уровня креатинина крови в сочетании с 2-х кратным снижением уровня МАУ на фоне терапии, что свидетельствовало о хорошей нефропротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом.

Наше исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность с достижением целевого уровня АДср у 100% больных с мягкой и умеренной АГ. Отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД с тенденцией к снижению средненочных показателей САД и ДАД, при этом эпизодов гипотонии не наблюдалось, переносимость препарата была хорошей.

Исследование IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes study) показало, что подъем утреннего давления является фактором риска сердечно-сосудистых событий независимо от АД в течение суток или падения АД в ночное время [19]. Таким образом контроль утреннего АД особенно важен для предупреждения развития сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, не все антигипертензивные препараты, назначаемые однократно в сутки, способны поддерживать АД в течение 24 часов. Эффекты антигипертензивных препаратов на подъемы утреннего давления различны, в зависимости от механизма действия и длительности эффекта. Периндоприл снижает и контролирует АД 24 часа, имея T/P (Through-peak ratios) между 75% и 100% [20, 21]; индапамид также демонстрирует адекватный 24 часовой контроль АД [22]. Именно длительный эффект комбинации периндоприл/индапамид повлиял на хороший контроль утреннего АД и в нашем исследовании.

Достижение обратного развития поражения органов мишеней и снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии антигипертензивными препаратами является основным требованием к препарату, как лекарству первой линии в лечении АГ. Комбинация периндоприл/индапамид имеет убедительную доказательную базу в этом отношении, которые были продемонстрированы в исследованиях ADVANCE, PROGRESS, HYVET, FALCO FORTE, SKIF [12,13,16,17,23]. Указанные плейотропные эффекты периндоприла, основываются на высокой липофильности молекулы препарата и высокой степени блокирования тканевого АПФ, что во многом отличает его от других иАПФ. Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам, обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами [24,25]. Наряду со свойствами классического тиазидного диуретика обладает и свойствами антагонистов кальция, что благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта и предопределяет его более высокую эффективность и органопroteкцию при АГ [26-28]. Наши результаты также показали возможность регресса ГЛЖ, улучшение эндотелиальной функции, выражающееся достоверным уменьшением толщины КИМ общей сонной артерии, а также тенденцией к снижению уровня МАУ, что в свою очередь благоприятно влияет на прогноз больных АГ.

Ингибиторы АПФ и тиазидоподобный диуретик как классы антигипертензивных препаратов характеризуются метаболической нейтральностью, а в ряде случаев положительным влиянием на метаболические процессы. Комбинация периндоприл/индапамид не оказывала негативного влияния на ли-

пидный спектр крови и уровень глюкозы, в чем мы убедились в нашем исследовании, и хорошо переносилась больными. Комбинация периндоприл/индапамид в среднесуточной дозе 4,09±1,61/1,28±0,50 мг была клинически безопасна при применении в течение 12 недель. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен лишь у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%).

ВЫВОДЫ

1. 12-недельная комбинированная терапия Амрой форте (комбинацией периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг) характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью со снижением АД_{ср} на 18% и достижением целевого уровня АД у 100% больных мягкой и умеренной АГ.

2. По данным СМАД отмечено достоверное снижение среднесуточных и среднедневных показателей САД и ДАД, а также достоверное снижение скорости утреннего подъема САД. При этом не были отмечены эпизоды ночной гипотензии.

3. Достоверная антиремоделирующая эффективность периндоприла и индапамида выражается в снижении показателя ИММЛЖ, уменьшении КДР и достоверном уменьшении толщины КИМ на фоне 12-недельной терапии.

4. 12-недельная комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом продемонстрировала нефропротективную эффективность, выражающуюся в достоверном снижении уровня креатинина крови и в почти двукратном снижении уровня МАУ.

5. Амра форте в режиме комбинированной терапии у боль-

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

Двойная уверенность

08/2018

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)
 Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина бисалят-рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Способ применения и дозы. По 1 капсуле 1 раз в день. Противопоказания. Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиопатологии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (КФР < 20 мл/мин), беременность, лактация, детский возраст. С осторожностью применять при любых рисках гипотензии, тяжелой ХСН, галопноэмии, гипонатриемии, единственной почке. Побочные эффекты. Головокружение и сонливость, отеки лодыжек и стоп, сердечные боли, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головноекружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, мигрень, гипонатриемия. Рег. номер: 781-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия). Представительство в России: г. Москва, 125168, ул. Новая Франко, 8. Тел: (495) 781-39-86, факс: (495) 789-88-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

ных мягкой и умеренной АГ показал метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обменов, клиническую безопасность. Побочный эффект в виде сухого кашля был отмечен лишь у одной пациентки к концу 12-недельной терапии (4,3%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. *J. Hypertens.* 2009;27: 2121–2158.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии* 2010;3:5-26.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- Sever P.S., Messerli F.H. *Hypertension management 2011: optimal combination therapy Eur Heart J* 2011;32:2499-2506.
- Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека* 2009;12:98-103.
- Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамида у пациентов с артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). *Кардиоваск тер и проф* 2007;8:21-27.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. *Системные гипертонии* 2010;4:41-48.
- Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag* 2008:4443-451.
- Dahlöf B., Gosses P., Gueret P. et al. *Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens* 2005;23:2063-2070.
- Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. *Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/ indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension* 2003;41:1063-1071.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:828-840.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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. Hypertension* 2007; 25 (6): 1105-1187.
- ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med.* 2005; 22: 882-888.
- Devereux R., Pini R., Aurigemma G., Roman M. Measurement of left ventricular mass: methodology and expertise. *J Hypertens.* 1997;15:801-809.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
- The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
- HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
- Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension.* 2010;55:1040-1048.
- Yusoff K, Razak TA, Yusof N, et al. Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Clin Pract.* 1999;53:277-280.
- Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. Can J Cardiol.* 1996;12:1191-1196.
- Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, et al. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32:673-678.
- Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования "СКИФ-2". *Лики Украши* 2010;8: 144.
- Chaffman M, Heel RC, Brogden RN et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;3(28):189-235.
- Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. *E-J ASC Council Cardiology Practice* 2010;35(18)/ URL:www.escardio.org
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справ.поликлин.врача* 2011;8:31-4.
- Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справ.поликлин.врача* 2013;7:37-41.
- Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертонии: ангелы и демоны. *Рос.кардиол.журн.* 2013;3:62-6.

Титов В.Н.

СПИРТ ХОЛЕСТЕРИН, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НА СТУПЕНЯХ ФИЛОГЕНЕЗА, МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ СИНТЕЗА СТЕРОЛА СТАТИНАМИ, ФАКТОРЫ ФАРМАКОГЕНОМИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ,

г. Москва, Россия

Titov V.N.

THE ALCOHOL CHOLESTEROL, ITS BIOLOGICAL ROLE DURING PHYLOGENESIS, MECHANISMS OF STEROL PRODUCTION BY STATINS, PHARMACOGENOMIC FACTORS AND DIAGNOSTIC VALIDITY OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

Гиполипидемическое действие статинов реализовано путём ингибирования в эндоплазматической сети гепатоцитов синтеза локального пула спирта холестерина (ХС), который перед секрецией в гидрофильную среду крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) покрывает полярным монослоем из фосфатидилхолинов и ХС всю гидрофобную массу триглицеридов (ТГ). И чем меньше монослой между ферментом – липазой и субстратом – ТГ содержит ХС, тем параметры гидролиза пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП более высокие. Последовательность действия статинов следующая: а) блокада синтеза в гепатоцитах и понижение в плазме крови содержания неэтерифицированного ХС; б) активация гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, формирование лигандных ЛПОНП и поглощение их инсулинозависимыми клетками путём апоЕ/В-100 эндоцитоза; в) активация гидролиза ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП, формирование лигандных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и поглощение их клетками путём апоВ-100 эндоцитоза; г) понижение содержания в крови полиеновых жирных кислот (ПНЖК), эквивалентно этерифицированных спиртом ХС, полиэфиров ХС, снижение ХС-ЛПНП. Афизиологичное воздействие нарушенной биологической функции трофологии (питания) на метаболизм жирных кислот (ЖК) в популяции не устранить приёмом медикаментов; необходимо устранить афизиологичное воздействие внешней среды. Для снижения частоты заболевания сердечно-сосудистой системы надо: а) снизить в пище содержание насыщенных ЖК, в первую очередь пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК), транс-форм ЖК, пальмитолеиновой ЖК до физиологичных величин и, в той же мере, увеличить содержание ПНЖК. НЖК блокируют поглощение клетками ПНЖК. Атеросклероз – дефицит в клетках ПНЖК при избытке пальмитиновой НЖК.

Ключевые слова: холестерин, статины, насыщенные жирные кислоты полиеновые жирные кислоты, пальмитиновая кислота.

ABSTRACT

Hypolipidemic activity of statins is realized by inhibition of the alcohol cholesterol (CL) local pool production in hepatocyte endoplasmic reticulum. Before secretion of very low density lipoproteins (VLDL) into hydrophilic medium of the blood, CL covers the total hydrophobic mass of triglycerides (TG). The smaller the CL content in the monolayer between the enzyme (lipase) and substrate (TG), the higher the parameters of hydrolysis of palmitic and oleic VLDL. Statins act as follows: a) block hepatocyte production and decrease plasma content of nonesterified CL; b) activate TG hydrolysis in palmitic and oleic VLDL, formation of ligand VLDL and their uptake by insulin-dependent cells via apoE/B-100 endocytosis; c) activate TG hydrolysis in linolic and linolenic low density VLDL, formation of ligand low density lipoproteins (LDL) and their uptake by apoB-100 endocytosis; d) reduce blood content of equimolarly esterified by the alcohol CL polyenic fatty acids, CL esters and CL-VLDL. Nonphysiological effect of impaired function of trophology (nutrition) on fatty acid (FA) metabolism in a population cannot be abolished by prescribing medicines. For lowering cardiovascular morbidity it is necessary to modify environmental factors, i.e., reduce dietary content of saturated FA (primarily of palmitic), trans-FA and palmitoleic FA to physiological levels and increase dietary content of unsaturated FA. Saturated FA block cellular uptake of unsaturated FA. Deficiency of unsaturated FA and excess of palmitic FA lead to the development of atherosclerosis.

Key words: cholesterol, statins, saturated fatty acids, polyenic fatty acids, palmitic acid.

Сведения об авторе:

**Титов
Владимир Николаевич**

доктор мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ,
Адрес 121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская д.15-а,
телефон 8-495-414-63-10, e-mail: vn_titov@mail.ru

Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии [1], становление биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза *in vivo* происходило последовательно на трех уровнях: а) на аутокринном уровне – в клетках; б) в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС) – структурных и функциональных единицах всех органов и в) на уровне организма. Каждое ПС состоит из трех пулов клеток: а) специфические клетки, которые определяют функцию ПС; б) локальный перистальтический насос – артериола мышечного типа, который осуществляет перфузию ПС межклеточной средой и в) пул рыхлой соединительной ткани (РСТ), который синтезирует локальные, гуморальные, функционально разные медиаторы. На каждом из уровней в филогенезе биологические системы достигли состояния «относительного биологического совершенства»; это является основой для формирования такого же совершенства на следующем уровне в филогенезе. Основными методологическими приёмами общей биологии, которые позволяют осознать давно прошедшее и реально существующее, являются: а) системный подход; б) единая технология становления в филогенезе функциональных систем; в) приём биологической преемственности и г) биологической субординации.

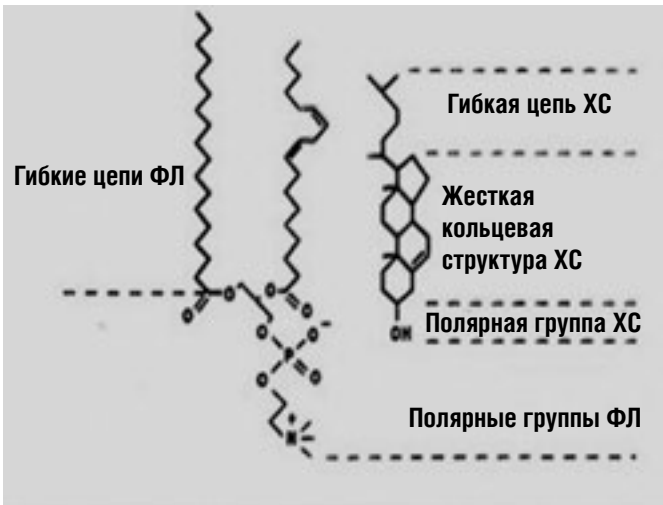
Соответственно системному подходу, несмотря на выраженное различие факторов регуляции метаболизма на ступенях филогенеза (гуморальные медиаторы, нейрогуморальное воздействие синаптической передачи и нервный, электрический импульс), регуляция *in vivo* биологических функций и биологических реакций является единым процессом. Развитие животных происходило путём длительного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях филогенеза; формирование чего-то принципиально нового – это удел мутаций. Биологическая субординация означает, что новый регуляторный фактор логично надстраивается над существующими, тесно, функционально с ними взаимодействует, но отменить действие филогенетически раннего медиатора филогенетически более поздний регуляторный фактор не может. На разных уровнях становления регуляции в филогенезе один и тот же гуморальный фактор может исполнять схожие, но не идентичные функции. Сказанное в полной мере относится и к молекулам, которые синтезированы *in vivo*, *in situ de novo* на ранних ступенях филогенеза (в клетках, в ПС и на уровне организма) согласно единой технологии (единым биохимическим реакциям) и в то же время, исполняют разные функции. Это в полной мере относится к спирту холестерина (ХС), стеролу, биологическая роль которого существенно различается на ступенях филогенеза [2].

ХС В РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ АДАПТАЦИИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ КРАТКОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ НА АУТОКРИННОМ УРОВНЕ

ХС – одноатомный вторичный гидрофобный спирт со структурой циклопентаноапергидрофенантрена; растворимость его в воде ≈ 8 нм/л; в прошлом веке за исследование ХС присуждено 13 Нобелевских премий. ХС не липид; липиды – это жирные кислоты (ЖК) и все соединения, в состав которых ЖК входят. Но если ХС образует эфир, к примеру, с олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК), то становится липидом. Согласно международной классификации, все эфиры (спирт + кислота = эфир) называют по имени спирта, который этерифицирует кислоту; холестерололеат – это липид; одновременно это и неполярная форма полярного неэтерифицированного спирта ХС. Все животные клетки синтезируют ХС *in situ de novo* из ацетата (уксусной кислоты), точнее из активированной формы ацетил-КоА; КоА также спирт – тиоспирт. Ни одна растительная клетка не синтезирует ХС. Одновременно ни одна из животных клеток *in vivo* и *in vitro* не нуждается в экзогенном ХС; более того, от каждой из клеток *in vivo* и *in vitro* синтезированный ХС надо отвозить как катаболит, наравне с мочевиной и CO₂. Происходит это при реализации биологической функции эндозологии – поддержания «чистоты» межклеточной среды [3].

В животной клетке роль ХС состоит в реализации биологической функции краткосрочной адаптации. Если внешняя для клетки среда становится неоптимальной (рН, гиперосмолярность, наличие токсичных веществ), клетка от среды отгораживается. Для этого клетка активирует синтез ХС *in situ de novo*; происходит это в 14 этапов; для этого требуется 14 молекул ацетил-КоА и столько же АТФ. ХС клетка конденсирует между фосфолипидами (ФЛ), главным образом фосфатидилхолинами (ФХ), и, увеличивая гидрофобность клеточной мембраны, выражено понижая ее проницаемость, отгораживается от внешней среды. Конденсация происходит только в наружном моносле ФЛ бислоистой мембраны. Термин конденсация означает то, что объём, который занимает молекула ФХ в плазматической мембране и объём ФХ+ХС являются одинаковыми (рис. 1). При конденсации ХС места для воды в мембране не остается; проницаемость ее выражено понижается. Когда окружающая среда нормализуется, клетки «избавляются» от ХС, выводя его во внешнюю (межклеточную) среду. Вот этот-то ХС от клеток в ПС и надо отвозить; это – реализация биологической функции эндозологии – поддержание «чистоты» межклеточной среды в ПС и в организме.

Рисунок 1. Конденсация ФХ и ХС в наружном монослое клеточной мембраны между ацильными цепями ФХ как механизм снижения проницаемости клеточной мембраны

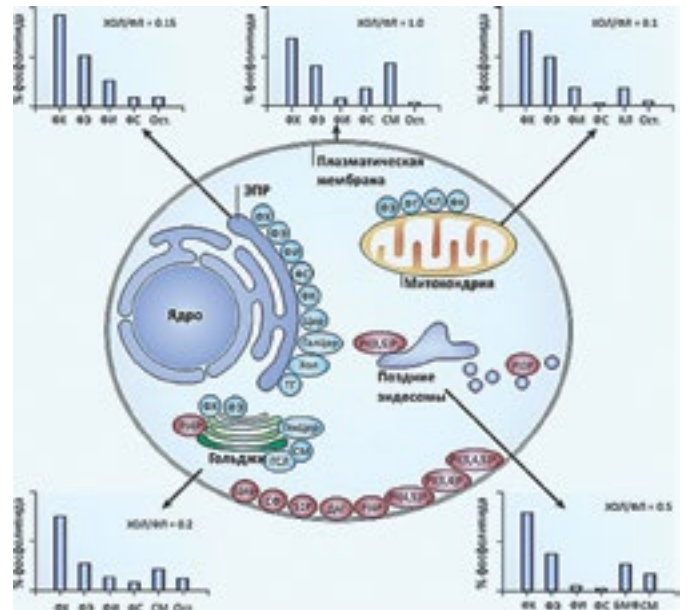


Содержание ХС в мембранах внутриклеточных органелл (преимущественно монослойных) выражено различается. In vivo основная масса ХС находится вне цитозоля, включая полярный ХС наружного монослоя мембраны клеток и содержание неэтерифицированного ХС и эфиров ХС (ЭХС – холестерололеата) в липопротеинах (ЛП) высокой плотности (ЛПВП), ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). В цитозоле, в преимущественно монослойных мембранах клеточных органелл, в форме полярного ХС клетки содержат менее 10% всего количества ХС in vivo. Среди межклеточных органелл содержание ХС самое низкое в бислойных мембранах митохондрий при отношении ХС/ФЛ – 0,1; в наружном монослое бислойной мембране клетки отношение ХС/ФЛ – 1,0 (на порядок выше). В бислойных мембранах лизосом отношение ХС/ФЛ равно 0,5, в аппарате Гольджи – 0,2 и в эндоплазматической сети – 0,15. Синтез ХС в клетке происходит в канальцах эндоплазматической сети. И только митохондрии синтезируют все свои ФЛ сами, согласно собственному геному, включая филогенетически ранний ФЛ – кардиолипин; митохондрии ХС не синтезируют (рис. 2). АминоФЛ, фосфатидную кислоту, кардиолипин митохондрии синтезируют сами [4].

Несмотря на то, что количество триглицеридов (ТГ) – эфиров трехатомного спирта глицерина и ЖК in vivo на порядок (в десятки раз) больше, чем ХС, концентрация стерола в межклеточной среде и плазме крови в несколько раз выше, чем ТГ. Это определено тем, что основная масса ТГ располагается в цитозоле клеток, в то время как основное количество ХС – в межклеточной среде и наружном монослое мембраны клеток. Это определено тем, что основная функциональная роль ХС in vivo – транспортная, перенос и поглощение клетками: а) насыщенных ЖК (НЖК) без двойных связей (ДС) в цепи; б) мононасыщенных ЖК с одной ДС (МЖК); в) ненасыщенных ЖК с 2-3 ДС (ННЖК) и г) полиеновых ЖК с 4-6 ДС (ПНЖК). И если на аутокринном уровне ХС реализует биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию краткосрочной адаптации, то на уровне ПС и организма ХС исполняет только транспортную функцию – перенос в составе ЛП и поглощение клетками ЖК, отдельно НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК.

Согласно филогенетической теории общей патологии, фор-

Рисунок 2. Отношение ХС/ФЛ в плазматической мембране и в клеточных органеллах



Примечание: содержание ХС отнесено к сумме ФЛ; голубые овалы – места синтеза ФЛ; красные – места сигнальных липидов

мирование системы ЛП, перенос в гидрофильной межклеточной среде гидрофобных ЖК претерпел на ступенях филогенеза три последовательных, функционально разных этапа. Это определено: а) действием специфичных, связывающих липиды белков (аполипопротеинов, апо) с разными физико-химическими свойствами; б) формированием разных классов белок-липидных комплексов, последовательно ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП; сформированы они по типу бислоя – белок/липид; в) пассивным (встраиванием ЖК в плазматическую мембрану) и активным (рецепторным) поглощением клетками ЛП.

ПЕРЕНОС ВСЕХ ЖК В ФОРМЕ ПОЛЯРНЫХ ЛИПИДОВ В СОСТАВЕ ЛПВП И ПАСИВНОЕ ПОГЛОЩЕНИЕ КЛЕТКАМИ

На первом в филогенезе этапе становления функции ЛП, после всасывания всех ЖК энтероциты этерифицируют ННЖК+ПНЖК в полярные аминоФЛ, эфиры со спиртом глицерином. Далее апоА-I структурирует их в ЛПВП; способность апоА-I связывать ФЛ низкая, поэтому гидратированная плотность ЛП высока. Одновременно НЖК+МЖК пищи энтероциты этерифицируют в неполярные ТГ; из них в цитозоле, в эндоплазматической сети микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБПТ) [5], формирует первичные хиломикроны (ХМ). ПС энтероцитов депонируют ТГ в жировых клетках РСТ – в висцеральных жировых клетках. В межклеточную среду клетки освобождают НЖК+МЖК как полярные, неэтерифицированные ЖК (НЭЖК); в межклеточной среде их связывает липидпереносящий белок альбумин. Все клетки ПС поглощали ЖК из ЛПВП только пассивно путём встраивания в полярный наружный монослой клеточной мембраны в форме только полярных липидов – ФЛ и диглицеридов.

В ПС от клеток необходимо отвозить ХС; поскольку в межклеточной среде функционировал только один апо – апоА-I, он же стал исполнять и эту функцию. При этом переносимые

к клеткам ЖК в аминоФЛ располагаются на одной стороне апоА:ФЛ диска, а ХС – на иной стороне в ассоциации с более гидрофобными ФХ. ЛПВП отвозили ХС от всех клеток к энтероцитам; последние физиологично избавлялись от стерола путём экзоцитоза. На последующих ступенях филогенеза, когда количество отвозимого ХС возросло, на ФХ стороне диска лецитинхолестерин ацилтрансфераза (секреторный белок гепатоцитов) стала активировать переэтерификацию oleиновой МЖК по пути sn-2 ФХ → полярный ХС с образованием неполярной формы спирта ХС – холестеролеата, моноэфира ХС (моно-ЭХС); упаковывать ХС среди ФХ в ЛПВП стало легче.

Эффективность отвоза ХС в форме липида возросла; коферментом этерификации спирта ХС явился апоА-II. В межклеточной среде стали одновременно циркулировать филогенетически ранние апоА-I ЛПВП с полярным ХС (без моно-ЭХС) и более поздние апоА-I+апоА-II ЛПВП, «наполненные» моно-ЭХС. Они стали переносить больше моно-ЭХС и не к энтероцитам, а к филогенетически более поздним гепатоцитам. Последние освобождают ЛПВП от моно-ЭХС при действии «кассетных транспортеров», модифицированных «рецепторов-мусорщиков». Транспортеры формируют поглощение гепатоцитами апоА-I+апоА-II ЛПВП, освобождают их от моно-ЭХС и «пустыми» выводят в межклеточную среду. Со временем в филогенезе переноса ЖК в полярных липидах и пассивного поглощения их клетками стало недостаточно; в филогенезе сформировался более производительный ЛП; однако все функции ЛПВП с ранних ступеней филогенеза продолжают функционировать *in vivo*.

ПЕРЕНОС НЖК+МЖК+ННЖК В НЕПОЛЯРНЫХ ТГ В СОСТАВЕ ЛПНП И АКТИВНОЕ АПОВ-100 РЕЦЕПТОРНОЕ ПОГЛОЩЕНИЕ ИХ КЛЕТКАМИ

На втором в филогенезе этапе становления ЛП, изобелки апоВ-48 и апоВ-100 сформировали перенос ЖК в межклеточной среде в форме неполярных липидов и активное рецепторное поглощение клетками не всех ЖК, а только ННЖК+ПНЖК. В межклеточную среду жировые клетки ПС энтероцитов стали освобождать НЖК+МЖК не как НЭЖК, а в форме ТГ. Для этого в лимфе с первичными ХМ (ТГ+МБПТ) стал связываться апоВ-48; он сформировал вторичные ХМ (ТГ+апоВ-48+апоЕ). Среди всех апо только апоЕ имеет домен для связывания не с липидами, а с иными апобелками; апоЕ инициирует формирование кооперативных лигандов и рецепторов. В лимфо-, гемолимфо- и кровотоке сформированные вторичные ХМ с переносимыми ими НЖК+МЖК+ННЖК в форме неполярных ТГ поглощают только гепатоциты путём первого, активного апоЕ/В-48 эндоцитоза при взаимодействии апоЕ/В-48 лиганд-рецептора.

Гепатоциты гидролизуют экзогенные ТГ, оптимизируют ЖК, окисляя в пероксисомах все афизиологичные ЖК. Далее они ресинтезируют ЖК в физиологичные пальмитиновые, oleиновые, линолевые и линоленовые ТГ; определено это тем, какая ЖК этерифицирована в sn-2 глицерина со вторичной спиртовой группой. Поскольку пространственная, стерическая форма ТГ (расположение ацильных цепей) в гидрофильной среде выражено разная, апоВ-100 в гепатоцитах отдельно структурирует ТГ в пальмитиновые, oleиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП, секретировав далее все

ЛПОНП в межклеточную среду, в кровь. Далее постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и кофактор апоС-II гидролизуют часть ТГ в пальмитиновых и oleиновых ЛПОНП, а печёночная глицеролгидролаза (ГЛГ) и кофактор апоС-III гидролизуют ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП. Когда количество ТГ, которое связано апоВ-100 в ЛПОНП станет оптимальным: а) гидратированная плотность ЛП становится ниже, и ЛПОНП становятся ЛПНП; б) апоВ-100 принимает активную конформацию (стерическую форму) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганд. Связывая лиганд апоВ-100 рецепторами, клетки активно поглощают НЖК+МЖК+ННЖК в составе апоВ-100 ЛПНП. В филогенезе поглощение клетками ПНЖК из ЛПВП ещё миллионы лет остаётся пассивным. Однако со временем этого стало явно недостаточно.

ПЕРЕНОС ПНЖК ЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ СПИРТОМ ХС В ФОРМЕ ПОЛИ-ЭХС И АКТИВНОЕ ПОГЛОЩЕНИЕ ИХ АПОВ-100 ЭНДОЦИТОЗОМ

В соответствии с методологическим приёмом биологической приемственности, активное поглощение клетками ПНЖК сформировалось на основе филогенетически раннего апоВ-100 рецепторного эндоцитоза НЖК+ МЖК+ННЖК. Но ПНЖК уже этерифицированы в аминоФЛ, структурированы в ЛПВП и, согласно приёму биологической субординации, изменить это не получится. Оптимальный вариант – осуществить перенос ПНЖК из ЛПВП в ЛПНП; однако это тоже не просто. Поэтому на ступенях филогенеза совершенно следующее: а) в ЛПВП произошла переэтерификация ПНЖК из полярных аминоФЛ – эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС с образованием поли-ЭХС; б) новый белок, переносимый эфиры холестерина (БПЭХ), сформировал переход ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПНП и в) далее реализован сформированный ранее активный, апоВ-100 рецепторный эндоцитоз ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС в форму поли-ЭХС.

В составе ЛПВП в крови при действии аминофосфолипид-холестерин ацилтрансферазы стала происходить переэтерификация ПНЖК из полярных эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС, в поли-ЭХС. Происходит это на стороне апоА-I диска, где располагаются аминоФЛ; поли-ЭХС локализованы в окружении ацильных цепей аминоФЛ. Физико-химические свойства БПЭХ таковы, что он не может связать и перенести поли-ЭХС. В кровотоке он формирует тройственный ассоциат ЛПВП+БПЭХ +ЛПНП, в котором гидрофобные поли-ЭХС из ЛПВП из окружения полярных аминоФЛ спонтанно переходят в неполярную структуру ЛПНП. Так на ступенях филогенеза произошло формирование активного поглощения клетками ПНЖК в поли-ЭХС путём активного, апоВ-100 эндоцитоза.

ПЕРЕНОС НЖК+МЖК К ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМ КЛЕТКАМ В ЛПОНП И АПОВ-100 РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНДОЦИТОЗ

На более поздних ступенях филогенеза при формировании биологической функции локомоции – движение за счёт сокращения поперечнополосатой, скелетной мускулатуры, произошло формирование векторного, высокопроизводительного переноса и активного поглощения клетками НЖК+МЖК; одновременно началась функция и системы инсулина. Среди

всех ЖК субстратами для выработки клетками энергии, синтеза в митохондриях АТФ являются НЖК+МЖК. Биологическая функция инсулина – обеспечение субстратами для выработки энергии биологической функции локомоции, регуляция метаболизма, в первую очередь, ЖК и во вторую, опосредованно, и глюкозы.

Согласно подходу биологической преемственности, активное поглощение клетками НЖК+МЖК сформировалось на основе более раннего в филогенезе поглощения клетками НЖК+МЖК+ННЖК +ПНЖК. В переносе и поглощении клетками НЖК+МЖК в филогенезе вторично задействован апоЕ; на сей раз он формирует кооперативные апоЕ/В-100 лиганд и рецептор, формируя функцию самых поздних в филогенезе ЛПОНП. Начинается перенос НЖК+МЖК к инсулинозависимым клеткам (скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, подкожные адипоциты и макрофаги Купфера) с синтеза пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ. Далее гепатоциты в период постпрандиальной гиперлипидемии секретируют в кровь одноименные ЛПОНП. Количество пальмитиновых+олеиновых ЛПОНП и линолевых+линоленовых ЛПОНП соотносятся как 100:10. Физиологично содержание пальмитиновой НЖК среди всех ЖК пищи, в ТГ и в ЛПОНП, не превышает 15%.

В крови постгепариновая ЛПН+апоС-II быстро гидролизует избыточное количество пальмитиновых и олеиновых ТГ в ЛПОНП; когда количество связанных апоВ-100 ТГ становится оптимальным, апоВ-100 принимает активную конформацию и, взаимодействуя с апоЕ, формирует апоЕ/В-100 лиганд. Далее инсулинозависимые клетки, используя свои апоЕ/В-100 рецепторы, связывают и быстро поглощают ЛПОНП. В физиологичных условиях ≈ 10% только линолевые и линоленовые ЛПОНП превращаются в ЛПНП. Из этого следует, что в физиологичных условиях основное количество ≈ 90% ЛПОНП поглощают инсулинозависимые клетки в форме ЛПОНП и только ≈ 10% ЛПОНП (линолевые и линоленовые ЛПОНП) физиологично превращаются в ЛПНП.

МУТАЦИЯ БПЭХ, ПЕРЕНОС ПНЖК В ФОРМЕ ПОЛИ-ЭХС В ЛПВП И АКТИВНОЕ ПОГЛОЩЕНИЕ КЛЕТКАМИ ПУТЁМ АПОЕ/А-I ЭНДОЦИТОЗА

На одной из ступеней филогенеза у некоторых видов животных (крысы, мыши, собаки) произошла мутация БПЭХ-нуль; клетки утратили возможность активно поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза. Можно уверенно говорить, что после этого большая часть популяции этих видов вымерла по причине дефицита в клетках ПНЖК и развития атеросклероза. Через миллионы лет в филогенезе при реализации биологической функции адаптации и методологического подхода биологической преемственности произошло формирование иного варианта переноса к клеткам ПНЖК – уже в ЛПВП и нового рецепторного эндоцитоза. На ступенях филогенеза в третий раз задействован апоЕ и его способность реализовать взаимодействие апо:апо, сформировать кооперативный лиганд и рецептор.

Мутация БПЭХ-нуль и активное поглощение их клетками блокировало перенос ПНЖК на этапе образования поли-ЭХС в ЛПВП; при невозможности перехода ПНЖК этерифицированных спиртом ХС из ЛПВП в ЛПНП, переносить их стали сами ЛПВП. Они, при кооперативном взаимодействии с динамич-

ным апоЕ, который перемещается между ЛП, сформировали новый апоЕ/А-I лиганд. Клетки же, которые ранее синтезировали и выставляли на мембрану апоВ-100 рецепторы, после мутации БПЭХ-нуль, начали синтез нового, кооперативного апоЕ/А-I рецептора. Так на ступенях филогенеза у животных (кролики, морские свинки, приматы) и Homo sapiens клетки как и ранее поглощают ПНЖК этерифицированные спиртом ХС в составе ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза. Одновременно клетки крыс, мышей и собак стали поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП путём апоЕ/А-I эндоцитоза.

Чтобы в эксперименте с генами воспроизвести дефицит в клетках ПНЖК и атеросклероз, у кроликов, морских свинок и приматов достаточно выбить ген апоВ-100. Для воспроизведения подобного же состояния у крыс, мышей и собак необходимо выбить иной ген - апоЕ. На ступенях филогенеза, при действии спонтанной мутации БПЭХ-нуль, сформировались два варианта переноса ПНЖК: а) прямой и б) непрямой, опосредованный. Прямой вариант исключает участие ЛПНП и апоВ-100 эндоцитоз; согласно ему клетки поглощают ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС по пути ЛПВП→ клетка. Непрямой путь включает ЛПНП; перенос и поглощение ПНЖК в форме поли-ЭХС непрямым путём: ЛПВП→ ЛПНП→ клетка.

На модели экзогенной гиперхолестеринемии (добавление в пищу ХС) дефицит в клетках ПНЖК, синдром атеросклероз и основной его клинический симптом – атероматоз интимы артерий эластического и смешанного типа легко воспроизвести у кроликов и морских свинок. Все они реализуют непрямой путь поглощения клетками ПНЖК при участии ЛПНП. И модель экзогенной гиперхолестеринемии является неэффективной при воспроизведении дефицита в клетках ПНЖК, синдрома атеросклероза и атероматоза у крыс и мышей при прямом пути поглощения клетками ПНЖК без участия ЛПНП. С позиции филогенетической теории общей патологии, рассмотрение становления на ступенях филогенеза вариантов переноса в межклеточной среде и активного, рецепторного поглощения клетками ПНЖК, указывает, что в патогенезе атеросклероза, синдрома хронического дефицита в клетках ПНЖК, locus minoris resistentia, местом афизиологичного действия является ЛПНП и апоВ-100 эндоцитоз. Как же на модели экзогенной гиперхолестеринемии по Н.Н. Аничкову развивается гипертриглицеридемия, блокада поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза?

ГЛП ФЕНОТИПОВ IIA И IIB, АПОВ-100 ЭНДОЦИТОЗ ПНЖК В ФОРМЕ ПОЛИ-ЭХ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, АТЕРОМАТОЗ; ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХС-ЛПНП

Согласно единому алгоритму формирования гиперлипопротеинемии (ГЛП) разных фенотипов [6], увеличение в плазме крови содержания ЛПНП и ХС-ЛПНП происходит по двум причинам.

1. Мутация апоВ-100 рецептор-нуль формирует гомо-, гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия и ГЛП фенотипа Iia. В крови накапливаются физиологичные линолевые и линоленовые лигандные ЛПНП, которые при патологии апоВ-100 рецепторов некому связывать и поглощать. Это повышает ХС-ЛПНП при физиологичном, даже пониженном уровне ТГ [7]. ХС-ЛПНП – это пул спирта ХС, которым этерифицированы ПНЖК в ЛПНП; отношение ХС-ЛПНП/ПНЖК-ЛПНП равно

1,0; содержание эквивольно. Чем выше ХС-ЛПНП, тем больше в крови циркулирует ПНЖК и поли-ЭХС, которые не могут поглотить клетки путём апоВ-100 эндоцитоза. Чем выше ХС-ЛПНП, тем в большей мере выражен дефицит в клетках ПНЖК, активирован атеросклероз и активно формирование атероматоза в интимае [8].

Прямо ХС-ЛПНП достоверно, эквивольно отражает: а) пул ПНЖК, который в форме поли-ЭХС длительно циркулирует в плазме крови; б) количество ПНЖК – поли-ЭХС, которое клетки не могут поглотить путём апоВ-100 эндоцитоза. Косвенно ХС-ЛПНП отражает: а) дефицит в клетках ПНЖК; б) активность атеросклероза *in vivo* и в) активность атероматоза в интимае артерий эластического типа. Все безлигандные ЛПНП, которые длительно циркулируют в крови, в конечном итоге являются субстратом, который в интимае артерий эластического и смешанного типа формирует атероматозные массы. Это катаболически измененные, укороченные, но все-таки этерифицированные спиртом ХС ω -3 и ω -6 ПНЖК, которые не смогли поглотить клетки путём апоВ-100 эндоцитоза в составе ЛПНП.

При ГЛП фенотипа IIa, при длительном пребывании в крови, гидролизе оставшегося физиологического количества ТГ, при действии печеночной ГЛГ лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП превращаются в малые плотные постлигандные ЛПНП [9]. При семейной гиперхолестеринемии, реализации биологической функции эндоэкологии и биологических реакций: а) физиологичной денатурации эндогенных флогогенов активными формами кислорода; б) опсонизации безлигандных ЛПНП компонентами комплемента; в) биологической реакции воспаления и г) реакции трансцитоза опсонизированных безлигандных ЛПНП через монослой эндотелия, они оказываются в интимае артерий эластического типа [10]. С ранних ступеней филогенеза интима – место сбора и «утилизации» биологического «мусора» из пула внутрисосудистой среды. Однако филогенетически ранние, оседлые макрофаги интимы не могут гидролизовать поздние в филогенезе неполярные ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС (поли-ЭХС). Это является причиной отложения в интимае ПНЖК в форме поли-ЭХС; они-то и формируют поражения интимы по типу атероматоза [6].

2. Если при семейной гиперхолестеринемии и ГЛП фенотипа IIa высокие цифры ХС-ЛПНП сочетаются с физиологичным содержанием ТГ, то при ГЛП фенотипа IIб одновременно с повышением ХС-ЛПНП возрастает и содержание ТГ. Редко причиной ГЛП фенотипа IIб является нарушение активности (первичной структуры) печеночной ГЛГ и ее кофактора апоС-III; в крови редко накапливаются прелигандные линолевые и линоленовые ЛПНП с высоким содержанием ТГ, и редко формируется такая форма семейной комбинированной ГЛП фенотипа IIб. Увеличение в крови содержания безлигандных ЛПНП, ХС-ЛПНП и повышение содержания ТГ в прелигандных линолевых и линоленовых ЛПНП является причиной поражения интимы по типу атеротромбоза [11].

Основа ГЛП фенотипа IIб – нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии. Это: а) избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК; б) большое количество эндогенной пальмитиновой НЖК, которую гепатоциты синтезируют из глюкозы пищи *in situ de novo*; в) усиление синтеза в гепатоцитах пальмитиновых ТГ и г) увеличение секреции гепатоцитами в кровь паль-

митиновых ЛПОНП при снижении олеиновых ЛПОНП. В крови при физиологичном содержании линолевых и линоленовых ЛПНП, если клетки быстро поглощают олеиновые ЛПОНП, остаётся только высокое содержание пальмитиновых ЛПНП, точнее прелигандных пальмитиновых ЛПОНП с гидратированной плотностью, равной ЛПНП. Напомним, что физиологично секреция в кровь суммы пальмитиновые+олеиновые ЛПОНП и линолевые +линоленовые ЛПОНП соотносятся как 100:10.

Постгепариновая ЛПЛ+апоС-II гидролизует пальмитиновые ТГ в ЛПОНП со скоростью во много раз ниже, чем олеиновые ТГ в одноименных ЛПОНП. Чем больше в крови пальмитиновых ЛПОНП, чем медленнее гидролиз ТГ, тем больше безлигандных пальмитиновых ЛПОНП при липолизе повышают гидратированную плотность до величин ЛПНП; по составу же ЖК они остаются пальмитиновыми ЛПНП. Среди всех ТГ и всех ЛПОНП размеры пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП самые малые. При длительной циркуляции в крови и гидролизе большей части ТГ исходно пальмитиновые ЛПОНП превращаются в самые малые плотные ЛПНП, которые характерны для пациентов с синдромом резистентности к инсулину (ИР). Таким образом, при избытке в пище пальмитиновой НЖК пальмитиновые ЛПОНП, которые не сформировали лиганд, и их не поглотили клетки путём апоЕ/В-100 эндоцитоза, превращаются в афизиологичные безлигандные ЛПНП. При избытке в пище пальмитиновой НЖК количество пальмитиновых ЛПНП в крови много больше, чем физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП [12].

При моделировании экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов, нарушении биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, а также при избытке в пище пальмитиновой НЖК, общим в нарушениях функции ЛП является следующее: а) все нарушения при гиперхолестеринемии у кроликов локализованы в филогенетически поздних пальмитиновых ЛПОНП; б) поглощение этих ЛПОНП нарушено только в инсулинозависимых клетках и в) все параметры биохимических превращений липидов в ЛПОНП регулирует *in vivo* филогенетически поздний гуморальный (гормональный) медиатор инсулин. Поздние регуляторные взаимоотношения инсулин ↔ ЛПОНП определяют столь частое сочетание синдрома ИР, гипертриглицеридемии и гипергликемии [13].

Инсулин в филогенетически поздней биологической функции локомоции призван обеспечивать субстратами для наработки энергии (МЖК+МЖК, глюкоза для синтеза АТФ) все скелетные миоциты. Инсулин определяет, будет ли эндогенная пальмитиновая НЖК, синтезированная гепатоцитами из глюкозы, превращена далее в олеиновую МЖК, олеиновые ТГ или останется пальмитиновой и будет этерифицирована в пальмитиновые ТГ. Чем в большей мере нарушено действие инсулина при синдроме ИР, тем большим *in vivo* становится пул эндогенной пальмитиновой НЖК по отношению к пулу олеиновой МЖК. При этом *in vivo* формируется потенциально малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма субстратов для наработки энергии. Оптимальным же *in vivo* является потенциально более эффективный олеиновый вариант метаболизма субстратов для наработки энергии, синтеза АТФ.

АФИЗИОЛОГИЧНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛПОНП, СХОДСТВО ДЕЙСТВИЯ ИЗБЫТКА ЭКЗОГЕННОГО СПИРТА ХС И ПАЛЬМИТИНОВОЙ НЖК; МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ ГЛП СТАТИНАМИ

Добавление в пищу кроликам ХС в течение нескольких недель вызывает следующее: а) повышает содержание в плазме крови ХС и ТГ; б) увеличивает ХС-ЛПНП (ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС); в) снижает ХС-ЛПВП (холестеролацетат); г) инициирует накопление в плазме крови и межклеточной среде ЛПНП; д) формирует ГЛП типа IIб и ж) вызывает атероматоз интимы артерий эластического и смешанного типов. Как же всё это происходит, если каждая клетка кролика *in vivo* синтезирует спирт ХС, использует его при переносе в ЛП всех ПНЖК, однако физиологично пища кроликов ХС не содержит. И если в плазме крови реально накапливается экзогенный ХС пищи, то как происходит увеличение концентрации ТГ и ЛПНП?

Как показало сравнение прямого и непрямого путей переноса ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛП, нарушения поглощения клетками ПНЖК при экзогенной гиперхолестеринемии происходит в апоВ-100 ЛП, самых поздних в филогенезе ЛПОНП. В ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровь, масса неполярных ТГ покрыта монослоем из ФХ и полярного ХС; отношение ФХ/ХС может быть разным. При конденсации среди ФХ малого количества полярного ХС, как и в мембране внутриклеточных органелл (рис. 1, 2), монослой легко проникаем; при высоком содержании спирта ХС проникаемость его понижается. Гидролиз ТГ в крови происходит в необычных условиях, когда постгепариновая ЛПЛ=+кофермент апоС-II находятся в гидрофильной среде плазмы крови, а гидрофобный субстрат (ТГ) структурирован в массе ТГ в ЛПОНП. Между ними расположен полярный монослой ФХ+ХС. И если содержание ХС в полярном монослое ФХ низкое, доступность субстрата для фермента, которую обеспечивает кофактор апоС-II, является высокой. При этом гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в одноименных ЛПОНП происходит физиологично; апоВ-100 при оптимальном количестве связанных им ТГ принимает активную конформацию и в ассоциации с апоЕ формирует апоЕ/В-100 лиганд. После этого инсулинозависимые клетки *in vivo* поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путём активного апоЕ/В-100 эндоцитоза [14].

При экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов содержание спирта ХС в монослое ФХ на поверхности всех ЛПОНП становится столь высоким, что ТГ как субстрат гидролиза становится не доступен для действия липаз; биодоступность субстрата для гидролиза становится патологически низкой. Однако в малой мере гидролиз ТГ, в первую очередь в олеиновых ЛПОНП, происходит. Более вероятно, что и олеиновые ЛПОНП не формируют апоЕ/В-100 лиганд; все ЛП остаются безлигандными ЛПОНП и ЛПНП с высоким содержанием ТГ. При столь выраженном «замусоривании» межклеточной среды безлигандными ЛПОНП и ЛПНП, вся масса эндогенных флогогенов при активации биологической функции эндозологии оказывается в интиме артерий, в месте сбора и утилизации биологического «мусора». Поглощая ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС, оседлые макрофаги превращаются в пенные клетки. Однако филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы не могут гидролизовать филогенетически поздние неполярные липиды – поли-ЭХС. Пенные клетки

погибают по типу некроза, формируя далее биологическую реакцию воспаления и поражение интимы артерий по типу атеротромбоза. В интиме формируются богатые ТГ мягкие, склонные к разрыву, бляшки.

Если на модели экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов, морских свинок, приматов и в клинике у *Homo sapiens* при непрямом переносе ПНЖК в ЛП избыток ХС, конденсированного в монослое ФХ в ЛПОНП, разобщает постгепариновую ЛПЛ и субстрат, делая ТГ «недоступными» для гидролиза. Одновременно эта модель не срабатывает у крыс, мышей и собак, которые реализуют прямой перенос ПНЖК в ЛП [15, 16]. Какое же еще нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии может инициировать дефицит в клетках ПНЖК, развитие атеросклероза и атероматоза интимы артерий у животных с непрямым переносом ПНЖК в ЛП [17]? Таким нарушением является высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК.

Эксперименты, проведенные многими годами ранее [18], показали, что параметры гидролиза пальмитиновых ТГ (константа скорости реакции) при действии постгепариновой ЛПЛ+апоС-II существенно ниже, чем при гидролизе олеиновых ТГ. И если гепатоциты при а) высоком уровне в пище пальмитиновой НЖК – более 40-50% всего количества ЖК; б) транс-форм МЖК (элаидиновая МЖК) и транс-ННЖК [19], а также в) при синдроме ИР. При этом гепатоциты, синтезируя из глюкозы пищи *de novo* пальмитиновую НЖК, не превращают её далее в олеиновую МЖК, а секретируют в большом количестве пальмитиновых ЛПОНП. Афизиологично медленный гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП формирует много прелигандных ЛПОНП, которые медленно превращаются в пальмитиновые ЛПНП [20]. Гепатоциты могут секретировать в кровь столь много пальмитиновых ЛПОНП, что они превысят сумму олеиновые+линолевые+линоленовые ЛПОНП.

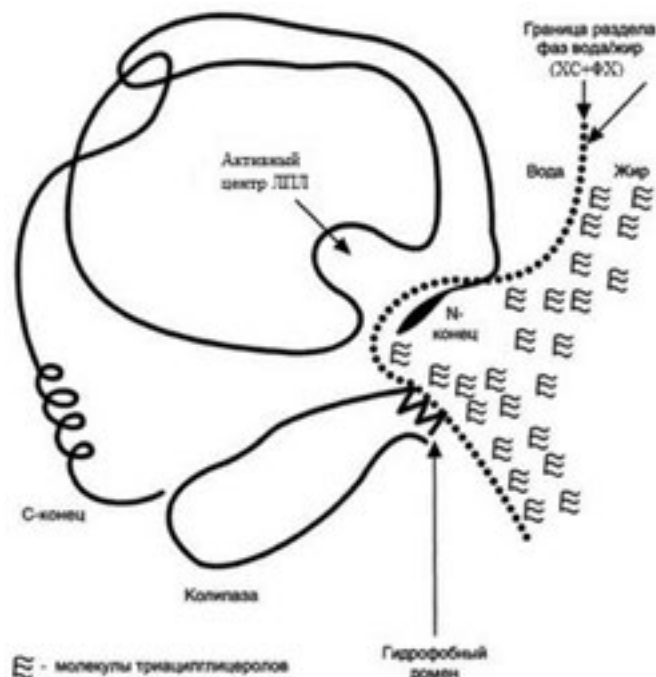
Физиологично, что через 4-5 часов постпрандиальной гиперлипидемии в крови остаются только линолевые+линоленовые ЛПНП; при этом БПЭХ, формируя тройной ассоциат ЛПВП+БПЭХ+ЛПНП, обеспечивает переход ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, в линолевые и линоленовые ЛПНП. Будучи на треть меньше и более гидрофобными, чем ТГ, ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС (поли-ЭХС), вытесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100, инициируют активную конформацию апоВ-100 и выставляют на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганд. Связывая его своими рецепторами, большинство клеток *in vivo* поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП со всеми ПНЖК в форме поли-ЭХС [11].

При избытке в пище пальмитиновой НЖК, транс-форм МЖК+ННЖК, к началу функции БПЭХ и перехода ПНЖК как поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПНП [21], в крови доминируют афизиологичные пальмитиновые ЛПНП [14]. В них-то вместо линолевых и линоленовых ЛПНП и переходят ПНЖК. Далее они вместо апоВ-100 рецепторного эндоцитоза оказываются в интиме артерий, пополняя массу атероматозных липидов в бляшках [22]. Действие избытка в пище пальмитиновой НЖК, а также транс-форм МНЖ и ННЖК, приводят к блокаде биодоступности для клеток ПНЖК, развитию дефицита в клетках ПНЖК, атеросклероза и атероматоза интимы артерий. Замена в пище олеиновой МЖК на пальмитиновую НЖК приводит к атероматозу интимы артерий не только у кроликов, но и у крыс [23].

Сказать, что статины ингибируют *in vivo* синтез ХС – это не сказать ничего [24]. Клетки синтезируют и функционально разные пулы спирта ХС. В филогенезе ХС выполняет разные функции: а) на аутокринном уровне ХС – это фактор краткосрочной адаптации клеток; б) в ПС и на уровне организма стерол выполняет транспортную функцию – образование неполярной формы ПНЖК, поли-ЭХС; в) в ПС и на уровне организма ХС – предшественник синтеза в клетках РСТ стероидных гормонов [25] г) на уровне организма – предшественник синтеза активных эндогенных детергентов – желчных кислот [26]. Предшественники для синтеза гормонов к эндокринным железам переносят филогенетически ранние ЛПВП. Применение статинов пациентами в течение 2 недель приводит к понижению в плазме крови содержания олеиновой МЖК, пальмитиновой НЖК, линолевой ННЖК при стабильном содержании стеариновой НЖК [27]

Гиполипидемическое действие статинов состоит в ингибировании в эндоплазматической сети гепатоцитов синтеза локального пула ХС, который перед выходом в гидрофильную межклеточную среду всех ЛПОНП покрывает полярным монослоем из ФХ и ХС гидрофобную массу ТГ [28]. И чем меньше в монослое ХС, тем параметры гидролиза пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становятся более высокими. Последовательность действия статинов следующая: а) блокада синтеза ХС в гепатоцитах и понижение в плазме крови содержания неэтерифицированного ХС в полярном монослое ЛПОНП; б) активация гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, формирование лигандных ЛПОНП и поглощение их инсулинзависимыми клетками путём апоЕ/В-100 эндоцитоза; в) активация гидролиза ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП, формирование лигандных ЛПНП и поглощение их клетками путём апоВ-100 эндоцитоза; г) понижение содержания в крови ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, поли-ЭХС, то, что мы называем ХС-ЛПНП (рис. 3) [29].

Рисунок 3. Схема взаимодействия центра постгепариновой ЛПЛ+апоС-II с гидрофобными ТГ в ЛПОНП и наличие между ними монослоя полярных ФХ с разным содержанием конденсированного спирта ХС



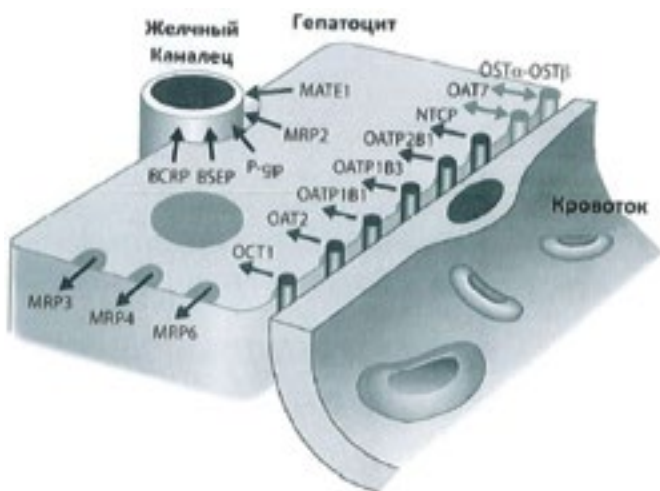
Особенности транспортной функции ХС в переносе в межклеточной среде НЖК+МЖК+ННЖК и ПНЖК состоит в том, что первые три ХС упаковывает вместе, «заворачивая» *ad mass* в монослой все ЖК в форме ТГ в ЛПОНП. В отличие от этого, каждую ПНЖК спирт ХС упаковывает в ЛПВП в неполярную форму поли-ЭХС отдельно. Поэтому сколько плазма крови содержит неэтерифицированного ХС, столько его использовано при упаковке и переносе НЖК+МЖК+ННЖК; величина ХС-ЛПНП – количество спирта ХС, которое пошло на упаковку ПНЖК в ЛПНП. Поэтому ХС-ЛПНП – это количество ПНЖК, которое еще (уже) не поглотили клетки. И чем меньше ХС-ЛПНП, тем большее количество ПНЖК статины помогли клеткам поглотить. Поэтому плеiotропное действие статинов это биологическое действие ПНЖК, поглотить которые клеткам «помогли» статины [30]. И это позитивное действие статины проявляют при всех заболеваниях, восстанавливая физиологичную биодоступность для клеток ПНЖК [31]. Позитивное действие статины действительно проявляют [32, 33]. Остаётся только один вопрос: а можно ли активировать поглощение клетками ПНЖК иными, биологическими способами, без применения абиологичных ксенобиотиков?

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ СТАТИНОВ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОГЕНОМИКИ

Синтезируют статины клетки плесени; в Индии в период дождей она превращает зерна риса из белых в розовые; это не препятствует употреблению риса в пищу. Для организма высших животных статины являются ксенобиотиками; это чужеродные химические вещества, которые оказывая активное действие, сами биохимических превращений не претерпевают [34]. *In vivo* они могут вызвать аллергические реакции, снизить иммунитет, нарушить реакции метаболизма; при детоксикации ксенобиотиков возможно образование токсичных катаболитов, которые способствуют формированию синдрома ИР [35]. Каковы же механизмы, которые обуславливают нежелательное побочное действие статинов и определяют чувствительность и резистентность к действию препарата?

Эффективное извлечение лекарственных ксенобиотиков гепатоцитами из воротной вены опосредовано семейством транспортёров, которые переносят через плазматическую мембрану органические анионы – *organic anion-transporting polypeptides* (OATP); у человека одним из них является полипептид 1В1. Перенос происходит одновременно с ко-субстратом, ионом, при реализации механизма котранспорта в обоих направлениях, как в клетку, так и из неё (рис. 4). Филогенетически ранние транспортёры ксенобиотиков экспрессированы на мембране энтероцитов; филогенетически поздние – на мембране гепатоцитов. Подобно им в гепатоцитах функционируют кассетные транспортёры, которые поглощают целиком апоА-I+апоА-II ЛПВП.

Рисунок 4. Семейство транспортёров экзогенных веществ и ксенобиотиков на мембране гепатоцитов человека в области синусоидов портальных сосудов гепатоцитов человека (транспорт в гепатоциты) и в области желчных протоков (транспорт из клетки)



Примечание: OATP1B1 – котранспортёр органических анионов; P-gr – P-гликопротеин

Транспортный протеин OATP1B1 имеет 12 доменов, которые пронизывают плазматическую мембрану. Кроме полиморфизма генов анионных котранспортёров, состав ЖК и ФЛ мембраны, количество и физико-химические свойства гидрофобных рафтов (плотов) в наружном моносле мембраны оказывают влияние на экспрессию котранспортёров, изменяют транспорт статинов в клетки, регулируя, в итоге, индивидуальные параметры фармакокинетики препаратов, усиливая или ослабляя их терапевтическое действие [36]. Более чем из 400 котранспортёров на плазматической мембране клеток выделяют два семейства – транспортёры растворимых веществ и АТФ-зависимые кассетные транспортёры [37]. К примеру, белок резистентности к лекарственным препаратам, известный как P-гликопротеин, регулирует параметры экскреции статинов с желчью. Для транспорта ксенобиотиков через базальную и апикальные фрагменты мембраны гепатоцитов необходима функция обоих транспортёров.

Фармакогеномика – раздел фармакологии, которая выявляет индивидуальные генетические особенности пациентов и его реакцию на действие лекарственного препарата. Фармакогеномика связывает экспрессию гена с эффективностью и токсичностью препарата в целях отработки способов оптимизации терапии. Фармакогеномика учитывает фенотипы пациентов с целью обеспечения максимальной эффективности при минимальном побочном действии [38]. Фармакокинетика статинов включает параметры всасывания их энтероцитами [39], окисления, распределения между разными тканями и выведения с желчью. Эти процессы определяют параметры циркуляции статинов, содержание их в разных тканях и фармакологическую активность. In vitro показано, что замена в транспортном белке SLC01B1 галотипа *5 на галотип *15 определяет понижение поглощения гепатоцитами статинов; это относится к аторвастатину и правастатину [40]. Различия действия статинов могут зависеть и от переноса их через мембрану иными транспортёрами печени, так и от физико-химических свойств самих статинов. Полагают, что низкая

активность галотипов *5 и *15 выше приведённого транспортёра может быть причиной статининдуцированной миопатии.

Создание филогенетической теории общей патологии через полтора века после публикации предшествующей клеточной теории Р. Вирхова [41] даёт возможность по-иному рассмотреть единый алгоритм патогенеза метаболических пандемий, в частности и патогенез атеросклероза. По нашим представлениям, атеросклероз – патология ЖК, патология ПНЖК [42], синдром внутриклеточного дефицита эссенциальных ω -3 и ω -6 ПНЖК [43]. В свою пользу можно обратить и результаты многих работ, которые обобщают позитивное действие статинов в клинике.

То, что в природе нашли статины, можно отнести на счёт «его величества случая». Будучи ксенобиотиком плесени, не имея отношения к биологии приматов и вида *Homo sapiens*, статины, в силу химического строения и оптимальных физико-химических свойств, ингибируют синтез в гепатоцитах малого пула спирта ХС, который определяет физико-химические свойства полярного моносла липидов в ЛПОНП. Это активирует гидролиз ТГ в ЛПОНП, физиологично изменяет конформацию апоВ-100, нормализует апоВ-100 эндоцитоз ЛПНП и поглощение клетками всех поступивших с пищей ПНЖК, на что указывает понижение в плазме крови ХС-ЛПНП. Именно физиологичное, структурное (аннулярные ФЛ) и регуляторное действие ПНЖК (биологически активные эйкозаноиды), особенно ω -3 ПНЖК, плейотропное, корректирующее метаболизм действие статинов и составляет основу широкого позитивного применения их в клинике [44, 45, 46]. Статины нормализуют, повышают «биодоступность» для клеток ПНЖК пищи; однако простое увеличение содержания в пище ПНЖК не всегда и не во всех климатических зонах, по данным многих кооперативных протоколов, оказывается реально эффективным. Высокая степень распространения в популяции сердечно-сосудистой патологии, высокий уровень летальности от инфаркта миокарда и нарушения кровообращения головного мозга есть не что иное, как обусловленный общей биологией процесс «вымирания» большей части особей популяции в процессе приспособления к действию неблагоприятных условий внешней среды.

Эволюция *Homo sapiens* продолжается, и человек безусловно приспособится к питанию типа fast food; для этого потребуется какие-то 50-60 тысяч лет; и все это время летальность от инфаркта миокарда и инсульта останется высокой. Не лучше же воспользоваться основным преимуществом человека в животном мире, последней в филогенезе биологической функцией интеллекта и понять, что афизиологичное воздействие внешней среды на процессы метаболизма в популяции *Homo sapiens* не могут быть устранены приёмом медикаментов; необходимо устранить афизиологичное воздействие факторов внешней среды. Исследования последних 10 лет убедили нас в том, что основным фактором внешней среды, который блокирует in vivo «биодоступность» для клеток ПНЖК, является нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) – афизиологично высокое содержание в пище НЖК, главным образом, пальмитиновой НЖК.

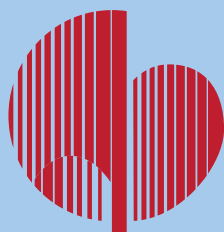
Для того чтобы уменьшить в популяции *Homo sapiens* частоту патологии сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта, необходимо эффективно понизить в пище в популяции содержание НЖК,

в первую очередь пальмитиновой НЖК, пальмитолеиновой МЖК, транс-форм МЖК и ННЖК до физиологических величин и в такой же мере у миллионов пациентов увеличить в пище содержание ПНЖК. *Tertia non datur.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 10: 5 – 13.
2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вихрова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клин. медицина.* 2013; 4: 4 – 11.
3. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М.- Тверь: ООО «Издательство Триада». 2008. 272 с.
4. Чугунов А.О. Пяточная шпора? *Природа.* 2012; 3: 3 – 12.
5. Vuorio A., Tikkanen M.J., Kovanen P. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2014; 10: 263 – 270.
6. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация apoB-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии. *Клин. лаб. диагностика.* 2014; 1: 27 – 38.
7. Sniderman A.D., Tsimikas S., Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(10): 1935 – 1947.
8. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.- Тверь: ООО «Издательство Триада». 2008. 344 с.
9. Diffenderfer M.R., Schaefer E.J. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25(3): 221 – 226.
10. Lahera V., Goicoechea M., de Vinuesa S.G. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14(2): 243 – 248.
11. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, воспаление, трансцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М. - Тверь: ООО «Издательство Триада». 2009. 440 с.
12. Tsai M.Y., Steffen B.T., Guan W. et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34(1): 196 - 201.
13. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 2014. 222 с.
14. Титов В.Н., Якименко А.В., Амелюшкина В.А. и др. Влияние пальмитиновой жирной кислоты на метаболизм липопротеинов. *Вестник НГУ.* 2013; 11(4):169 – 175.
15. Moja L., Pecoraro V., Ciccolallo L. et al. Flaws in animal studies exploring statins and impact on meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44(6): 597 – 612.
16. Bracht L., Barbosa C.P., Caparroz-Assef S.M. et al. Effects of simvastatin, atorvastatin, ezetimibe, and ezetimibe + simvastatin combination on the inflammatory process and on the liver metabolic changes of arthritic rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26(6): 722 - 734.
17. Kapourshali F.R., Surendiran G., Chen L. et al. Animal models of atherosclerosis. *World J. Clin. Cases.* 2014; 2(5): 126 – 132.
18. Брокерхоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты. М. Мир. 1968. с. 210 – 241.
19. Iqbal M.P. Trans fatty acids - A risk factor for cardiovascular disease. *Pak. J. Med. Sci.* 2014; 30(1): 194 – 197.
20. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-дегидрогеназы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клин. лаб. диагностика.* 2013; 11: 16 – 26.
21. Hage M.P., Azar S.T. Treating low high-density lipoprotein cholesterol: what is the evidence? *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2014; 5(1): 10 - 17.
22. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. *Клин. лаб. диагностика.* 2013; 2: 3 – 10.
23. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. М. Фонд «Клиника XXI века». 2002. 495 с.
24. Haines B.E., Wiest O., Stauffacher C.V. The increasingly complex mechanism of HMG-CoA reductase. *Acc.n Chem. Res.* 2013; 46(11): 2416 – 2426.
25. Zhou H., Hylemon P.B. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids.* 2014; 86C: 62 – 68.
26. Studer E., Zhou X., Zhao R. et al. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology.* 2012; 55(1): 267 - 276.
27. Титов В.Н., Арапбаева А.А., Пиркова А.А. и др. Содержание индивидуальных жирных кислот и липидов в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов. *Кардиол. вестник.* 2006; 2: 32 – 38.
28. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. *Statins, fatty acids and insulin resistance. Pathogenesis.* 2013. 11(1): 18 – 26.
29. Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А. и др. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов. *Клин. лаб. диагностика.* 2014; 3: 42 – 47.
30. Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Timely. Top. Med. Cardiovasc. Dis.* 2007; 11: E10 – E17.
31. Veillard N.R., Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell. Mol. Life. Sci.* 2002; 59(11): 1771 – 1786.
32. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. *Кардиология.* 2005; 9: 32 – 34.
33. Wierzbicki A.S., Viljoen A., Hardman T.C. New therapies to reduce low-density lipoprotein cholesterol. *Curr. Opin. Cardiol.* 2013; 28(4): 452 - 457.
34. Сергиенко И.В. История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 1: 57 - 65.
35. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической

- терапии и механизмы действия статинов. *Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. Клиническая диагностика.* 2014; 2: 4 – 15.
36. Peters V.J.M., Pett H., Klungel O.H. et al. Genetic variability within the cholesterol lowering pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI. *Atherosclerosis.* 2011; 217(2): 458 – 464.
37. Barber M.J., Mangravite L.M., Hyde C.L. et al. Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations. *PLoS One.* 2010; 5(3): e9763.
38. Середенин С.Б. Лекция по фармакогенетике. М.: МИА. 2004. 303 с.
39. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25(3): 200 - 206.
40. Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1* для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9(6): 658 – 700.
41. Титов В.Н. Через полтора века после гуморальной теории К. Рокитанского и клеточной теории Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии. *Нефрология.* 2012; 16(4): 11 – 27.
42. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. *Вестник РАМН.* 2001; 5: 48 – 53.
43. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. *Кардиология.* 1998; 1: 43 – 49.
44. Williams J.A., Batten S.E., Harris M. et al. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids segregate differently between raft and nonraft domains. *Biophys. J.* 2012; 103: 228 – 237.
45. Li Q., Zhuang Q.K., Yang J.N. et al. Statins exert neuroprotection on cerebral ischemia independent of their lipid-lowering action: the potential molecular mechanisms. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(8): 1113 - 1126.
46. Tonkin A., Byrnes A. Treatment of dyslipidemia. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 17 - 27.



IV Eurasian congress of cardiology

*Armenia, Yerevan,
October 10-11, 2016*

*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

*Tel. /fax: +7(495)414-62-14
E-mail: Eurasian@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru*



МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

№№ п/п	Название	Дата	Место проведения	Ссылка на сайт
Март 2016 года				
1	PICS-CSI-Asia	03-05.03.2016	Dubai, UAE	http://www.csi-congress.org/pics-asi-asi-asi.php
2	12th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery	10-13.03.2016	Antalya, Turkey	http://www.uccvs2016.org/
3	XII ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии	23-25.03.2016	Москва, Россия	http://www.gipertonik.ru/kongress-23-mart-25-mart-2016
4	V Международный форум кардиологов и терапевтов	29-31.03.2016	Москва, Россия	http://www.cardioprogress.ru/
5	82ND ANNUAL CONGRESS OF THE GERMAN CARDIAC SOCIETY	30.03-02.04.2016	Frankfurt am Main, Germany	http://ft2016.dgk.org/
Апрель 2016 года				
6	XVI Ежегодный научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с Конкурсом молодых ученых	01.04.2016	Томск, Россия	http://www.scardio.ru/events/xvi_ezhegodnyy_nauchnoprakticheskiy_seminar_molodyh_uchenyh_aktualnye_voprosy_eksperimentalnoy_i_klinicheskoy_kardiologii_s_konkursom_molodyh_uchenyh/
7	American College of Cardiology.16	02-04.04.2016	Chiicago, USA	http://accscientificsession.acc.org/ACC.aspx
8	XXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»	11-14.04.2016	Москва	http://www.chelovekilekarstvo.ru/chil2016/
9	EUROHEARTCARE 2016	15-16.04.2016	Athens, Greece	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroHeartCare/EuroHeartCare
10	VII Международный Медицинский Форум и V Юбилейный Международный Медицинский Конгресс	19-21.04.2016	Киев, Украина	http://www.medforum.in.ua/
11	Научно-практическая конференция «Новые технологии в скорой и неотложной медицинской помощи».	21–22.04.2016	Суздаль	http://www.neotlmed.ru/
12	The ICCA Stroke meeting	22-23.04.2016	Prague, The Czech Republic	http://www.iccaonline.org/

МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

№№ п/п	Название	Дата	Место проведения	Ссылка на сайт
Апрель 2016 года				
13	Interventional Electrophysiology and Examination Preparatory Course	21-23.04.2016	Madrid, Spain	http://www.esccardio.org/Congresses-&-Events/Courses/Extramural-courses/interventional-electrophysiology-and-examination-preparatory-course
14	International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Annual Meeting	27.04.2016	Washington, United States of America	http://www.esccardio.org/Congresses-&-Events/Working-Groups-Events/symposium-of-the-working-group-on-pulmonary-circulation-and-right-ventricular-fu
15	X Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»	28-29.04.2016	Томск, Россия	http://www.sccardio.ru/events/x____regionalnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_klinicheskaya_elektrofiziologiya_i_intervencionnaya_aritmologiya/
Май 2016 года				
16	24th International Congress on Thrombosis 2016	04-07.05.2016	Istanbul, Turkey	http://www.thrombosis2016.org/
17	EuroPrevent 2016	05-07.05.2016	Istanbul, Turkey	http://www.esccardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroPrevent/EuroPrevent
18	EuroCMR 2016	12-14.05.2016	Florence, Italy	http://www.esccardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroCMR/EuroCMR
19	Heart Failure 2016	21-24.05.2016	Florence, Italy	http://www.esccardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/Heart-Failure/Heart-Failure
20	Конференция Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан с международным участием: «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий»	27-28.05.2016	Ташкент, Узбекистан	cardiocenter.uz
Июнь 2016 года				
21	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Достижения современной кардиологии»	02-03.06.2016	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/680-vserossijskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-s-mezhdunarodnym-uchastiem-56-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-dostizheniya-sovremennoj-kardiologii
22	World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health 2016	04-07.06.2016	Mexico City, Mexico	http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016
23	CARDIOSTIM - EHRA EUROPACE 2016	08-11.06.2016	Nice, France	http://www.cardiostim.com/site/GB,C1280,11354.htm?KM_Session=3e407ce9408798e14eec63f40b6fb0fb
24	ESH 2016	10-13.06.2016	Paris, France	http://www.esh2016.org/
25	CSI, Imaging & Innovation 2016	22-25.06.2016	Frankfurt, Germany	http://www.csi-congress.org/index.php

ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал»

(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования

рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны

предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

Книги и монографии.

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии.

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8–89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465–478.

Адрес для подачи рукописей:

121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Гончаровой Е. А.,
ecj@cardioweb.ru

В №3-2015 "Евразийского кардиологического журнала" была допущена ошибка на странице 5, глава 2, пункт 1.

Правильно читать следует так:

1. Молниеносный (фульминантный) миокардит

Молниеносный миокардит имеет внезапное начало и четкую хронологическую взаимосвязь с перенесенной острой вирусной инфекцией. Как правило, с момента перенесенной вирусной инфекции и манифестации заболевания проходит около 2 недель. Характеризуется значительным снижением сократительной способности сердца при относительно небольших его размерах. При гистологическом исследовании выявляются множественные очаги воспалительной инфильтрации, также возможны очаги некроза. Данный вид заболевания может завершиться полным выздоровлением, но возможны и варианты быстрого прогрессирования сердечной недостаточности, гипотонии, которые часто приводят к летальному исходу в случае отсутствия систем вспомогательного кровообращения.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 17.02.2016 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123557, Россия, г. Москва, Большой Тишинский пер, д. 8, стр. 1.

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни



АДЕМПАС®. Краткая инструкция.

Международное непатентованное наименование: риюцигуат.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риюцигуата микронизированного.
Показания к применению: – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ, в том числе неоперабельная ХТЭЛГ и персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или прогестинами), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Способ применения и дозы:** Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составляет 7,5 мг.

Противопоказания: повышенная чувствительность к риюцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими, как силденафил, варденафил, тадалафил, или с препаратами группы неспецифических ингибиторов ФДЭ, такими как дипиридамол и теофиллин; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех,

кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносу-прессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** Очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 25.10.2014. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений в сравнении с варфарином

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности по сравнению с варфарином

ЭЛИКВИС®
аликсабан

Торговое название: Эликвис®, МНН: аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компаний Бристол-Майерс-Сквибб или Пфайзер. 1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. М3 ПФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

WRUELQMO15095



Bristol-Myers Squibb



Бристол-Майерс Сквибб
Россия, 105064, Москва, Земляной Вал, д. 9
тел.: +7 (495) 755 92 67, факс: +7 (495) 755 92 62
www.bms.com

Пфайзер
Россия, 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00
www.pfizer.com

432RU15PR05832-01