

# КАРДИОЛОГИЯ

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

## KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y   J O U R N A L

5'2016

Том 56

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

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

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

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы:

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

#### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

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

Председатель Совета директоров:

И.Г. Красивская

Генеральный директор: Д.А. Огурцов

#### Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Директор по продажам:

Милюнина В.В.

Руководитель отдела рекламы:

Корнеев А.С.

Менеджеры отдела рекламы:

Кочеткова И.Л.

Тел.: (495) 786-25-57

E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

Отдел по работе с рекламными агентствами:

E-mail: ra@bionika-media.ru

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

#### Отдел дизайна и верстки:

Григорьева М.Н., Полякова М.И.,

Панова И.А., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков

Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко

Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, Т.А. Батыралиев,  
А.П. Голиков, С.П. Голицын,  
Н.А. Грацианский, Д.А. Затейщиков, В.И. Капелько,  
Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов,  
В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, И.В. Першуков  
Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух,  
М.Я. Руда, Е.И. Соколов

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)  
В.А. Азизов (Баку)  
О.Ю. Атьков (Москва)  
Ю.В. Белов (Москва)  
А.К. Джусипов (Алма-Ата)  
Д.Г. Иоселиани (Москва)  
Р.С. Карпов (Томск)  
Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)  
В.Н. Коваленко (Киев)  
Р.Д. Курбанов (Ташкент)  
Ю.М. Лопатин (Волгоград)  
М.И. Попович (Кишинев)  
Н.М. Савина (Москва)  
Е.И. Чазов (Москва)  
С.В. Шалаев (Тюмень)  
И.С. Явелов (Москва)

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

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

Дата выхода 25.05.2016. Тираж 5000 экз.

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

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

© ООО «Бионика Медиа»

# KARDIOLOGIIA

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

5'2016  
Tom 56

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

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

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

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

Periodicity — 12 issues per year  
Circulation — 5 000 copies

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

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

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

Reprint is possible only with permission  
of publishing house

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

Head of editorial board:  
Irina Kruglova

Scientific editors:  
Anatoly Laykishev, Nadezhda Savina,  
Igor Yavelov

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

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

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

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

## EDITORIAL BOARD

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

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

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

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

*Глезер М.Г. от лица участников Программы ВЫБОР-2*

Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа ВЫБОР-2

*Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И.*

Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

*Панов А.В., Гордеев М.Л., Митрофанова Л.Б., Кулешова Э.В., Бутхашвили М.И., Абесадзе И.Т., Алугшвили М.З., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В.*

Розувастатин при коронарном шунтировании: только ли вторичная профилактика?

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ**

*Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Хрячкова О.Н., Калаева В.В., Шафранская К.С., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.*

Клиническое и прогностическое значение сывороточного липокалина (NGAL) у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST

*Зафираки В.К., Намитокоев А.М., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Омаров А.А., Рамазанов Д.М.О., Першуков И.В.*

Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

*Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Щекочихин Д.Ю., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Першенков В.С., Самотаев Н.Н., Головин А.В., Васильев В.К., Малкин Е.К., Громов Е.А., Иванов И.А., Липатов Д.Ю., Яковлев Д.Ю., Бетелин В.Б.*

Протонная масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности

*Михин В.П., Жилыева Ю.А., Громнацкий Н.И.*

Плейотропные эффекты аторвастатина у больных с хронической формой ишемической болезни сердца

**АРИТМИИ СЕРДЦА**

*Муromкина А.В., Баллод Б.А., Назарова О.А., Дряпкина О.М.*

Прогнозирование восстановления синусового ритма при пароксизме фибрилляции предсердий

*Школьникова М.А., Подшивалова О.Ю., Калинин Л.А., Ильдарова Р.А., Ковалёв И.А., Школьников В.М.*

Поиск оптимальной формулы скорректированного интервала QT на основании данных клинико-эпидемиологического исследования детей

**ISCHEMIC HEART DISEASE**

5 *Glezer M.G., on behalf of the CHOICE-2 study participants*

Treatment of Patients With Stable Ischemic Heart Disease in Real Clinical Practice in Russia. The CHOICE-2 Program

12 *E.I. Tarlovskaya, T.I. Chudinovskikh*

Comparative Prospective Clinical Economic Study of Original and Generic Bisoprolol in Patients With Coronary Heart Disease

18 *A.V. Panov, M.L. Gordeev, L.B. Mitrofanova, E.V. Kuleshov, M.I. Buthashvili, I.T. Abesadze, M.Z. Alugishvili, N.L. Lohovinina, K.V. Korzhenevskaya*

Rosuvastatin in Coronary Bypass Surgery: Whether Only Secondary Prevention?

**ACUTE CORONARY SYNDROME**

24 *M.V. Zykov, V.V. Kashtalap, I.S. Bykova, O.N. Hryachkova, V.V. Kalaeva, K.S. Shafranskaya, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash*

Clinical and Prognostic Value of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

30 *V.K. Zafiraki, A.M. Namitokov, E.D. Kosmacheva, L.V. Shulzhenko, A.A. Omarov, J.M.O. Ramazanov, I.V. Pershukov*

Changing Clinical Presentation of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**CHRONIC HEART FAILURE**

37 *Ph.Yu. Kopylov, A.L. Syrkin, P.Sh. Chomakhidze, A.A. Bykova, D.Yu. Shhekochihin, Yu.R. Shaltaeva, V.V. Belyakov, V.S. Pershenkov, N.N. Samotaev, A.V. Golovin, V.K. Vasil'ev, E.K. Malkin, E.A. Gromov, I.A. Ivanov, D.Ju. Lipatov, D.Ju. Yakovlev, V.B. Betelin*

Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry of Exhaled Breath in Diagnostics of Heart Failure

42 *V.P. Mikhin, Yu.A. Zhilyaeva, N.I. Gromnackiy*

Pleiotropic Effects of Atorvastatin in Patients With Chronic Ischemic Heart Disease

**CARDIAC ARRHYTHMIAS**

47 *A.V. Muromkina, B.A. Ballod, O.A. Nazarova, O.M. Drapkina*

Prognostication of Sinus Rhythm Restoration During Paroxysm of Atrial Fibrillation

51 *M.A. Shkolnikova, O.Y. Podshivalova, L.A. Kalinin, R.A. Ildarova, I.A. Kovalev, V.M. Shkolnikov*

Search for an Optimal Formula for Calculation of the Corrected QT Interval in Children Based on Data of Clinical-Epidemiological Study

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

*Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Ефименко В.Г., Таркова А.Р., Иванов С.Н.*

Эффективность операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в зависимости от степени легочной гипертензии и длительности заболевания

**PULMONARY HYPERTENSION**

56 *A.M. Chernyavskiy, A.G. Edemskiy, M.A. Chernyavskiy, V.G. Efimenko, A.R. Tarkova, S.N. Ivanov*

Efficiency of Operation Trombendarterektomy From Pulmonary Artery Branches Depending on the Degree of Pulmonary Hypertension and Duration of Disease

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

*Науменко С.Е., Латышева Т.В., Гилинский М.А.*

Инфаркт миокарда и естественные механизмы защиты: роль обратного захвата норадреналина

**EXPERIMENTAL CARDIOLOGY**

60 *S.E. Naumenko, T.V. Latysheva, M.A. Gilinsky*

Myocardial Infarction and Natural Defense Mechanisms: The Role of Norepinephrine Reuptake

**УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК  
(ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА)**

Президиум Российской академии наук вынес постановление о присуждении золотой медали имени И.П. Павлова 2016 года

**SUCCESSES OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES (HEART ELECTROPHYSIOLOGY)**

65 The Presidium of the Russian Academy of Sciences Issued a Decision to Award a Gold Medal I.P. Pavlov 2016

**ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ****Приложение для практических врачей****КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ**

*Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донсков А.С.*

Высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности

**PRACTICAL CARDIOLOGY****SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS****CLINICAL SEMINARS**

68 *V.N. Larina, B.Y. Bart, V.G. Larin, A.S. Donskov*

High Serum Concentrations of Uric Acid: Clinical and Prognostic Significance in Chronic Heart Failure

*Резван В.В., Васильева И.С.*

Роль метаболической терапии в современной кардиологии

76 *V.V. Rezvan, I.S. Vasilieva*

The Role of Metabolic Therapy in Modern Cardiology

*Мамедов М.Н.*

Анализ динамики сердечно-сосудистой смертности в республиках Северного Кавказа

81 *M.N. Mamedov*

Results of Monitoring of the Plan of Measures Directed to Reduction of Ischemic Heart Disease in North Caucasus Republics. Analysis of Dynamics of Cardio-Vascular Mortality

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Сидоренко И.В., Курушко Т.В., Давыденко О.Г.*

Дилатация камер сердца, вызванная мутацией гена ламина (LMNA)

**CASE REPORT**

85 *T.G. Vaikhanskaya, L.N. Sivitskaya, N.G. Danilenko, I.V. Sidorenko, T.V. Kurushka, O.G. Davydenko*

Dilatation of the Chambers of the Heart Caused by a Mutation of Lamin Gene (LMNA)

## Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа ВЫБОР-2

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.5-11>

М.Г. ГЛЕЗЕР от лица участников Программы ВЫБОР-2

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

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

**Цель** — в рамках проведения открытой постмаркетинговой национальной наблюдательной программы ВЫБОР-2 оценить соответствие между рекомендациями по ведению пациентов со стабильной стенокардией и реальной клинической практикой, а также оценить влияние терапии метаболическим цитопротектором триметазидином на клиническое течение заболевания. **Материал и методы.** В Программе приняли участие 185 врачей из 46 регионов Российской Федерации, которые включили в наблюдение 896 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Оценивали жалобы, анамнез, демографические и антропометрические данные, измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ). Определяли функциональный класс (ФК) стенокардии (в соответствии с канадской классификацией), наличие и выраженность сердечной недостаточности (по Нью-Йоркской классификации). Частоту приступов стенокардии и необходимость приема короткодействующих нитратов и толерантность к физической нагрузке оценивали по дневникам пациентов. Самочувствие и выраженность одышки пациенты оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). **Результаты.** При включении в Программу врачи увеличили назначение пациентам статинов с 74 до 92%,  $\beta$ -адреноблокаторов с 84 до 92,7%, ивабрадина с 4,7 до 8,8%, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с 85 до 95,4%, триметазидина с 13 до 100%. Это привело к статистически значимому уменьшению АД от  $147,1 \pm 14,3/9,1 \pm 9,0$  до  $127,4 \pm 9,0/78,4 \pm 6,5$  мм рт.ст., ЧСС от  $75,6 \pm 9,6$  до  $65,8 \pm 6,1$  уд/мин, числа приступов стенокардии в неделю от  $5,4 \pm 5,4$  до  $1,1 \pm 1,7$ , потребности в нитроглицерине от  $5,1 \pm 5,2$  до  $0,9 \pm 1,4$  дозы. Расстояние, пройденное до возникновения болей, увеличилось с  $336,9 \pm 252,9$  до  $593,6 \pm 419,8$  м. Число больных со стенокардией I ФК увеличилось в 6 раз, в 4 раза уменьшилось число больных со стенокардией III ФК. Самочувствие по ВАШ улучшалось с  $44,0 \pm 17,3$  до  $77,3 \pm 16,6$  балла. Уменьшились частота обращений за скорой медицинской помощью (с 36,4 до 19,4%) и частота госпитализаций (с 25,9% пациентов за 6 мес до начала Программы до 7,3% в течение 6 мес после изменения терапии). **Заключение.** Необходимо улучшать следование врачей рекомендациям по оптимальной медикаментозной терапии и увеличивать частоту назначения метаболического цитопротектора триметазидина в структуре антиангинальной терапии.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, стенокардия, антиангинальная терапия, триметазидин, приверженность, частота госпитализаций.

## Treatment of Patients With Stable Ischemic Heart Disease in Real Clinical Practice in Russia. The CHOICE-2 Program

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.5-11>

M.G. GLEZER, on behalf of the CHOICE-2 study participants

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

**Objective:** in the framework of an open post-marketing observational national program CHOICE-2 to assess correspondence between recommendations for management of patients with stable angina and actual clinical practice, as well as to assess effect of treatment with cytoprotector trimetazidine on clinical course of the disease. **Material and methods.** Participating physicians ( $n=185$  from 46 regions of Russian Federation) recruited 896 patients with ischemic heart disease (IHD). Checkup included registration of complaints, medical history, demographic and anthropometric data, physical examination, measurement of blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), registration of ECG, determination of functional class (FC) of angina (Canadian Cardiovascular Society classification), presence and severity of heart failure (NYHA class). Information on frequency of attacks of angina, short-action nitrates requirements, and changes of exercise tolerance was taken from patient's diaries. Visual analog scale (VAS) was used for evaluation of severity of dyspnea. **Results.** At initiation of the program physicians increased prescribing of the following drugs: statins (from 74 to 92%), beta-blockers (from 84 to 92.7%), ivabradine (from 4.7 to 8.8%), renin-angiotensin system inhibitors (from 85 to 95.4%), trimetazidine (from 13 to 100%). This led to a significant reduction of BP (from  $147.1 \pm 14.3/88.1 \pm 9.0$  to  $127.4 \pm 9.0/78.4 \pm 6.5$  mm Hg), HR (from  $75.6 \pm 9.6$  to  $65.8 \pm 6.1$  bpm), frequency of angina attacks (from  $5.36 \pm 5.38$  to  $1.12 \pm 1.70$  per week), nitroglycerine consumption (from  $5.12 \pm 5.23$  to  $0.87 \pm 1.43$  doses). Walk distance increased from  $336.9 \pm 252.9$  to  $593.6 \pm 419.8$  meters. There occurred 6-fold increase of number of patients with FC I angina and 4-fold decrease of number of patients with FC III angina. According to VAS well-being improved from  $44.0 \pm 17.3$  to  $77.3 \pm 16.6$  points. Frequency of requests for emergency medical care reduced from 36.4 to 19.4%, and frequency of hospitalizations fell from 25.9% during preceding 6 months to 7.3% during 6 months after therapy change. **Conclusion.** It is necessary to improve the adherence to recommendations on optimal medical therapy, and increase the frequency of trimetazidine use in the structure of anti-anginal therapy.

**Key words:** stable ischemic heart disease; angina pectoris; antianginal therapy; trimetazidine; adherence



Современные рекомендации по лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) позиционируют в качестве препаратов первого ряда, уменьшающих ишемию и выраженность стенокардии,  $\beta$ -адреноблокаторы или их сочетание с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда [1]. В качестве препаратов второго ряда рассматривают различные другие средства, включая метаболические цитопротекторы, которые защищают клетки миокарда от гибели в период ишемии и реперфузии [2, 3]. Большое число проведенных исследований и мета-анализов показывает, что использование метаболического цитопротектора триметазидина оказывает выраженный антиангинальный эффект и снижает потребность в обращении за экстренной помощью [4–7].

В 2012 и 2015 гг. опубликовано мнение российских экспертов о целесообразности включения триметазидина в комплексную терапию в качестве базового препарата, влияющего на жизнеспособность сердца [8, 9]. В программе ВЫБОР, результаты которой опубликованы в 2015 г., показано, что 2-месячная терапия триметазидином МВ (предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) привела к значительному улучшению состояния больных и почти трехкратному увеличению числа больных со стенокардией I функционального класса (ФК) [10].

Цель программы ВЫБОР-2 состояла в оценке соответствия между рекомендациями по ведению пациентов со стабильной стенокардией и реальной клинической практикой, а также оценке влияния 6-месячной терапии триметазидином МВ (предуктал МВ) на клиническое течение заболевания и барьеры, препятствующие назначению этой терапии.

## Материал и методы

**Тип программы.** Постмаркетинговая наблюдательная открытая программа проводилась с сентября 2014 г. по август 2015 г. Проведение Программы утверждено на заседании Межвузовского этического комитета № протокола 09-14 от 23.10.2014 (Москва).

**Участники программы.** 185 врачей из 46 регионов Российской Федерации, которые включили в наблюдение 896 пациентов.

**Критерии включения пациентов:** 1) мужчины и женщины старше 18 лет; 2) анамнез стабильной стенокардии не менее 3 мес до включения; 3) предшествующая терапия по поводу ИБС в течение последнего месяца; 4) прием  $\beta$ -адреноблокаторов не менее 3 мес; 4) подписанное информированное согласие на участие в Программе.

**Критерии отказа от включения:** 1) стабильная стенокардия напряжения I или IV ФК по классификации стенокардии Канадского общества кардиологов; 2) госпитализация менее 3 мес назад по поводу острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия); 3) неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление — САД более 180 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление — ДАД более 100 мм рт.ст.), несмотря на проводимую антигипертензивную терапию; 4) тяжелая хроническая сердечная недостаточность — СН (III или IV ФК по NYHA); 5) беременность, лактация; 6) планируемое хирургическое лечение ИБС в течение пос-

ледующих 6 мес; 7) тяжелая печеночная или почечная недостаточность, тяжелые хронические заболевания, требующие постоянной терапии; 8) известная низкая приверженность к лечению; 9) известная непереносимость триметазидина или наличие противопоказаний к приему предуктала МВ.

**План проведения программы.** При включении, а также в ходе самой Программы врач в случае неэффективности предшествующей терапии мог проводить корректировку в соответствии с личным опытом и сложившейся клинической практикой.

В ходе программы предусмотрено 5 визитов пациента к врачу: 1-й визит — визит включения и затем через 2 нед, 2, 4 и 6 мес после визита включения.

**Обследование.** У всех пациентов оценивали жалобы, анамнез, демографические и антрометрические данные, проводили объективный осмотр, измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), регистрировали ЭКГ.

ФК определяли в соответствии с Канадской классификацией, наличие и выраженность СН — по Нью-Йоркской классификации.

Пациентов просили на протяжении периода наблюдения заполнять дневники для оценки динамики частоты приступов стенокардии, необходимости приема короткодействующих нитратов.

Толерантность к физической нагрузке оценивали по изменению расстояния, пройденного до возникновения болей.

Пациенты по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивали также свое самочувствие и выраженность одышки.

**Статистическая обработка полученных данных.** Рассматриваемая популяция пациентов представлена методами описательной статистики. В зависимости от характера данных описательный статистический анализ включал для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиану; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, — среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а также медиану и первый и третий квартили; для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, — абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений. При сравнении параметров до начала терапии и после терапии в одной и той же популяции или группе пациентов использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, — критерий Вилкоксона. При сравнении параметров в двух исследуемых группах использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, — критерий Манна—Уитни; для качественных параметров — критерий  $\chi^2$ . Все используемые статистические критерии были двусторонние. Для всех используемых в статистическом анализе статистических критериев уровень значимости 0,05.

## Результаты

Из числа включенных пациентов 35,5% впервые обратились к врачу — участнику Программы, 59,5% наблюдались у данного врача ранее (около 4% не указали эти данные в регистрационной карте).

Среди 896 пациентов, включенных в наблюдение, было 415 (46,3%) мужчин и 481 (53,7%) женщина. Возраст пациентов колебался от 29 до 90 лет, составил в среднем  $64,0 \pm 9,4$  года. Старше 65 лет было 42,6% пациентов. При включении в наблюдение инвалидность имели 42,4% пациентов.

Оценивая факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз, и факторы риска прогрессирования заболевания мы отметили, что 15,3% пациентов продолжали курить (курили в прошлом 13,9% и не курили никогда 70,1%). Нормальный индекс массы тела был лишь у 16,3% пациентов, избыточная масса тела — у 37,1% и ожирение — у 43,97%. Значительное увеличение окружности талии (более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин) отмечено у 427 (47,6%) человек. Артериальная гипертензия имела у 92,6% пациентов, сахарный диабет — у 20,76%.

Согласно условиям включения все больные страдали ИБС. При этом стабильная стенокардия напряжения имела у 95,2% пациентов, инфаркт миокарда перенесли 34,5%. До включения в наблюдение коронарография проводилась у 19,5% пациентов, а нагрузочные тесты — у 16,7%. Инвазивная терапия ИБС ранее применялась у 17,4% включенных пациентов. Из них у 7,1% проведено чрескожное коронарное вмешательство, у 5% аортокоронарное шунтирование, еще у 6,2% пациентов тип инвазивного вмешательства не был указан в карте.

Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 7%, СН отмечена у 62,8%. Одышка при включении в программу отмечалась у 72,9% включенных пациентов, цианоз — у 93 (10,4%) пациентов, отеки — у 240 (26,8%) и увеличение печени — у 94 (10,5%) пациентов.

В последние 6 мес перед включением 36,4% вызывали скорую медицинскую помощь и 25,9% включенных пациентов хотя бы один раз были госпитализированы.

В среднем по группе включенных пациентов САД было выше рекомендованного (табл. 1), лишь у каждого третьего больного АД достигало целевого уровня (менее 140 и 90 мм рт.ст.). Выше рекомендованных были ЧСС и показатели липидного обмена (табл. 2).

**Таблица 1. Основные целевые показатели, влияющие на прогноз и качество жизни пациентов на момент включения в Программу**

Показатель	Значение
САД, мм рт.ст.	143,6±17,1
ДАД, мм рт.ст.	86,2±10,3
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст.	28,8%
ЧСС, уд/мин	75±9,7
ЧСС по ЭКГ, уд/мин	73,3±10,5
Число пациентов с ЧСС <60 уд/мин, %	3,2
Число пациентов с ЧСС >90 уд/мин, %	9

*Примечание.* САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма.

**Таблица 2. Показатели липидного, углеводного и пуринового обмена у пациентов с ИБС при включении и после 6 мес наблюдения**

Показатель	Исходно	6 мес	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	5,78±1,24	4,62±0,83	<0,0001
ЛНП, ммоль/л	3,34±1,12	2,38±0,77	<0,0001
ЛВП, ммоль/л	1,39±0,56	1,49±0,64	<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,82±0,85	1,45±0,55	<0,0001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,66±1,35	5,33±1,13	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	89,6±16,6	86,9±15,4	<0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/л	304,1±83,7	285,4±71,3	<0,0001

*Примечание.* *p* — для различий показателей после лечения по сравнению с исходными. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОХС — общий холестерин; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

До включения в Программу практически все больные получали ацетилсалициловую кислоту,  $\frac{3}{4}$  — статины, но на момент включения врачи увеличили частоту их назначений до 94%. Увеличено было также назначение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и  $\beta$ -адреноблокаторов, практически вдвое увеличили частоту назначения ивабрадина. Пролонгированные нитраты получали  $\frac{1}{3}$  пациентов. Изначально 13% пациентов получали триметазидин различных фирм-изготовителей. На момент включения пациентов в Программу все врачи приняли решение назначить предуктал МВ, хотя это не было условием включения в наблюдение.

В результате проведенных изменений в терапии отмечено статистически значимое (во всех случаях  $p < 0,0001$ ) улучшение показателей липидного состава крови (см. табл. 2).

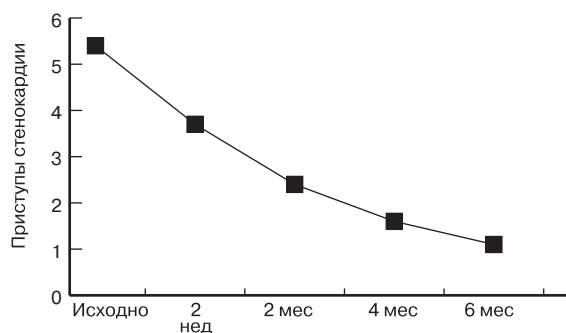
Изменения в терапии привели также к снижению АД и ЧСС, выраженному уже со 2-й недели лечения. Так, САД снизилось с  $147,1 \pm 14,3$  до  $127,4 \pm 9,0$  мм рт.ст. к 6-му месяцу лечения, а ДАД снизилось с  $88,1 \pm 9,0$  до  $78,4 \pm 6,5$  мм рт.ст. соответственно. При этом САД и ДАД на каждом следующем визите пациента к врачу были статистически значимо меньше, чем предыдущие ( $p < 0,01$ ). ЧСС снизилась с  $75,6 \pm 9,6$  до  $65,8 \pm 6,1$  уд/мин. При этом на каждом следующем визите пациента к врачу ЧСС была статистически значимо ниже, чем на предыдущем ( $p < 0,00001$ ).

Частота приступов стенокардии и потребность в приеме короткодействующих нитратов достоверно снижались (рис. 1). При этом на каждом следующем визите пациента к врачу рассматриваемые величины были статистически значимо меньше, чем предыдущие ( $p < 0,00001$ ).

Расстояние, пройденное до возникновения болей, увеличилось с  $336,9 \pm 252,9$  до  $593,6 \pm 419,8$  м после 6 мес терапии. В результате в 6 раз увеличилось число больных с I ФК стенокардии и почти в 4 раза уменьшилось число больных с III ФК (рис. 2).

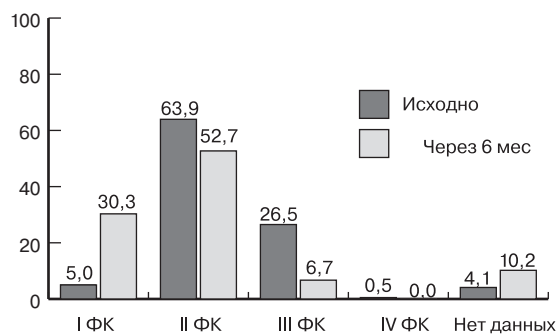
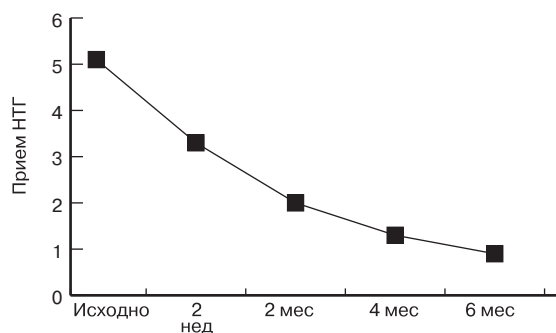
Уменьшилась выраженность проявлений СН. При включении оценка одышки по ВАШ составила  $57,5 \pm 22,5$  балла, но после 6 мес терапии статистически значимо уменьшилась до  $29,9 \pm 23,3$  балла ( $p < 0,00001$ ). Улучшился и ФК СН — многие пациенты перешли в I ФК, статистически значимо уменьшилось число пациентов с III ФК (рис. 3).

Оценка общего самочувствия по ВАШ увеличивалась с  $44,0 \pm 17,3$  до  $77,3 \pm 16,6$  балла ( $p < 0,00001$ ).



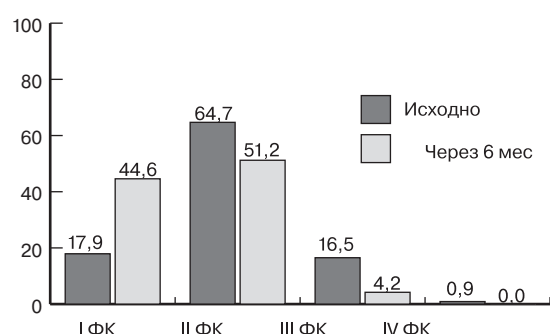
\*  $p < 0,00001$  по сравнению с исходным во всех случаях 2 мес

**Рис. 1.** Влияние изменений в терапии на частоту приступов стенокардии и необходимость приема нитроглицерина. НТГ — нитроглицерин.



**Рис. 2.** Влияние изменений в терапии на ФК стенокардии.

Здесь и на рис. 3: ФК — функциональный класс.



**Рис. 3.** Влияние изменений в терапии на ФК СН по NYHA.

СН — сердечная недостаточность.

Уменьшились частота обращений за скорой медицинской помощью (с 36,4% пациентов за 6 мес до начала Программы до 19,4% в течение 6 мес после изменения терапии) и частота госпитализаций (с 25,9% пациентов за 6 мес до начала Программы до 7,3% пациентов за 6 мес после изменения терапии).

**Безопасность лечения.** Из 896 включенных в Программу пациентов 15 (1,67%) преждевременно выбыли из исследования. Остальные 881 пациент завершили наблюдение в соответствии с протоколом. Причины преждевременного выбывания: у 11 пациентов заполнение карты прервано без объяснений, в 1 карте отсутствуют страницы, 1 пациент умер от острого нарушения мозгового кровообращения, 1 пациент госпитализирован с инфарктом миокарда, 1 — в урологическое отделение.

**Причины назначения предуктала МВ (мнение врачей).** При организации Программы ВЫБОР-2 мы предполагали, что ряд врачей назначат, а другие не назначат предуктал МВ, и это позволит нам установить причины, по которым врачи выбирают или не выбирают этот тип терапии. Однако все привлеченные к данной программе врачи назначили предуктал МВ. Тем не менее анализ ответов на поставленные вопросы позволил сделать некоторые заключения. Врачам предлагали в свободной форме ответить на два вопроса: 1) с какой целью Вы назначили предуктал МВ Вашему пациенту; 2) почему Вы не назначали ранее этот препарат Вашему больному.

При ответе на первый вопрос 68% врачей указали ухудшение течения заболевания, учащение приступов стенокардии или увеличение потребности в приеме нитратов, повышение эффективности антиангинальной терапии. Еще 2% указали появление изменений на ЭКГ. При этом 8% врачей выразили уверенность в необходимости проведения метаболической терапии, 6% назначили препарат для улучшения качества жизни своих пациентов и 8% — для улучшения течения СН.

Почти  $\frac{1}{3}$  врачей ответили, что больной пришел к ним впервые, каждый четвертый лечил больных другими препаратами, оказывающими метаболическое действие, 13% врачей сказали, что ранее состояние было стабильным или они подбирали базовую терапию для снижения АД и ЧСС (4%). Каждый пятый врач говорил о высокой стоимости препарата и отсутствии в списках дополнительного льготного обеспечения.

Высказали сомнения в эффективности и необходимости назначения предуктала МВ в связи с противоречивыми данными, которые есть в некоторых публикациях или приводятся в лекциях, 7% врачей.

## Обсуждение

В результате проведенной Программы ВЫБОР-2 вновь получено подтверждение, что у пациентов с ИБС, несмотря на увеличение частоты назначения рекомендованных препаратов, в среднем не достигаются целевые уровни АД, ЧСС, липидов



(см. табл. 1), которые влияют и на прогноз, и на частоту приступов стенокардии. Полученные нами данные совпадают с результатами российской части международного исследования EUROASPIRE IV [11], которые свидетельствуют о недостаточной коррекции факторов риска и сопутствующих заболеваний у больных ИБС.

У пациентов сохраняется большое число приступов стенокардии, что, как неоднократно указывалось, ассоциируется с риском госпитализаций и фатальных осложнений [12].

Изменения в терапии в Программе ВЫБОР-2 привели у наблюдавшихся больных к уменьшению частоты приступов стенокардии, необходимости обращений за скорой медицинской помощью и частоты госпитализаций. Отчасти это может быть обусловлено улучшением гемодинамических параметров, но, несомненно, связано и с назначением метаболического цитопротектора триметазидина. Механизм антиангинального действия триметазидина [13–15] обусловлен прямым влиянием на выработку во время эпизодов ишемии/реперфузии митохондриями кардиомиоцитов аденозинтрифосфата (АТФ) — универсального источника энергии для всех биохимических процессов. Сохранение клетками способности синтезировать АТФ в условиях ишемии предотвращает возникновение «энергетического кризиса» и обеспечивает осуществление активного переноса молекул через мембраны, поддерживает трансмембранный электрический потенциал и сократительную способность миокарда, снижает вероятность наступления некроза и апоптоза кардиомиоцитов. Важно, что ни один из механизмов, на которые влияет триметазидин, не пересекается с механизмами действия стандартных антиангинальных препаратов, снижающих при ишемии потребность миокарда в кислороде (например, уменьшающих ЧСС и АД), либо увеличивающих доставку кислорода (в результате вазодилатации). Это позволяет рекомендовать использовать триметазидин не только в качестве монотерапии при стенокардии, но и широко применять при комбинированном лечении с другими антиангинальными препаратами. Большое число зарубежных и российских исследований подтверждает, что добавление триметазидина в комплексную терапию ИБС сопровождается не только улучшением клинической картины заболевания, но и увеличением толерантности к физической нагрузке [2, 5–7].

Важно, что и в Программе ВЫБОР-2 при назначении триметазидина у больных статистически значимо увеличивалось расстояние, проходимое до возникновения болей, и эти данные, полученные от больных, довольно точно совпадают с оценкой врачами изменения ФК стенокардии. То, что лечение в 6 раз увеличивало число пациентов с I ФК стенокардии, подтверждают ранее полученные данные в исследовании ПЕРСПЕКТИВА [16], в котором число таких пациентов за 12 мес наблюдения увеличивалось в 7 раз. В более краткосрочных исследованиях (ПАРАЛЛЕЛЬ, ВЫБОР) число таких больных увеличивалось в 3 раза [17]. Таким образом, терапия метаболическим цитопротектором для получения более выраженного клинического эффекта должна проводиться длительно.

Следует еще раз подчеркнуть, что достижение I ФК стенокардии является целью лечения больных со стенокардией [3], т.е. лечение должно обеспечить пациенту возможность выполнять ежедневные бытовые нагрузки без возникновения болевых приступов.

Наряду с выраженным антиангинальным эффектом у наблюдавшихся в Программе ВЫБОР-2 больных отмечалось уменьшение выраженности СН, одышки. Это согласуется с ранее полученными данными в исследовании ПРИМА [18, 19]. Целый ряд исследований и мета-анализов, касающихся лечения триметазидином больных с СН, указывает на целесообразность включения триметазидина в комплексную терапию для улучшения функционального статуса больных и повышения выживаемости [20–22]. Это отражено также в рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с СН [23].

Таким образом, проведение Программы ВЫБОР-2 подтвердило высокую эффективность триметазидина в лечении больных ИБС. Одним из наиболее интересных разделов Программы ВЫБОР-2 было выяснение причин назначения предуктала МВ больным ИБС.

## Выводы

1. У врачей не сформировано четкое представление о том, что назначение триметазидина является по сути базовой терапией, и предотвращение изменений метаболизма при ишемии/реперфузии миокарда, которое лежит в основе всех дальнейших электрофизиологических изменений и снижения сократимости, необходимо в качестве ранней тактики лечения. Судя по ответам, в большинстве случаев врачи выбирали для включения в Программу больных с ухудшением течения заболевания, либо с частыми приступами стенокардии, а в качестве причины того, что они ранее не назначали препарат, указывали ранее стабильное течение заболевания. На самом деле подтверждением этому может служить и то, что после получения хорошего эффекта по окончании Программы  $\frac{2}{3}$  врачей отменили триметазидин, т.е. врачи рассматривают триметазидин как препарат для курсового лечения на период ухудшения. На самом же деле именно длительная терапия обеспечивает наилучший результат.

2. Во многих случаях врачи не вполне четко дифференцируют понятие «препараты для "метаболической" терапии», уравнивая такие препараты, как триметазидин, панангин, производные янтарной кислоты и др. Отличием триметазидина является то, что это антиангинальный препарат, который влияет на энергетический обмен кардиомиоцитов, а не действует как общий антиоксидант или антигипоксант, либо препарат, влияющий на электролитный обмен.

3. Для врачей при назначении препаратов довольно часто важным, а иногда и решающим фактором является стоимость препаратов или наличие в списках дополнительного льготного обеспечения. Как показывает практика, это часто не является столь значимым для пациентов. Необходимо убеждать врачей в необходимости доносить до больных информацию о пользе, которую может дать препарат, или риске при неиспользовании того или иного препарата для пациента. Однако чтобы правильно подавать информацию, нужно очень хорошо понимать ее самому.

4. При проведении образовательных программ в системе постдипломного образования необходимо приводить информацию о препарате в соответствии с действующими рекомендациями по лечению пациентов тех или иных категорий, насколько возможно уменьшая субъективные оценки.

## Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва  
Глезер М.Г. – д.м.н. проф. кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО.  
E-mail: 287ast@mail.ru

## Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
Department of preventive cardiology and emergency  
Glezer M.G. – MD., professor.  
E-mail: 287ast@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. on Behalf of Participants of the CLARIFY Registry Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. от имени участников регистра CLARIFY Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY Кардиология 2008;13:28–33).
- Glezer M.G., Saygıtov R.T. Adherence of Patients With Stable Angina to Treatment With Trimetazidine MR and Frequency of Emergency Medical Care: Results of the EFFECT Study. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к терапии Предукталом МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. Кардиология 2012;11:4–11).
- Marzilli M., Klein W. Efficacy of tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind controlled trail. *Coron Artery Dis* 2003;14:171–179.
- Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003614.
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011;120(2):59–72.
- Peng S., Zhao M., Wan J., Fang Q., Fang D., Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177(3):780–785. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
- Consensus experts about the feasibility of using myocardial cytoprotector trimetazidine (Preductal MB) in the treatment of patients with chronic forms of coronary heart disease. *Modern medical technology*. 2012;9:52–53. Russian (Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Современные медицинские технологии 2012;9:52–53).
- The consensus of experts on the role and place of myocardial cytoprotector trimetazidine (Preductal MR) in the treatment of patients with chronic forms of coronary heart disease. *Journal of Cardiac Failure* 2015;4. Russian (Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Сердечная недостаточность 2015;4).
- Karpov Yu.A. Registry of patients with stable angina receiving antianginal therapy: What is the physicians' CHOICE in the Russian Federation? *Russian Heart Journal* 2016;15(1):10–16. Russian (Карпов Ю.А. Регистр пациентов со стабильной стенокардией на антиангинальной терапии: что ВЫбирают врачи в Российской Федерации? Сердце: журнал для практикующих врачей 2016;15(1):10–16).
- Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.J., Kursakov A.A., Pozdnyakov Yu.M., Salbieva A.O., Lelchuk I.N., Gusarova T.A., Gomyranova N.V., Skazin N.A., Yeliseeva N.A., Akhmedova E.B., Bedeynikova K.K., Kovrigina M.N. Monitoring the Secondary Prevention of Coronary Artery Disease in Europe and Russia: Results of the Russian Part of the International Multicenter Study EUROASPIRE IV. *Cardiologia* 2015;55(12):99–107. Russian (Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А., Поздныков Ю.М., Салбиева А.О., Лельчук И.Н., Гусарова Т.А., Гомыранова Н.В., Сказин Н.А., Елисеева Н.А., Ахмедова Э.Б., Бедейникова К.К., Ковригина М.Н. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология 2015;55(12):99–107).
- Spertus J.A., Jones P., McDonell M., Fan V., Fihn S.D. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106(1):43–49.
- Astashkin E.I., Glezer M.G. Gibel cells during ischemia / reperfusion of the heart. Current approaches to prevention and the exchange of hearts lecheniyu. *Energetichesky Issue* 4. MEDICOM Ltd. 2012; 12. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Гибель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению. Энергетический обмен сердца Вып 4 ООО МЕДИКОМ 2012;12).
- Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. Treatment of stable angina: the present state of matter. *Farmateka* 2013;18:31–38. Russian (Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса. Фарматека 2013;18:31–38).
- Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. The mechanism of action of trimetazidine metabolic cytoprotector in acute ischemia / reperfusion injury. *Cardiosomatika* 2014;2:21–30. Russian (Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически/реперфузионном повреждении. Кардиосоматика 2014;2:21–30).
- Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G., Rudomanov O.G., Putylina A.S. (On behalf of the researchers). New features trimetazidine MB in the treatment of coronary heart disease in clinical practice. Results of a multicenter randomized trial of the Russian Perspective

- (Part II). Cardiovascular therapy and prevention 2011;10(6):70–80. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. (от имени исследователей). Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(6):70–80.
17. Oganov R.G., Glezer M.G., Deev A.D. on behalf of the study participants Program for Detection of Patients With Ineffective Therapy With  $\beta$ -Adrenoblockers and Comparative Assessment of Efficacy of Addition of Trimetazidine MB or Isosorbide Dinitrate in Stable Angina. Results of a Russian Study PARALLEL. *Cardiologia* 2007;3:4–13. Russian (Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией  $\beta$ -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология* 2007;3:4–13).
  18. Vasyuk Yu.A., Shalnova S.A., Shkolnik E.L., Kulikov K.G. The PRIMA Study: Trimetazidine in the Treatment of Patients With Stable Angina Pectoris After Myocardial Infarction. Epidemiological and Clinical Phases. *Cardiologia* 2008;12:10–13. Russian (Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология* 2008;12:10–13).
  19. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Kudryakov O.N., Kulikov K.G. Effect of Therapy With Trimetazidine Modified Release on Quality of Life of Patients With Stable Effort Angina Survivors After Acute Myocardial Infarction. Results of PRIMA Study. *Cardiology* 2010;4:45–49. Russian (Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Кудряков О.Н., Куликов К.Г. Влияние терапии триметазидином МВ на качество жизни у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. *Кардиология* 2010;4:45–49.)
  20. Zhou X., Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One* 2014;9(5):e94660. doi: 10.1371/journal.pone.0094660. eCollection 2014.
  21. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology* 2015;131(1):22–29. doi: 10.1159/000375288. Epub 2015 Mar 27.
  22. Pyukhin O.V., Pyukhina M.V., Kalganova E.A., Lopatin Y.M., Temirsultanova T.H. Effect of trimetazidine on the cumulative survival rate of patients with coronary heart disease complicated with heart failure. *Heart. Russian* (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.А., Лопатин Ю.М., Темирсултанова Т.Х. Влияние триметазидина на показатель кумулятивной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Сердце* 2013;12:6(74):355–359.)
  23. National guidelines RHFA, the RCS and RSMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure* 2013;14(7):379–472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) *Сердечная недостаточность* 2013;14(7):379–472).

Поступила 15.01.16 (Received 15.01.16)

#### Список врачей, принимавших участие в программе ВЫБОР-2.

**Архангельск:** Усков В.Л. **Барнаул:** Гончаренко И.И., Прасолова Т.П. **Белгород:** Гусева В.Г., Шинкарь А.С.  
**Брянск:** Самсонова С.М. **Великий Новгород:** Вихрова И.В., Кузькина С.А. **Владимир:** Митина Л.В., Тимофеева И.В.  
**Волгоград:** Арчакова Т.М., Ковалева Н.Ю., Романова Е.А., Тивон Я.В. **Вологда:** Антонова Ю.Н., Курганова О.Б.  
**Воронеж:** Давыдова Н.Н., Ключанцева О.В., Поповская Ю.В., Харитоновна Е.И. **Евпатория:** Кузьмина Т.Н.  
**Екатеринбург:** Бузмакова К.В., Капленко Л.И., Поспелова Н.В., Степанова А.Ю. **Иваново:** Колбашева Н.А. **Иркутск:** Краснова Г.М., Пальвинская А.Ю., Толокнова В.А. **Казань:** Бикмуллина Р.Ф., Гайнуллина А.А., Кедрина Е.В., Михайлова С.А., Набиуллина Т.А., Низамова А.Ф. **Калуга:** Ускова А.А., Юшкова А.Е. **Кемерово:** Андреева О.В., Федотова Г.В. **Киров:** Бессергеева О.Л., Гаврилюк Д.Д., Ехало Н.В., Злобина М.В. **Краснодар:** Жемарцева Е.Ю., Маркушина И.А., Павловец В.П., Соболенько А.А. **Красноярск:** Апанович И.Е., Киреева Н.В., Максимова И.В. **Курск:** Буц Т.В., Павлова И.А. **Липецк:** Бачурина С.Н., Орляченко С.В. **Ленинградская обл. г. Сертолово:** Зайцева Т.В. **Ленинградская обл. г. Ломоносов:** Безногова В.Ф. **Ленинградская обл. г. Юг:** Лицис Н.Н., Новоженина А.Ю. **Москва:** Абрамян Л.Л., Адамян М.М., Аскерко С.Н., Болмосов А.Н., Васильева И.Н., Володова С.И., Гришко П.В., Жеребецкая Е.С., Земляная Н.С., Клышников Л.Н., Конончик Е.И., Кузнецова Н.А., Кузьминова И.А., Мармурова И.В., Михайлова Р.Ю., Мордовина И.П., Назаркина О.В., Перепечко А.П., Пивоварова Н.Г., Потапова Т.П., Прокофьев Д.А., Пронюшкина Н.Е., Савельева Е.В., Семовских Н.А., Тимоненкова Л.Д., Фомин В.В., Фурман О.А., Цуциева Р.М., Чибрикина М.В., Шошина И.Н., Яценко Е.П. **Московская область:** Бочарова Т.И., Демьяненко О.Л., Жукова Л.Б., Мельников А.Ю., Меркульева И.А., Тясина Е.И., Пахолкова Н.С., Рогозина С.В., Чугунова И.В. **Мурманск:** Бражник М.Л., Гусева Ю.В. **Набережные Челны:** Анисимова А.Н., Кузеина С.С., Кулахметова Р.Г., Петрова И.С. **Нижний Новгород:** Игнатъева И.А., Морозова Т.А., Рыбникова Н.В., Гриценко И.И. **Новокузнецк:** Кондрацкая О.В., Шишкин А.В. **Новосибирск:** Гоглева Н.Н., Кулипанова В.М., Митрофанова С.В., Парада Е.В., Свистунова С.Ю., Сергеева Т.М. **Омск:** Крюкова В.В., Супрун Т.Н., Федорова Е.М., Шнор О.Ф. **Орел:** Митрошина Т.Н., Шеметова Т.С. **Оренбург:** Валькевич Л.П., Варникова С. Н. **Пенза:** Иванова Е.А. **Пермь:** Шлыкова О.Н. **Пятигорск:** Гурьянова И.Р., Желтова В.Л. **Ростов-на-Дону:** Булыгина Е.Д., Горская Е.В., Косенко Л.В., Мусаева Ф.К., Федорченко М.Ю., Хариш В.И. **Рязанская область:** Кондрацкая О.В., Шишкин А.В. **Рязань:** Яценя Ю.А. **Самара:** Голубев М.Н., Копаев Д.Е., Милюдина Л.А., Полищук Л.В., Шилинцев О.А., Крылова Л.М. **Санкт-Петербург:** Василий М.В., Зотов Д.Д., Алишевич Н.Б., Качмазова Л.И., Контрикова С.Г., Мамощко Т.А., Основин С.А., Тимошенко (Шмальц) И.О., Кашина А.Н., Кирьянова О.Г. **Саратов:** Котова Л.Е., Кувшинова Л.Е., Ульянова И.М., Шевело О.Ф. **Симферополь:** Киреева И.Б., Корохова Л.В. **Смоленск:** Лисунова Т.И., Медведева Е.В. **Ставрополь:** Матвиенко Т.Э., Шовгарян С.Л. **Старый Оскол:** Небольсина Е.А. **Сыктывкар:** Микушева М.А., Мишарин Н.Н. **Тверская область:** Куталия Т.О. **Тольятти:** Чернова В.Н., Янина Ю.А. **Томск:** Пермьякова О.В., Скурихина Н.Н. **Тула:** Голдинова Л.М., Приходько Т.Н. **Тюмень:** Мышьякова А.Г. **Уфа:** Ахмерова Э.З., Зайцева К.В., Озерчук А.А., Полякова И.М., Родионова М.В., Сафиуллина И.Д. **Чебоксары:** Арсентьева И.Н., Волкова О.О. **Челябинск:** Кондрина И.Н., Харлова Т.Э. **Ялта:** Григорьева Т.Л. **Ярославль:** Куртмулаева К.В., Рогозина О.М.

## Сравнительное клинко-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.12-17>

¹Е.И. ТАРЛОВСКАЯ, ²Т.И. ЧУДИНОВСКИХ

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Нижний Новгород; ²ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Киров

Контактная информация: Тарловская Е.И. E-mail: [etarlovskaya@mail.ru](mailto:etarlovskaya@mail.ru)

**Цель.** Провести сравнительный клинко-экономический анализ оригинального препарата бисопролола и его генерика. **Материалы и методы.** В исследование включен 61 пациент после острого коронарного синдрома – ОКС (34 мужчины, 27 женщин, возраст от 46 до 78 лет). Пациенты методом конвертов распределены в группы А (получали оригинальный бисопролол) и С (получали генерический препарат). Длительность наблюдения 6 недель. Изучали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение затраты/эффективность. **Результаты.** Оба препарата проявили достоверный пульс-урежающий эффект. В результате лечения в обеих группах отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы (MET – метаболический эквивалент) продолжительности нагрузки, и уменьшение времени восстановительного периода. Средняя доза β-адреноблокатора в группе А была меньшей, чем в С ( $6,63 \pm 3,0$  и  $9,05 \pm 1,82$  мг соответственно;  $p < 0,05$ ). Фармакоэкономические расчеты показали, что за 6 недель терапии для достижения целевой ЧСС в группе А потрачено 663,75 руб., в группе С — 816,96 руб; на уменьшение ЧСС на 1 удар в мин у одного больного потрачено в группе А 48,46, в группе С — 59,06 руб. Стоимость увеличения объема выполненной работы (MET) на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С — 19,3 руб, стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% была в группе А 28,38 руб., в группе С — 30,25 руб., а уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А 26,57 руб., в группе С — 39,31 руб. **Заключение.** Оба препарата (оригинальный бисопролол и генерик) достоверно уредили ЧСС и увеличили адаптацию пациентов к физической нагрузке. Однако по сравнению с генерическим препаратом оригинальный оказался экономически более выгодным при 6-недельном лечении пациентов после ОКС.

**Ключевые слова:** β-адреноблокаторы, генерик, фармакоэкономика, пульс урежающая терапия.

## Comparative Prospective Clinical Economic Study of Original and Generic Bisoprolol in Patients With Coronary Heart Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.12-17>

¹Е.И. ТАРЛОВСКАЯ, ²Т.И. ЧУДИНОВСКИХ

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia; ²Kirov State Medical Academy Kirov, Russia

Contact information: Tarlovskaya E.I. E-mail: [etarlovskaya@mail.ru](mailto:etarlovskaya@mail.ru)

**Purpose:** to conduct comparative clinical and economical analysis of original and generic preparations of bisoprolol. **Materials and methods.** The study included 61 patients after acute coronary syndrome (ACS) (34 men, 27 women, age 46–78 years). Patients were distributed (envelope method) to 2 groups. Patients of group A received original bisoprolol, of group C — generic drug. Duration of observation was 6 weeks. Parameters analyzed were dynamics of heart rate (HR), data of treadmill exercise test, and values of calculated cost/effectiveness ratio. **Results.** In both groups we observed significant slowing of HR. Data of treadmill test showed similar increases of volume of work (in METs), duration of exercise, and reduction of recovery time. Average dose of a β-blocker in group A was significantly lower than in group C ( $6.63 \pm 3.0$  vs  $9.05 \pm 1.82$  mg,  $p < 0.05$ ). According to pharmacoeconomic calculations cost of achievement of target HR 663.75 and 816.96 rubles in groups A and C, respectively. C the HR Calculated costs were as follows: HR reduction 1 bpm/patient — 48.46 and 59.06, increase of amount of work done by 1% — 12.93 and 19.3, increase of total exercise time by 1% — 28.38 and 30.25, reduction of recovery time by 1% — 26.57 and 39.31 rubles in groups A and C, respectively. **Conclusion.** Both preparations of bisoprolol significantly slowed HR and increased adaptation to physical effort. However, compared with generic version original product was more economically profitable for the treatment of post ACS patients.

**Key words:** β-adrenoblockers; generic; pharmacoeconomocs; pulse slowing therapy.

Несмотря на значительные достижения в области кардиологии и появление новых лекарственных препаратов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться главной причиной смерти [1]. β-Адреноблокаторы в настоящее время являются одними из главных препаратов для лечения больных многими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В клинической практике они используются с 60-х гг.

прошлого столетия. Значение этих препаратов в лечении кардиологических больных настолько велико, что ученым, принимавшим участие в их создании, была вручена Нобелевская премия в 1988 г. [2]. Способность β-адреноблокаторов уменьшать частоту осложнений и улучшать прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью доказана во многих крупных исследованиях (исследования CIBIS-III, MERIT-HF, SENIORS и др.) [3–5].

Критерием эффективности β-адреноблокаторов служат снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение толерантности к физической нагрузке. β-Адреноблокаторы

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 12–17



уменьшают ЧСС и артериальное давление (АД) в период покоя и во время нагрузки, задерживают или предотвращают развитие болей и ишемических изменений электрокардиограммы (ЭКГ) [6].

Одним из селективных  $\beta$ -адреноблокаторов является бисопролол. Селективность бисопролола определяет редкое развитие побочных эффектов и хорошая переносимость. Оригинальным препаратом бисопролола является конкор («Мерк КГаА», Германия). Замена оригинального препарата генериком встречается довольно часто в нашей стране и за рубежом для снижения стоимости лечения. В России имеется более 10 генериков бисопролола [7]. Фармакоэкономические исследования необходимы для оптимизации лекарственной терапии. В России проведен ряд работ по клинико-экономической эффективности генериков бисопролола, но число их невелико [8].

Цель исследования: провести сравнительный клинико-экономический анализ оригинального препарата бисопролола и его генерика.

### Материал и методы

Для сравнения клинико-экономической эффективности проведено проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование. Протокол и дизайн исследования были утверждены на заседании этического комитета при Кировской ГМА. В исследование был включен 61 пациент — 34 мужчины и 27 женщин в возрасте от 46 до 78 лет. Средний возраст составил  $61,9 \pm 7,8$  года.

Критерии включения: перенесенный острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с переходом в стабильную стенокардию (нестабильная стенокардия со стабилизацией во I—II функциональный класс — ФК и острый инфаркт миокарда без зубца Q) с фракцией выброса более 50%, отсутствие достижения целевой ЧСС 55—60 уд/мин в покое, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I—IIА стадии, I—III ФК; возраст старше 18 лет, исходная артериальная гипертензия (АГ) I-й и 2-й степени.

ФК стенокардии устанавливали согласно классификации степени тяжести стенокардии, предложенной Канадским сердечно-сосудистым обществом [9]. Стадия ХСН определяли на основании Классификации ХСН, ФК ХСН — согласно классификации сердечной недостаточности [10]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии отказа от включения в исследование: ЧСС менее 60 уд/мин; инфаркт миокарда с Q в анамнезе; атриовентрикулярная блокада высокой степени, синдром слабости синусового узла; выраженная синоатриальная блокада; АГ 3-й степени; стенокардия III—IV ФК; инсульт в течение 6 мес до включения в исследование; ХСН IV ФК; бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит; тяжелые нарушения функции печени (активность аланинаминотрансферазы и/или аспаратаминотрансферазы, превышающая верхнюю границу нормы более чем в 3 раза), печеночная энцефалопатия; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность, лактация; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; наличие в анамнезе непереносимости реко-

мендуемых препаратов; концентрация креатинина в крови  $>220$  мкмоль/л; неконтролируемый сахарный диабет 2-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; гемодинамически значимые пороки; наличие искусственного водителя ритма.

В течение 2 недель в стационаре проводили титрацию дозы по уровню ЧСС, АД, переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности принимали урежение ЧСС до 60 уд/мин и менее, число пациентов с достигнутым целевым значением офисной ЧСС, увеличение толерантности к физической нагрузке. В отсутствие достижения целевой ЧСС и возможности увеличить дозу  $\beta$ -адреноблокаторов к терапии добавляли ивабрадин. Дозу  $\beta$ -адреноблокаторов подбирали индивидуально, ориентируясь на ЧСС, уровень АД, переносимость и эффективность терапии.

АД измеряли по методу Короткова. ЭКГ снимали на электрокардиографе Fukuda FX-7302 6-канальном в 12 общепринятых отведениях. Нагрузочный ЭКГ-тест проводили на тредмиле. Использовали модифицированный протокол Брюса. Критериями остановки теста служили достижение субмаксимальной ЧСС, ангинозный приступ без ишемических изменений ЭКГ, ишемическое смещение сегмента ST (депрессия или подъем на 1 мм) без ангинозной боли; угрожающие жизни нарушения ритма; усталость или одышка пациента, препятствующая продолжению пробы; отказ пациента от продолжения пробы; падение систолического АД (САД) на 10—20 мм рт.ст. при увеличении мощности следующей ступени нагрузки; повышение САД более 220 мм рт.ст., если диастолическое АД (ДАД) достигает 110 мм рт.ст.; симптомы нарушения функции центральной нервной системы (нарушение координации движений, головокружение, бледность, тошнота); признаки недостаточной периферической перфузии (интенсивные боли в икроножных мышцах); появление резкой слабости и усталости пациента. Определяли электрокардиографические параметры тредмил-теста: общая продолжительность нагрузки (с), объем выполненной работы, выраженный в метаболических эквивалентах (МЕТ), степень депрессии сегмента ST (мм), продолжительность депрессии сегмента ST (с), продолжительность восстановительного периода (с), наличие нарушений ритма (экстрасистолия либо пароксизм фибрилляции предсердий) во время нагрузки или восстановительного периода. В работе оценивали следующие гемодинамические параметры тредмил-теста: максимальную ЧСС, максимальное САД и ДАД.

Пациенты методом конвертов были рандомизированы в группу А или С. Исходно пациентам группы А назначали оригинальный бисопролол (конкор, «Мерк КГаА», Германия), пациентам группы С — генерический препарат (коронал, «ЗЕНТИВА а.с.», Словацкая Республика). Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям.

Для фармакоэкономического анализа оценивали соотношение затрат и эффективности по формуле:  $CER = DC / Ef$ , где CER — затраты, приходящиеся на единицу эффективности; DC — прямые затраты; Ef — эффективность лечения [11]. Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения  $M \pm \sigma$ . Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали



критерий Стьюдента, до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. При отличии распределения показателей от нормального применялись непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню  $p < 0,05$ . Для проверки на нормальность распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

## Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатель	Группа А (n=30)	Группа С (n=31)
Возраст, годы	61,2±7,5	62,48±8,05
Пол м/ж	17/13	17/14
АГ 1–2-й степени	4/26	8/23
ФВ по Симпсону, %	62,2±4,0	61,09±3,16
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4±5,0	30,11±4,59
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	69,84±6,26
САД, мм рт.ст.	128,2±10,4	126,87±12,47
ДАД, мм рт.ст.	79,7±6,3	80,32±6,57

*Примечание.* Для всех сравнений показателей между группами  $p > 0,05$ . Здесь и в табл. 2: ФВ — фракция выброса; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

К концу наблюдения из исследования выбыли 2 (3,3%) пациента по причине невозможности соблюдения протокола исследования. Эффективность оценивали в отношении пациентов, завершивших исследование. Коррекцию терапии осуществляли на 3-й и 14-й дни. Целевой ЧСС считали 60 уд/мин и менее.

В результате исследования установлено, что оба препарата оказывают статистически значимый пульс-урежающий эффект ( $p < 0,05$ ; табл. 2). Однако средняя доза биспролола в группе А статистически значимо меньше и составила 6,63±3,0 мг, в группе С — 9,05±1,82 мг ( $p < 0,05$ ). В группе А монотерапию β-адреноблокаторами получали 26 (86,7%) человек, а в группе С — 22 (75,9%). Дополнительно назначить ивабрадин в группе А потребовалось 4 (13,3%) пациентам, а в группе С — 7 (24,1%;  $p > 0,05$ ). Средняя доза ивабрадина в группе А составила 5,0±0 мг, в группе С — 4,6±0,9 мг.

**Таблица 2. Динамика ЧСС на фоне терапии оригинальным (группа А) и генерическим биспрололом (группа С)**

Показатель	Группа А (n=30)		Группа С (n=29)	
	исходно (n=30)	через 6 нед (n=30)	исходно (n=29)	через 6 нед (n=29)
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	58,1±3,8*	70,21±6,24	59,24±3,03*
ΔЧСС, уд/мин		11,87±6,20		10,97±6,71
ΔЧСС, %		16,55±7,55		15,05±8,03

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  для различий с исходным показателем.

В фармакоэкономическом анализе для определения затрат была учтена только стоимость препаратов, так как в обеих группах проводились одинаковые лечебно-диагностические

мероприятия. Для расчета средней стоимости используемых лекарственных средств анализировали цены 5 аптечных сетей Кирова по состоянию на 07.09.2015. Для каждого препарата был произведен расчет суточной дозы (табл. 3).

**Таблица 3. Стоимость суточных доз препаратов, урежающих пульс**

Препарат	Стоимость суточной дозы, руб.
Конкор 2,5 мг	3,73
Конкор 5 мг	7,46
Конкор 7,5 мг	11,19
Конкор 10 мг	11,08
Коронал 5 мг	4,15
Коронал 7,5 мг	6,26
Коронал 10 мг	7,76
Кораксан 5 мг	20,01
Кораксан 10 мг	40,02
Кораксан 15 мг	41,15

Первоначально для анализа затраты/эффективность в качестве критерия эффективности принимали достижение целевой ЧСС. Для этого провели расчет средней стоимости терапии за 6 нед. Так, общая стоимость пульс-урежающей терапии за 6 нед терапии составила в группе А 17 257,53 руб., в группе С — 18 790,18 руб. Число больных, которые достигли целевой ЧСС за 6 нед терапии, в группе А составило 26 (86,7%), в группе С — 23 (79,3%).

При проведении расчетов оказалось, что наиболее затратным является использование генерического биспролола (коронал) по сравнению с оригинальным (конкор). Далее представлены расчеты отношения затраты/эффективность (cost/efficacy ratio — CER). CER А=17 257,53/26=663,75 руб.; CER С=18 790,18/23=816,96 руб.

Далее для анализа экономической эффективности пульс-урежающей терапии в качестве критерия эффективности принимали величину снижения ЧСС (ΔЧСС). За 6 нед терапии в группе А ЧСС уменьшилась с 70,0±5,6 до 58,1±3,8 уд/мин ( $p < 0,05$ ), в группе С — с 70,21±6,24 до 59,24±3,03 уд/мин ( $p < 0,05$ ). Средняя стоимость 6-недельного лечения на 1 человека в группе А составила 575,25 руб., в группе С — 647,94 руб. Далее представлены расчеты отношения затраты/эффективность.

CER А=575,25/11,87=48,46 руб.; CER С=647,94/10,97= 59,06 руб. (рис. 1).

Таким образом, примененные оба варианта фармакоэкономического анализа затраты/эффективность по степени урежения ЧСС и по числу больных с положительным клиническим эффектом выявили, что оригинальный препарат оказался экономически более выгодным, чем генерик.

Для оценки прогноза, объема двигательной активности и адекватности медикаментозного лечения всем пациентам проводили нагрузочный тредмил-тест исходно и через 6 нед лечения (табл. 4).

В результате лечения у пациентов обеих групп отмечалось достоверное увеличение объема выполненной работы ( $p < 0,05$ ). Кроме того, статистически значимо увеличивалась продолжительность нагрузки, поскольку пациенты выполняли больший объем работы ( $p < 0,05$ ). В обеих группах зарегистрировано уменьшение времени восстановительного периода ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4. Показатели толерантности к физической нагрузке по результатам тредмил-теста у больных группы А и группы С до и после лечения**

Показатель	Группа А (n=30)		Группа С (n=29)	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 6 нед
Общая продолжительность нагрузки, с	606,27±152,79	685,27±79,30*	587,83±158,30	669,21±73,60*
Δ %		21,30±36,53		25,54±49,71
Продолжительность восстановительного периода, с	265,40±57,69	200,07±48,41*#	269,55±55±36,07	221,45±30,73*
Объем выполненной работы, МЕТ	5,42±1,89	6,72±0,86*	5,44±1,67	6,63±0,96*
Исходная ЧСС, уд/мин	72,50±4,80	60,53±5,99*	70,66±4,99	61,59±5,36*
Максимальная ЧСС, уд/мин	105,67±11,21	96,87±8,75*#	104,10±8,79	101,41±7,28
Исходное САД, мм рт.ст.	123,10±8,41	117,43±6,52*	121,62±6,71	119,14±5,39
Исходное ДАД, мм рт.ст.	80,30±4,73	77,53±4,49*	78,79±4,15	78,48±3,76
Максимально достигнутое САД, мм рт.ст.	156,33±18,89	146,93±11,58*#	160,48±13,76	153,76±9,11*
Максимально достигнутое ДАД, мм рт.ст.	89,97±8,13	87,07±4,56	91,55±6,46	89,14±5,01
Число пациентов с депрессией сегмента ST	8 (26,7%)	2 (6,7%)	7 (24,1%)	4 (13,8%)

Примечание.  $p < 0,05$  для различий \* — с исходным показателем (); # — с группой С.

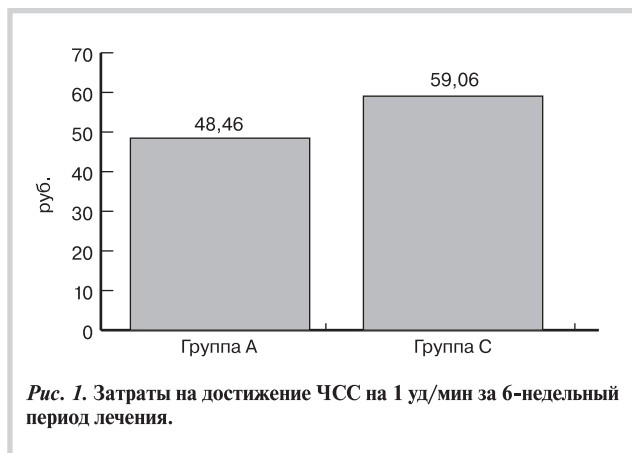


Рис. 1. Затраты на достижение ЧСС на 1 уд/мин за 6-недельный период лечения.

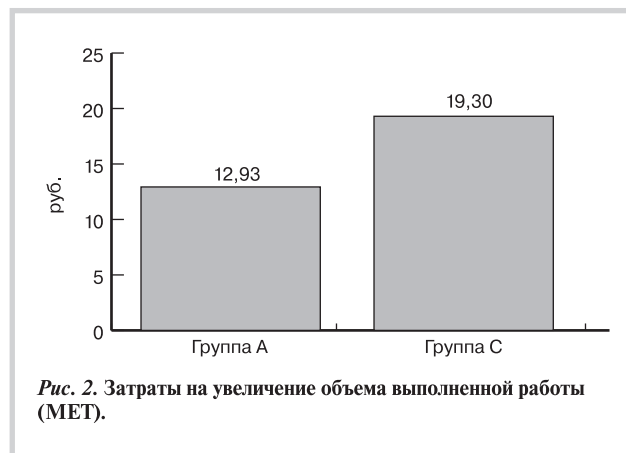


Рис. 2. Затраты на увеличение объема выполненной работы (МЕТ).

**Таблица 5. Клинико-экономическая эффективность препаратов, оцененная по динамике толерантности к физической нагрузке**

Показатель	Группа А (n=30)			Группа С (n=29)		
	затраты на 6 нед	Δ%	CER	затраты на 6 нед	Δ%	CER
Общая продолжительность нагрузки, Δ%	575,25	23,39	28,38	647,94	21,42	30,25
Продолжительность восстановительного периода, Δ%	575,25	21,65	26,57	647,94	16,44	39,41

Примечание. CER — отношение затраты/эффективность.

Также достоверно уменьшились максимальное САД и максимальная ЧСС в обеих группах по сравнению с исходными величинами, однако в группе оригинального препарата по сравнению с группой генерика максимальное САД и максимальная ЧСС при нагрузке были значительно меньше.

Одним из важных показателей в определении прогноза у пациента является объем выполненной работы (МЕТ). Именно объем выполненной работы отражает способность пациента переносить физическую нагрузку. По результатам исследования отмечается достоверное увеличение объема выполненной работы в обеих группах.

Для экономической оценки полученных данных мы рассчитали отношения затраты/эффективность для объема выполненной работы. Лучшее отношение затраты/эффективность в случае, когда мерой эффективности выступает увеличение объема выполненной работы, отмечено в группе А (рис. 2). Так, чтобы увеличить объем выполненной рабо-

ты на 1%, в группе оригинального препарат необходимо затратить меньше средств, чем в группе генерика (12,93 руб. против 19,3 руб.).

Для дополнительной оценки экономической эффективности препаратов, несвязанных с ЧСС эффектами было рассчитано отношение затраты/эффективность для степени изменения общей продолжительности нагрузки и восстановительного периода, полученные по результатам нагрузочного тредмил-теста (табл. 5).

Согласно результатам, представленным в табл. 5, лучшее отношение затраты/эффективность как для общей продолжительности нагрузки, так и восстановительного периода, достигнуто в группе оригинального бисопролола. Так, для увеличения продолжительности нагрузки на 1% потребовалось затратить 28,38 руб., а для уменьшения восстановительного периода на 1% — 25,65 руб., что в 1,5 раза меньше, чем в группе, получавшей генерик.

## Обсуждение

По результатам проведенного исследования оригинальный бисопролол (конкор) продемонстрировал более значимую клиническую и экономическую эффективность по сравнению с генериком коронал.

Согласно клиническим рекомендациям, у пациентов с ИБС стратегия терапии направлена на урежение ЧСС [9]. Очень длительное время не проводилось никаких крупных исследований по оценке влияния на прогноз у больных пульс-урежающих препаратов.

Скорее всего, именно недостаточная информированность служит причиной недооценки важности пульс-урежающих препаратов у пациентов с ИБС. Так, американскими и европейскими учеными была проанализирована база данных пациентов, участвовавших в исследовании INVEST. Его результаты показывали, что у пациентов с ИБС и АГ повышение ЧСС существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Стоит отметить, что повышение риска наблюдается уже при ЧСС более 75 уд/мин, которая, как известно, по действующим критериям не квалифицируется как тахикардия [12].

Более низкая стоимость генериков обусловлена отсутствием затрат на изобретение препарата и проведение клинических исследований. Нередко компоненты генерических препаратов изготавливаются из сырья не очень высокого качества, что может повлиять на эффективность препарата и приводит к тому, что пациенты, используя генерик, не всегда

получают желаемые результаты. Они вынуждены вновь обращаться к врачу, затрачивая средства бюджета, а врачи тем временем вынуждены назначать новые схемы лечения с использованием других препаратов.

Фармакоэкономический анализ позволяет сопоставить клинические результаты с затратами и выбрать более рациональные способы распределения средств, что является необходимым в условиях современной экономики.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что как оригинальный бисопролол, так и его генерик достоверно урежают ЧСС. Однако лучшие отношение затраты/эффективность продемонстрировал оригинальный препарат. Таким образом, несмотря на более высокую стоимость, оригинальный препарат является более экономичным для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

## Заключение

По результатам данного исследования, оригинальный препарат и изучаемый генерик оказывают достоверный пульс-урежающий эффект. Оба препарата достоверно увеличивают адаптацию пациентов к физической нагрузке.

По данным фармакоэкономического исследования, оригинальный препарат экономически выгоднее по сравнению с генерическим как в отношении достижения целевой частоты сердечных сокращений, так и увеличения толерантности к физической нагрузке.

### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Нижний Новгород**

Тарловская Е.И. - д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней.

**ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Киров**

Чудиновских Т.И. - аспирант кафедры госпитальной терапии.

E-mail: etarlovskaya@mail.ru

### Information about the author:

**Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia**

Tarlovskaya E.I. - MD, professor.

E-mail: etarlovskaya@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chazov E. I., Kukharchuk V.V. Boytsov S.A. Guidelines for atherosclerosis and coronary heart disease. Moscow: Media Medica 2007;736 p. Russian (Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Москва: Медиа Медика 2007;736 с).
2. Houston M.C., Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. Am. Heart. J. 1988;116(2): 515–523.
3. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353(9169):2001–2007.
4. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. on behalf of the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26(3):215–225.
5. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. on behalf of the CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005; 112(16):2426–2435.
6. Chernyavskaya T.K., Boravkov I.N. Optimization Of Beta-blockers Selection For The Treatment Of Patients With Arterial Hypertension After Acute Myocardial Infarction During Active Physical Rehabilitation Using Paired Exercise Tolerance Tests. Pharmateca 2010;13:81–86. Russian (Чернявская Т.К., Боравков И.Н. Оптимизация выбора бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острый инфаркт миокарда во время активной курсовой физической реабилитации при помощи парных тестов с физической нагрузкой. Фарматека 2010;13:81–86).

7. Directory Vidal. Pharmaceuticals in Russia: handbook. Moscow: AstraFarmServis 2013;1640 p. Russian (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. Москва: АстраФармСервис 2013; 1640 с).
8. Grigoreva N. Yu., Belousov D. Yu., Afanaseva E. V., Efremova E. A. Cost effectiveness analysis in the use of drugs of bisoprolol in patients with stable angina. Consilium medicum 2013;5:78–82. Russian (Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией. Consilium medicum 2013; 5:78–82).
9. European Society of Cardiology guidelines on the management of Stable coronary artery disease 2013. Russ J. Cardiol 2014;111(7):7–79. Russian (Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013. Российский кардиологический журнал 2014;111(7):7–79).
10. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (forth revision). Russian Heart Failure Journal 2013;14(7):379–472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Журнал Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472).
11. Vorobyev P.A., ed. Clinical and economic analysis. Moscow: Nyudiamed; 2008. In Russian (Воробьев П.А., ред. Клинико-экономический анализ. Москва: Ньюдиамед; 2008).
12. Rainer Kolloch, Udo F. Legler, Annette Champion, on behalf of the INVEST Investigators. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST)/ European Heart Journal. 2008;29(10):1327–1334.

Поступила 12.01.16 (Received 12.01.16)

Начало. Окончание на стр. 67

Департамент здравоохранения города Москвы Национальное медицинское общество профилактической кардиологии

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2016**  
**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**  
 15–16 июня 2016 года, город Москва

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции с международным участием «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2016», которая проводится Национальным медицинским обществом профилактической кардиологии при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы. Мероприятие состоится 15–16 июня 2016 года в городе Москве по адресу: ВДНХ, Павильон No 75 (метро ВДНХ, 5 мин пешком).

**Основные научно-практические направления конференции**

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к лечению
- Ожирение и метаболический синдром: терапевтические подходы
- Сахарный диабет: профилактика осложнений
- Вторичная профилактика ИБС
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Совершенствование деятельности центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии

Научная программа Конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и стендовые доклады. Конференция будет проходить одновременно в нескольких залах.

В рамках Конференции проводится Конкурс молодых ученых, победители которого премируются ценными призами.

Полная научная программа Конференции будет размещена на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru), [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru) и [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) в начале мая 2016 года.

Информация о мероприятии размещена на сайтах [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru), [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru), [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru), на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

**Формы участия в Конференции**

Доклады:

- Приглашенный докладчик
- Устное сообщение. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения – 15–20 минут. Демонстрационный материал необходимо готовить в формате PowerPoint.
- Стендовое сообщение. Подача тезисов обязательна.

**Правила оформления стендовых сообщений (постеров)**

Размер постера: 90 см по горизонтали и 110–150 см по вертикали, включая название.

Разделы постера: название, список авторов (фамилия докладчика подчеркивается), учреждение; краткое введение и цель исследования; материал и методы исследования; результаты (возможно с иллюстрациями: рисунками, графиками, таблицами); выводы. Название, список авторов и резюме исследования должны быть представлены на 2 языках – русском и английском. В рамках постерных сессий экспертной комиссией будут отобраны лучшие постерные доклады, авторы которых будут премированы.

**ТЕЗИСЫ**

*Правила оформления*

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru)

## Розувастатин при коронарном шунтировании: только ли вторичная профилактика?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.18-23>

А.В. ПАНОВ, М.А. ГОРДЕЕВ, Л.Б. МИТРОФАНОВА, Э.В. КУЛЕШОВА, М.И. БУТХАШВИЛИ, И.Т. АБЕСАДЗЕ, М.З. АЛУГИШВИЛИ, Н.А. ЛОХОВИНИНА, К.В. КОРЖЕНЕВСКАЯ

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Контактная информация: Алугишвили М.З. E-mail: [Marianna-alugishvili@yandex.ru](mailto:Marianna-alugishvili@yandex.ru)

Увеличение количества операций коронарного шунтирования сопряжено с необходимостью активного внедрения методов, улучшающих ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств. В последние годы проведен ряд исследований, позволяющих рассматривать высокодозную терапию статинами для улучшения исходов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В статье представлены результаты применения розувастатина у больных ИБС непосредственно перед хирургическим вмешательством. Установлено, что розувастатин в дозе 40 мг/сут в течение 4 нед перед операцией у больных, ранее принимавших симвастатин 20 мг/сут, приводит к уменьшению десквамации эндотелия интимы, снижению числа гладких мышечных клеток в меди, а также индекса пролиферации по данным иммуногистохимического анализа в участках большой подкожной вены, выделенных для коронарного анастомоза. Предполагается, что антипролиферативные эффекты высокодозной терапии розувастатином могут положительно влиять на отдаленную жизнеспособность аутовенозных шунтов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, аутовенозный шунт, розувастатин.

## Rosuvastatin in Coronary Bypass Surgery: Whether Only Secondary Prevention?

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.18-23>

A.V. PANOV, M.L. GORDEEV, L.B. MITROFANOVA, E.V. KULESHOVA, M.I. BUTHASHVILI, I.T. ABESADZE, M.Z. ALUGISHVILI, N.L. LOHOVININA, K.V. KORZHENEVSKAYA

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russia

Contact information: Alugishvili M.Z. E-mail: [Marianna-alugishvili@yandex.ru](mailto:Marianna-alugishvili@yandex.ru)

**Background and aim.** The increasing number of coronary artery bypass grafting (CABG) is associated with a need for active introduction of methods improving immediate and long-term results of these interventions. Results of a number of studies conducted during recent years allow to consider high dose statin therapy one of such methods. In this article we present results of rosuvastatin administration to patients with ischemic heart disease (IHD) prior to surgery. **Methods.** Rosuvastatin (40 mg/day) was given for 4 weeks before CABG to patients who had previously taken simvastatin (20 mg/day). **Results.** This regimen was associated with reduction of desquamation of endothelium of the intima, reduction of the number of smooth muscle cells in the media, as well as the proliferation index according to the immunohistochemical analysis in sections of the great saphenous vein selected for the coronary anastomosis. **Conclusion.** It is assumed that the antiproliferative effects of high-dose rosuvastatin therapy may have a positive impact in relation to the viability of a remote arterio-venous grafts.

Key words: ischemic heart disease; coronary artery bypass grafting; venous graft; rosuvastatin.

Коронарное шунтирование (КШ) — основной метод инвазивного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет в значительной степени уменьшить либо вовсе ликвидировать ангинозный болевой синдром и увеличить продолжительность жизни пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла. Между тем у больных ИБС с выполненной операцией КШ сохраняется риск развития рецидива симптоматики ИБС вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных нешунтированных коронарных артерий и закрытия сформированных аортокоронарных и маммарокоронарных анастомозов.

Наиболее уязвимым материалом с позиций стенозирующих процессов являются венозные трансплантаты. Приблизительно у 10% больных, перенесших операцию КШ, происходит окклюзия венозных аортокоронарных шунтов в течение 2 мес и еще у 10% — в течение 1 года после операции [1, 2]. Через 10 лет после операции только около 45% аутовенозных шунтов остаются проходимыми [3]. Причины рецидива стенокардии после КШ можно

разделить на две большие группы: хирург-ассоциированные и пациент-ассоциированные. Первую группу подразделяют на две категории: технические ошибки (некорректное выделение шунта-графта, формирование анастомоза с возникновением гемодинамически значимого стеноза, избыточная или недостаточная длина шунта, перегиб шунта) и тактические ошибки — неполная или неадекватная реваскуляризация. Вторая группа причин включает прогрессирование атеросклероза в графтах шунтированных и интактных коронарных артерий, а также тромбоз, гиперплазию интимы и мышечной оболочки венозного шунта [4].

Если тромбоз и гиперплазия венозного шунта ответственны за ранние механизмы клинического рецидива ИБС, то спустя 1 год после операции реваскуляризации миокарда доминирующим процессом, лежащим в основе дисфункции шунтов и возвращения клинических симптомов ИБС, помимо гиперплазии становится атеросклероз [5]. Наиболее эффективными средствами, снижающими риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

К современным высокоактивным статинам уже в начальной суточной дозе (5–10 мг/сут) относится розувастатин, гипохолестеремическая активность которого возрастает с повышением

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 3: 18–23



дозы до максимальной (40 мг/сут). Клиническая эффективность розувастатина доказана в большой программе GALAXY, в рамках которой проведено 18 многоцентровых исследований препарата, разделенных на 3 большие категории: 1) изучение влияния розувастатина на липиды и маркеры воспаления: COMETS, DISCOVERY, ECLIPSE, EXPLORER, LUNAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, POLARIS, PULSAR, STELLAR; 2) изучение влияния розувастатина на атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий: ASTEROID, METEOR, ORION; 3) изучение влияния розувастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистую и общую смертность: AURORA, CORONA, JUPITER [6]. В этих исследованиях установлено положительное влияние розувастатина на всех этапах развития атеросклеротического процесса.

В настоящее время необходимость назначения статинов перед КШ пациентам разделяется не всеми исследователями. Противники такого подхода считают нецелесообразным назначение статинов в периоперационном периоде с позиции безопасности. Вместе с тем в серии ранее проведенных исследований не выявлено увеличения частоты гепатотоксических и миопатических побочных эффектов статинов в периоперационном периоде [7, 8]. Более того, показано благоприятное влияние коротких предоперационных курсов статинов в отношении ограничения интра- и послеоперационных осложнений при КШ [9, 10].

Цель настоящего исследования — оценка гиполипидемической эффективности розувастатина и его влияния на пролиферативные процессы в большой подкожной вене (БПВ) у пациентов с ИБС при КШ.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов со стабильной стенокардией напряжения II—IV функционального класса (ФК), направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда. В конечном результате были отобраны 62 больных. Специальным критерием отбора являлся прием симвастатина исходно при направлении на КШ в дозе 20 мг/сут. Средний возраст отобранных пациентов на момент исследования составил  $51,4 \pm 7,9$  года, всего включены 54 (87%) мужчин и 8 (13%) женщин. Продолжительность анамнеза ИБС в виде стенокардии напряжения различных ФК до включения в исследование составила в среднем  $3,8 \pm 3,4$  года. Стенокардия напряжения II ФК определена у 10 (16%) больных, III ФК у 39 (63%), у 13 (21%) больных имелась клиническая картина стенокардии IV ФК. Средняя выраженность стенокардии соответствовала  $2,96 \pm 0,2$ . Не включали в исследование больных, перенесших Q-инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, с клинически значимой артериальной гипертензией, сахарным диабетом, системными заболеваниями, нарушениями функции почек и печени, застойной сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса — ФВ <40%).

Все больные, которым планировалась ориентировочно через 4 нед хирургическая реваскуляризация миокарда, после компьютерной рандомизации были разделены на 2 равные группы: группа А — 31 больной группы контроля продолжал прием симвастатина в дозе 20 мг/сут; группа В — 31 больной основной группы, которым вместо симвастатина был назначен розувастатин (мергенил, «Gedeon Richter», Венгрия) в максимально разрешенной дозе 40 мг/сут. Кроме того, пациенты до КШ получали стандартную терапию, включающую прием дезаг-

регантов (отменялись перед КШ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (или сартанов),  $\beta$ -адреноблокаторов и/или антагонистов кальция, при необходимости нитратов. Продолжительность наблюдения за результатами лечения высокодозной терапией розувастатином составила в большинстве случаев 4 нед, в течение которых были определены 3 визита. Во время первого визита рандомизации проводили обследование, общеклиническое и биохимическое исследование крови с определением общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Через 2 нед осуществляли контроль уровня печеночных ферментов и креатинфосфокиназы. Заключительный, 3-й визит проводили непосредственно накануне КШ с контрольным полным лабораторным исследованием, повторным определением уровня липидов в крови. Последний прием розувастатина осуществляли утром в день операции, возобновляли в 1-е сутки послеоперационного периода в той же дозе и продолжали в течение всего госпитального периода с рекомендациями его дальнейшего приема на амбулаторном этапе.

Морфологические особенности БПВ изучали в образцах, полученных во время операции КШ. Для гистологического и иммуногистохимического исследования полученный интраоперационный материал фиксировали в 10% формалине, обезвоживали в спиртах восходящей плотности и заливали в парафин. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, по ван Гизону. Морфометрический анализ осуществлялся с помощью анализатора изображения Leica Score.

Схема приготовления иммуногистохимических препаратов сводилась к следующим этапам: после депарафинизации парафиновых срезов проводили блокирование активности эндогенной пероксидазы в 3% растворе перекиси водорода с последующим промыванием в дистиллированной воде. Восстановление активности антигенов достигали путем кипячения в ЭДТА-буфере (рН 9,0) в водяной бане в течение 30 мин с последующим промыванием в Трис-буфере с Tween 20. Затем следовала инкубация с первичными антителами (18 ч, при температуре 6°C), после этого — инкубация с вторичными антителами Real Rabbit/Mouse (Dako), реакция с DAB, промывание в дистиллированной воде, затем — докрашивание ядер гематоксилином, обезвоживание и заключение в среду Bio Mount. Использовали антитела к Ki-67 — наиболее изученному биомаркеру пролиферативной активности клеток. Во всех препаратах подсчитывали процент клеток с экспрессией антигена при исследовании не менее 1000 клеток, за исключением эндотелия, число клеток которого не всегда достигало заданного.

Полученные первичные данные подвергали математической обработке с использованием прикладных программ Statistica version 6,0. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Достоверность различий оценивали по критерию *t* Стьюдента для независимых выборок и для парных измерений.

## Результаты и обсуждение

Суммарно в основной исследуемой группе больных через 4 нед наблюдения переход с симвастатина 20 мг/сут на розувастатин

40 мг/сут сопровождался дополнительным снижением уровня ОХС на 20% ( $5,5 \pm 0,6$  и  $4,4 \pm 0,3$  ммоль/л соответственно), а ХС ЛНП на 29% ( $3,81$  и  $2,71$  ммоль/л соответственно; табл. 1). У 6 (20%) больных терапия привела к снижению уровня ХС ЛНП менее  $1,8$  ммоль/л, т.е. был достигнут целевой уровень согласно последним международным рекомендациям, у 15 (50%) концентрация ХС ЛНП снизилась до менее  $2,5$  ммоль/л. В целом высокодозная терапия розувастатином хорошо переносилась, не зафиксировано ни одного случая миопатии. У 1 пациента гиполипидемическая терапия с учетом подготовки к операции КШ была отменена на 2-м визите в связи с двукратным повышением уровня печеночных ферментов. В дальнейшем у данного больного отмечалась быстрая положительная динамика лабораторных показателей, и ему было выполнено КШ в запланированные сроки. Как и ожидалось, в контрольной группе пациентов, продолжающих прием симвастатина  $20$  мг/сут, динамика липидных показателей отсутствовала.

**Таблица 1. Влияние симвастатина и розувастатина на показатели липидного обмена у больных после КШ, получавших ранее симвастатин  $20$  мг/сут**

Показатель, ммоль/л	Симвастатин $20$ мг ( $n=31$ )		Розувастатин $40$ мг ( $n=30$ )	
	исходно	через 4 нед	исходно	через 4 нед
ОХС	$5,6 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,3^*$
ТГ	$1,78 \pm 0,2$	$1,88 \pm 0,2$	$1,81 \pm 0,3$	$1,71 \pm 0,2$
ХС ЛВП	$1,2 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,5$	$1,17 \pm 0,7$	$1,26 \pm 0,9$
ХС ЛНП	$3,68 \pm 0,4$	$3,72 \pm 0,3$	$3,81 \pm 0,4$	$2,71 \pm 0,2^*$

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3: \*—  $p < 0,05$ . КШ — коронарное шунтирование; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности.

Высокая гиполипидемическая активность розувастатина вполне объяснима фармакодинамическими особенностями препарата. Розувастатин — синтетический статин четвертого поколения. Это свойство препарата связано с присоединением метансульфониламидной группы к молекуле, что обуславливает улучшение взаимодействия с ГМГ-КоА-редуктазой и более мощное дополнительное ингибирующее воздействие на фермент по сравнению с другими статинами [11]. Необходимый эффект от терапии розувастатином проявляется на 1-й неделе, а через 2 нед достигает 90%. К 4-й неделе наблюдается максимальное действие розувастатина и удерживается в дальнейшем при условии постоянного применения препарата. По итогам сравнительного исследования STELLAR [12] розувастатин  $40$  мг/сут понижает концентрацию ЛНП на 55% и повышает концентрацию ЛВП на 10%, что является лучшим показателем среди статинов. Данные исследования LUNAR [13] отражают более высокую эффективность розувастатина  $40$  мг/сут по сравнению с аторвастатином  $80$  мг/сут (снижение на 46,8 и 42,7% соответственно). Уменьшение уровня ЛНП после приема розувастатина в дозе  $20$  мг было аналогичным при использовании аторвастатина в дозе  $80$  мг. Увеличение концентрации ЛВП также было в пользу розувастатина: прием  $40$  мг обеспечил рост показателя на 11,9%, тогда как  $80$  мг аторвастатина увеличивали уровень ЛВП на 5,6%. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании наблюдался не только очевидный гиполипидемический эффект препарата,

но и клинически значимое дополнительное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП у больных, которые ранее получали симвастатин в дозе  $20$  мг.

Важной характеристикой гиполипидемических препаратов являются их нелипидные, так называемые плейотропные свойства, которые, вероятно, имеют существенное значение в конечной клинической эффективности терапии, в том числе у больных после КШ. Применительно к основным патогенетическим процессам дисфункции венозных шунтов интересной представляется оценка частоты развития тромботических осложнений при использовании розувастатина в исследовании JUPITER. В данном исследовании все тромботические осложнения делили на неспровоцированные (т.е. диагностированный тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии, которые не связаны с травмой, госпитализацией, хирургической операцией или онкологическим заболеванием) и на спровоцированные (если в момент развития тромботического эпизода у больного имелись указанные состояния) [14]. Всего в исследовании зафиксировано 94 случая клинически проявляющихся тромбозов глубоких вен и эпизодов тромбоэмболии. При этом в группе пациентов, леченных розувастатином, таких эпизодов оказалось 34, тогда как в группе плацебо — 60. Степень снижения риска развития тромбоэмболических осложнений составила 43% ( $p=0,007$ ). При этом если различия в неспровоцированных эпизодах не достигли статистической значимости, то частота спровоцированных тромбоэмболических осложнений оказалась достоверно более низкой в группе больных, леченных розувастатином.

Кроме известных закономерностей атеросклеротического и тромботического процессов в шунтирующем материале большое патогенетическое значение в развитии дисфункции венозных шунтов имеет гиперплазия интимы—медии ввиду появления изменений на ранних сроках (от 1 мес до 1 года) после КШ. Пролиферация и миграция клеток интимы и гладких мышечных клеток (ГМК) являются ключевыми механизмами в атерогенезе, патогенезе окклюзии венозных шунтов после операции КШ. Исследования *in vitro* показали, что большинство статинов уменьшают пролиферацию ГМК и их миграцию [15]. Считается, что этот механизм включает регулирование процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток, экспрессии эндотелиальной NO-оксидазы. Таким образом, опосредованные через блокаду 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима-А-редуктазы печени пролиферативные процессы в сосудах и шунтах определяют потенциальную эффективность статинов в отношении ближайших и отдаленных исходов КШ за счет профилактики окклюзии преимущественно венозных шунтов.

В нашем исследовании венозные кондуиты использовались в качестве материала для шунтирования различных коронарных бассейнов у всех исследованных больных. Наиболее часто венозные шунты применялись при реваскуляризации огибающей артерии и правой коронарной артерии, в то время как для лечения поражений передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в основном использовалась внутренняя грудная артерия. Кроме поражений собственно ПМЖА, венозные трансплантаты часто использовались для шунтирования ее крупных диагональных ветвей вместе с аутоартериальными шунтами. Всего использовано 123 венозных аортокоронарных шунта: один венозный шунт у 18 (30%) больных, два венозных шунта у 25 (40%) и три венозных шунта у 18 (30%). В 95% случаев была выполнена полная

**Таблица 2. Морфологические характеристики венозных анастомозов в контрольной и основной группах**

Показатель	Контрольная группа (симвастатин 20 мг/сут; n=31)		Основная группа (розувастатин 40 мг/сут; n=30)		p
	абс.	%	абс.	%	
Гиперплазия интимы	28	90,3	29	96,7	>0,05
<b>Степень гиперплазии интимы</b>					
до 25% меди	11	39,3	13	44,8	>0,05
от 26 до 50% меди	7	25,0	6	20,7	>0,05
от 51 до 75% меди	4	14,3	5	17,2	>0,05
от 76 до 100% меди	2	7,1	2	6,9	>0,05
более 100% меди	4	14,3	3	10,4	>0,05
Наличие продольных ГМК в интимае	19	61,3	17	58,6	>0,05
Дистрофия интимы	28	90,3	29	96,7	>0,05
Десквамация эндотелия	15	48,4	5*	16,7	<0,05
<b>Число слоев ГМК в меди</b>					
до 9	13	41,9	23*	76,7	<0,05
10—19	15	48,4	6*	20,0	<0,05
более 20	3	9,7	1	3,3	>0,05
Продольные пучки ГМК в адвентиции	21	67,7	20	66,7	>0,05

*Примечание.* Здесь и в табл. 3: ГМК — гладкие мышечные клетки.

реваскуляризация, в 5% — неполная. Полной считали случаи, когда шунтировали все артерии диаметром более 1 мм и стенозом более 60%.

Результаты морфологического исследования образцов вен пациентов основной и контрольной группы представлены в табл. 2.

Признаков атеросклеротического поражения вен не было выявлено ни в одном случае. Воспалительная инфильтрация меди диагностирована в 24,5% случаев, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация адвентиции — в 27,9%. Хронический флебит выявлен у 23% пациентов, флебосклероз — у 39,3%. Морфометрическое исследование показало, что средняя толщина интимы вен составила  $0,12 \pm 0,18$  мм, меди вен —  $0,21 \pm 0,09$  мм.

Гиперплазия интимы образцов вен в контрольной группе наблюдения пациентов, получающих симвастатин 20 мг/сут, наблюдалась в 90,3% случаев, среди них циркулярная гиперплазия интимы в 46,4% случаев, очаговая гиперплазия в 53,6% случаев. При анализе выраженности гиперплазии интимы получены следующие данные: гиперплазия интимы до 25% толщины меди составила 39,3%, до 50% толщины меди — 25%, до 75% толщины меди — 14,3%, 75% и более — 21,4%. В 90,3% случаев выявлены дистрофия и десквамация эндотелия, в 80% случаев — пролиферация эндотелия *vasa vasorum*. Морфометрические показатели венозных анастомозов в группе пациентов, получающих розувастатин 40 мг/сут, не отличались от показателей больных, получающих симвастатин в контрольной группе (см. табл. 2). Вместе с тем установлены достоверные различия между группами по показателю десквамации эндотелия (48,4% случаев в контрольной группе и 16,7% в основной;  $p < 0,05$ ).

В контрольной группе у 61,3% пациентов мышечный каркас вен был усилен наличием продольных слоев ГМК в интимае, а у 67,7% — в адвентиции. Аналогичные показатели оказались в основной группе пациентов. Вместе с тем нами установлены достоверные отличия по слоистости ГМК меди у пациентов, получающих высокодозную терапию розувастатином. У большинства больных контрольной группы количество слоев ГМК венозного кондуита составило 10—19 (в среднем  $12,23 \pm 2,76$ ), в то время как в основной группе — до 9 (в среднем  $7,15 \pm 2,04$ ; см. табл. 2).

В настоящее время известно несколько ядерных и мембранных антигенов, изменение экспрессии которых связано с пролиферативной активностью клеток. Одним из наиболее изученных молекулярных биомаркеров является показатель пролиферативной активности Ki-67, антитела к антигену которого реагируют с пролиферирующими клетками, находящимися в G1, S, M, G2 стадиях клеточного цикла. Если клетка не пролиферирует, такого взаимодействия не происходит. При иммуногистохимическом анализе по показателю Ki-67 нами обнаружена относительно более низкая пролиферативная активность как клеток эндотелия ( $4,8 \pm 0,04$  и  $3,4 \pm 0,03$  соответственно), так и ГМК ( $7,48 \pm 0,06$  и  $3,98 \pm 0,02$  соответственно) в группе пациентов, получавших розувастатин (табл. 3).

**Таблица 3. Уровень экспрессии Ki-67 в эндотелиоцитах и ГМК венозных трансплантатов у пациентов в основной и контрольной группах**

Группа	Ki-67, %	
	эндотелиоциты	ГМК
Контрольная (симвастатин; n=31)	$4,8 \pm 0,04$	$7,48 \pm 0,06$
Основная (розувастатин; n=30)	$3,4 \pm 0,03^*$	$3,98 \pm 0,02^*$

Таким образом, результаты иммуногистохимического анализа подтверждают данные, полученные при гистологическом исследовании отрезков вен, взятых для КШ. Розувастатин в дозе 40 мг/сут в течение 4 нед приводит к снижению индекса пролиферации в эндотелиоцитах и ГМК анализируемого материала, что сопровождается уменьшением десквамации эндотелия интимы вен и слоистости ГМК меди. Именно пролиферативные процессы в интимае и меди венозного шунта во многом определяют его «артериализацию», развитие «болезни венозного шунта» с последующим формированием стенозов и окклюзий после КШ. Основным механизмом развития негативных процессов связан с тем, что аутовенозный графт функционирует в не свойственных ему гемодинамических условиях (высокое внутрисосудистое давление). Исходно большинство вен подвержено фиброзным изменениям. В свою очередь, интима почти всех имплантированных в артериальную систему вен подвергается утолщению в течение 4—6 нед. Клетки

эндотелия играют ключевую роль в регуляции клеточного роста. Потеря целостности эндотелия истощает функцию роста нормальной клетки, являясь причиной тромбоза, а также приводит к цитогенезу, в результате которого освобождаются макрофаги из активированных клеток эндотелия, что способствует миграции ГМК в интиму. В дальнейшем синтез и перемещение внутриклеточного матрикса приводят к прогрессированию роста ГМК и активизации фиброза интимы [16–18]. ГМК меди, подвергаясь гиперплазии, ответственны за изменения в просвете сосуда. В венозных шунтах действуют и другие механизмы развития гиперплазии интимы и ГМК, одним из них является транзиторная ишемия венозного шунта, подвергнувшегося реперфузии после КШ. Это приводит к выделению NO и аденозина, а также супероксидного радикала, действующего непосредственно на внутренние слои сосудистой стенки венозного шунта [19]. Потеря *vasa vasorum* также может быть продолжением цикла ишемии и фиброза. Другим фактором, приводящим к гиперплазии интимы и ГМК, является повышение нагрузки на венозную стенку за счет высокого артериального давления после пуска кровотока по венозным шунтам, что также может вызывать повреждение интимы и меди [16, 18].

Анализ данных литературы и результаты проведенного исследования свидетельствуют о новых возможностях гипополипидемической терапии у больных ИБС после КШ. Принятые в 2013 г. клинические рекомендации АСС/АНА по дислипидемии относят пациентов после реваскуляризации миокарда к группе высокого риска, при этом показано высокодозное применение в качестве монотерапии двух статинов — помимо традиционно применяемого аторвастатина в дозе 80 (40) мг/сут, также розувастатина в дозе 40 (20) мг/сут [20]. Выраженные гипополипидемические эффекты розувастатина 40 мг/сут в нашем исследовании, установленный антипролиферативный эффект в отношении интимы и ГМК, безопасность применения в периоперационном периоде у больных ИБС позволяют предполагать положительное влияние препарата на отдаленный прогноз у пациентов после КШ.

В 2004 г. были проанализированы фармакоэкономические аспекты применения розувастатина [21]. При моделировании результатов исследований STELLAR, MERCURY I, HeFT установлено, что розувастатин имеет более высокую клиническую эффективность в расчете на 1 мг, и его применение оптималь-

но с точки зрения эффективности затрат по сравнению с другими оригинальными статинами. Такая тенденция отмечена у всех подгрупп пациентов, но наиболее выражена у больных с высоким риском. Важной составляющей решения задачи по снижению затрат любой лекарственной терапии является возможность применения качественных генерических препаратов с фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом. С этих позиций привлекательной особенностью мергенила является значительное количество отечественных исследований, свидетельствующих о высокой терапевтической эффективности препарата в различных клинических ситуациях [22–24]. Эти исследования и результаты проведенной нами работы позволяют использовать экономические преимущества препарата при уверенности в качестве проводимой гипополипидемической терапии. В любом случае в настоящее время назрела необходимость более активного внедрения в клиническую практику стратегии применения у больных высокого риска, включая пациентов при КШ, современных гипополипидемических средств в максимально рекомендованных и переносимых дозах.

## Заключение

Розувастатин (мергенил 40 мг/сут) у больных ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, принимающих ранее симвастатин 20 мг/сут, хорошо переносится и приводит к дополнительному снижению концентрации общего холестерина на 20% и холестерина липопротеинов низкой плотности на 29%.

Высокодозная терапия розувастатином (мергенилом 40 мг/сут) в течение 4 нед приводит к уменьшению десквамации эндотелия интимы, числа слоев гладких мышечных клеток меди в участках большой подкожной вены, используемых для аортокоронарного анастомоза. Применение розувастатина приводит к снижению индекса пролиферации по экспрессии Ki-67 в эндотелиальных и гладких мышечных клетках большой подкожной вены.

*Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка методов этапной реабилитации и критериев эффективности снижения риска повторных коронарных событий у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда».*

## Сведения об авторах:

**ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург**

Гордеев М.А. – д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии.

Митрофанова Л.Б. – д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией патоморфологии.

*Научно-исследовательский отдел ишемической болезни сердца*

Панов А.В. – д.м.н., проф., зав. отделом.

Кулешова Э.В. – д.м.н., проф., гл.н.с. отдела.

Бутхашвили М.И. – м.н.с. отдела.

Абесадзе И.Т. – к.м.н., н.с. отдела

Алугишвили М.З. – к.м.н., н.с. отдела

Лоховинина Н.А. – к.м.н., ст.н.с. отдела

Корженевская К.В. – к.м.н., н.с. отдела

E-mail: Marianna-alugishvili@yandex.ru

## Information about the author:

**Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russia**

Alugishvili M.S. – PhD.

E-mail: Marianna-alugishvili@yandex.ru



## ЛИТЕРАТУРА

- ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Summary Article. *Circulation* 2004;110:227–39. <http://www.circulationaha.org>.
- Bourassa M.G., Fisher L.D., Campeau L., Gillespie M.J., McConney M., Lesperance J. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation* 1985;72(Suppl V):V-71–78.
- The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35(35):2383–2431.
- Bourassa M.G. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616–626.
- Chen L., Theroux P., Lesperance J., Shabani F., Thibault B., De Guise P. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1493–1499.
- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5(2):177–193
- Dunkelgrun M., Schouten O., Feringa H.H., Vidakovic R. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(4):418–422.
- Schouten O., Kertai M.D., Bax J.J., Feringa H.H., Vidakovic R. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005;95(5):658–660.
- Dereli Y., Ege E., Kurban S., Narin C., Sarigul A., Yeniterzi M. Pre-operative atorvastatin therapy to decrease the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *J Int Med Res* 2008;36(6):1248–1254.
- Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E. Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation* 2006;114:1455–1461.
- Rubba P., Marotta G., Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:343–352.
- Deedwania P.C., Hunninghake D.B., Bays H.E., Jones P.H., Cain V.A., Blasetto J.W., STELLAR Study Group Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:360–366.
- Pitt B., Loscalzo J., Monyak J., Miller E., Raichlen J. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012;109(9):1239–1246.
- Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2009;360:1851–1861.
- Axel D.I., Riessen R., Runge H., Viebahn R., Karsch K.R. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:619–629.
- Cox J.L., Chiasson D.A., Cotlieb A.I. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between vein and arteries. *Progr Cardiovasc Dis* 1991;34:45–68.
- Dilley R.J., Mc Geachie J.K., Tennant M. Vein to artery graft: a morphological and histochemical study of the histogenesis of intimal hyperplasia. *Austr NZ J Surg* 1992;62:297–303.
- Allaire E., Clowes A.W. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:582–591.
- Cook J.M., Cook C.D., Marlar R., Solis M.M., Fink L., Eidt J.F. Trombomodulin activity in human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1991;14:147–151.
- Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Shero S.T., Smith S.C. Jr, Watson K., Wilson P.W.F. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Rudakova A.V. Rosuvastatin: pharmacoeconomic aspects of application. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004,13(4): 29–32. Russian (Рудакова А.В. Розувастатин: фармакоэкономические аспекты применения. *Клиническая фармакология и терапия* 2004;13(4):29–32).
- Zadionchenko V.S., Shehyan G.G., Shahray N.B., Schikota A.M., Yalymov A.A. Effect of rosuvastatin on lipid metabolism, circulation and central hemodynamics in patients with acute coronary syndrome. *Consilium medicum* 2011;13:5:3–10. Russian (Задюноченок В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б., Шикота А.М., Ялымов А.А. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium medicum* 2011;13(5):3–10).
- Gilyarevskiy S.R., Orlov V.A., Kuzmina I.M. Lipid-lowering effects of intensive modes of statins in the treatment of patients with acute coronary syndrome: approaches to the choice of the drug and its dosage. *Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2012;5(4): 36–41. Russian (Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Гиполипидемические эффекты интенсивных режимов применения статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012;5(4):36–41).
- Zubareva M.Yu., Rozhkova T.A., Gornyakova N.B., Soloveva E.Yu., Susekov A.V., Kuharchuk V.V. Efficacy, safety and tolerability of rosuvastatin in patients with very high risk cerdechno-cosudistogo with primary hypercholesterolemia. (Preliminary results of the study «40×40») *Doctor* 2012;12:61–5. Russian (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией (предварительные результаты исследования «40×40»). *Врач* 2012;12: 61–65).

Поступила 03.01.16 (Received 03.01.16)



## Клиническое и прогностическое значение сывороточного липокалина (NGAL) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.24-29>

<sup>1</sup>М.В.ЗЫКОВ, <sup>1,2</sup>В.В.КАШТАЛАП, <sup>1</sup>И.С.БЫКОВА, <sup>1</sup>О.Н.ХРЯЧКОВА, <sup>1</sup>В.В.КАЛАЕВА,  
<sup>1</sup>К.С.ШАФРАНСКАЯ, <sup>1,2</sup>В.Н.КАРЕТНИКОВА, <sup>1,2</sup>О.Л.БАРБАРАШ

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Кемерово

Контактная информация: Кашталап В.В. E-mail: [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

**Цель исследования.** Изучение клинической и прогностической значимости сывороточного липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (s-NGAL), у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материал и методы.** Обследованы 85 пациентов, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМпST давностью менее 24 ч. Определение концентрации сывороточного s-NGAL (нг/мл) в 1-е и 12-е сутки после госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора. В течение 3 лет наблюдения оценивали развитие повторных ИМ и смертность. **Результаты.** Медиана концентрации s-NGAL в 1-е и 12-е сутки заболевания составила 1,33 (0,36—1,90) и 1,63 (1,25—2,61) нг/мл соответственно, что в 3,32 и 4,07 раза превышало референсные значения. Таким образом, на 12-е сутки заболевания концентрация s-NGAL увеличилась на 22,55% ( $p=0,0009$ ). Установлена ассоциация более высоких уровней сывороточного NGAL, определяемого на 12-е сутки ИМ, с наличием у больных структурных поражений почек, трехсосудистого поражения коронарных артерий и с передней локализацией ИМ. У больных с уровнем NGAL выше 2,6 нг/мл частота смертельных исходов увеличивалась с 9,52 до 31,83% (отношение шансов 4,42 при 95% доверительном интервале от 1,30 до 15,16;  $p=0,012$ ). **Вывод.** Высокие уровни сывороточного NGAL у больных ИМпST ассоциируются с тяжелым клиническим статусом. У больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, повышение уровня s-NGAL к 12-м суткам наблюдения было незначительным, тогда как у больных без вмешательства данный показатель увеличился более чем в 3 раза. Концентрация s-NGAL более 2,6 нг/мл на 12-е сутки госпитализации ассоциируется с 4-кратным увеличением смертности от всех причин в течение 3 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** NGAL, инфаркт миокарда, прогноз.

## Clinical and Prognostic Value of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.24-29>

<sup>1</sup>M.V. ZYKOV, <sup>1,2</sup>V.V. KASHTALAP, <sup>1</sup>I.S. BYKOVA., O.N. HRYACHKOVA, <sup>1</sup>V.V. KALAEVA, <sup>1</sup>K.S. SHAFRANSKAYA,  
<sup>1,2</sup>V.N. KARETNIKOVA, <sup>1,2</sup>O.L. BARBARASH

<sup>1</sup>Institute for Complex Problems of Cardiovascular Disease; <sup>2</sup>State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia

Contact information: Kashtalap V.V. E-mail: [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

**Purpose:** to study clinical and prognostic significance of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (s-NGAL) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Material and methods.** Patients with STEMI ( $n=85$ ) of less than 24 hours' duration admitted to the Kemerovo Cardiology Dispensary were included in the study. s-NGAL levels (ng/ml) were measured on day 1 and 12 of hospital stay by ELISA using commercial kit. Reinfarction rate and mortality were assessed over 3-year follow-up. **Results.** Median s-NGAL levels on day 1 and 12 were 1.33 (0.36—1.90) and 1.63 (1.25—2.61) ng/ml, that corresponded to a 3.32- and 4.07-fold increase, respectively, compared to reference values. Between days 1 and 12 s-NGAL levels increased by 22.55 % ( $p=0.0009$ ). Higher values of serum NGAL on day 12 of MI were associated with presence of renal structural lesions, three-vessel coronary artery disease and anterior MI. Patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) demonstrated only a negligible increase of s-NGAL level by day 12 while in those not subjected to PCI 3-fold increase was observed. Patients with s-NGAL levels  $>2.6$  ng/ml compared with other patients had higher mortality (9.52 vs 31.83%; odds ratio 4.42 [1.30—15.16],  $p=0.012$ ). **Conclusion.** High values of serum NGAL in STEMI patients were associated with severe clinical status. s-NGAL level above 2.6 ng/ml on day 12 of hospital stay was associated with 4-fold increase of all-cause mortality during 3-year follow-up.

**Keywords:** serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (s-NGAL); myocardial infarction; prognosis.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из основных причин смертности как в Российской Федерации [1], так и во всем мире [2], что определяет актуальность выявления и коррекции факторов, устанавливающих неблагоприятный прогноз заболевания. Доказано, что в качестве таких факторов может выступать дисфункция почек. Имеются многочисленные данные популяционных исследований о

связи дисфункции почек с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3], в том числе атеросклероза [4], систолической дисфункции левого желудочка [5] и сердечной недостаточности [6] у больных ИБС [7]. Согласно Национальным рекомендациям 2013 г. общепринятым методом оценки функции почек является определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаком альбуминурии/протеинурии. Однако известно, что значительное снижение СКФ и альбуминурия являются только на поздних стадиях поражения почек [8, 9], когда гломерулосклероз затрагивает более 30% нефронов [10].

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 24—29

Все перечисленное делает актуальным поиск новых, более ранних маркеров дисфункции почек. Особенно актуально использование ранних маркеров повреждения почек при различных острых состояниях, таких как инфаркт миокарда, поскольку СКФ и альбуминурия/протеинурия достаточно инерционны и не позволяют эффективно оценивать проходящие изменения функции почек в различные периоды заболевания [11, 12].

В последнее время в качестве раннего маркера дисфункции почек активно изучается липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin) [13]. NGAL состоит из 178 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 22 kDa [14]. Установлено, что NGAL синтезируется разнообразными клетками (гепатоцитами, адипоцитами, клетками простаты, почечных канальцев, эпителия респираторного и пищеварительного трактов, иммунной системы) при различных патологических состояниях (сепсисе, системном воспалении, острой ишемии, неопластическом процессе) [9, 15].

С учетом имеющихся данных о наличии кардиоренальных взаимодействий при развитии острых коронарных осложнений [16] представляется актуальным изучение данного маркера дисфункции почек у больных инфарктом миокарда.

Цель исследования: изучить клиническую и прогностическую значимость сывороточного NGAL (s-NGAL) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

## Материал и методы

В исследование включены 85 пациентов, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМпST давностью менее 24 ч. Средний возраст пациентов составил 62,1 (60,0–64,2) года. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

Алгоритм обследования включал сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр кардиологом, запись электрокардиограммы, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, гемоглобина, глюкозы в крови, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии в 1-е сутки заболевания.

Всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или системную тромболитическую терапию (ТЛТ). Процедуре стентирования коронарных артерий подверглись 72 (84,7%) пациента, ТЛТ — 8 (9,4%).

Расчет СКФ по креатинину на момент поступления и на 14–18-е сутки от начала госпитализации проводили по формуле СКD-EPI [17]. Клиническая характеристика изучаемой группы больных представлена в табл. 1.

Определение концентрации s-NGAL на 1-е и 12-е сутки от госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Hycult biotech. Регистрацию результатов проводили на планшетном приборе «УНИПЛАН» с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Референсные значения NGAL составили менее 0,4 нг/мл.

**Таблица 1. Факторы риска развития ССО у больных ИМпST (n=85)**

Показатель	Значение	
	абс.	%
Мужчины	59	69,4
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	66	77,6
ПИКС в анамнезе	13	15,3
Стенокардия в анамнезе	47	55,3
Застойная СН в анамнезе	43	50,6
Инсульт в анамнезе	9	10,6
Курение	49	57,6
Сахарный диабет	17	20,0
Гипертоническая болезнь	70	82,3
Класс СН по Killip ≥II	18	21,2
ФВ ЛЖ <40%	10	11,8
Передний ИМ	40	47,1

*Примечание.* ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СН — сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Здесь и в табл. 3, 4: ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМ — инфаркт миокарда.

В течение 3 лет проспективного наблюдения у пациентов, перенесших ИМ, оценивали развитие повторных ИМ и смертность. Трехлетняя смертность от всех причин оставила 15,3% (n=13), 11 случаев были кардиоваскулярными. Частота нефатального ИМ через 3 года достигала 5,88% (n=5).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica версии 10.0.1011.0. Для анализа различий частот использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный тест Фишера при малом количестве наблюдений в какой-либо из подгрупп. Для оценки риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Количественные независимые показатели сравнивали с помощью критерия U Манна—Уитни, зависимые — метода Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Медианы СКФ, рассчитанные по формуле СКD-EPI, в 1-е и на 12-е сутки значимо не различались и составили соответственно 70,02 (86,93; 56,26) и 73,81 (89,84; 56,49) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,81$ ). Среди обследованных больных 32 (37,65%) указали на наличие в анамнезе патологии почек (мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, диабетической нефропатии). При этом статистически значимых различий по СКФ у больных с заболеванием почек и без таковых выявлено не было: 70,89 (57,10; 89,72) и 69,29 (51,19; 84,53) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно ( $p=0,69$ ).

Медиана концентрации сывороточного NGAL у пациентов с ИМ в 1-е и на 12-е сутки заболевания составила 1,33 (0,36; 1,90) и 1,63 (1,25; 2,61) нг/мл, что в 3,32 и 4,07 раза соответственно превышало референсные значения. Таким образом, на 12-е сутки заболевания концентрация NGAL увеличилась на 22,55% ( $p=0,0009$ ).

В настоящем исследовании у обследованных пациентов не выявлено изменений СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI при поступлении и выписке. При этом концентрация NGAL (s-NGAL) в 1-е и на 12-е сутки у больных, как подвергшихся, так и не подвергшихся ЧКВ, статистически значимо

различалась (табл. 2). Однако медиана данного показателя у больных с ЧКВ к 12-м суткам увеличилась только в 1,17 раза, тогда как у больных без ЧКВ — в 3,36 раза (см. табл. 2). Не выявлено статистически значимых различий как по концентрации s-NGAL, так и СКФ у больных с различной тактикой лечения. По всей видимости, это обусловлено малым числом больных ( $n=13$ ), не подвергшихся эндоваскулярному вмешательству.

**Таблица 2. Динамика уровня s-NGAL и СКФ у больных ИМ в зависимости от тактики лечения**

Показатель	Пациенты без ЧКВ ( $n=13$ )	Пациенты с ЧКВ ( $n=72$ )
<b>s-NGAL, нг/мл</b>		
в 1-е сутки	0,45 (0,10; 1,36)*	1,39 (0,86; 2,05)**
на 12-е сутки	1,51 (1,31; 2,70)*	1,64 (1,25; 2,61)**
<b>СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></b>		
в 1-е сутки	57,52 (49,49; 66,55)	72,30 (56,51; 90,92)
перед выпиской	58,33 (51,52; 64,24)	75,59 (56,50; 94,15)

*Примечание.* Здесь и в табл. 3, 4 данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). \* —  $p=0,02$ ; \*\* —  $p=0,006$ . s-NGAL — сывороточный липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Нами не выявлена корреляционная связь между концентрацией NGAL и СКФ, рассчитанной по креатинину, как в 1-е сутки, так и перед выпиской из стационара. Однако установлена ассоциация более высоких уровней сывороточного NGAL, определяемого на 12-е сутки ИМ, с наличием у больных структурных поражений почек, трехсосудистого поражения коронарных артерий и с передней локализацией ИМ (табл. 3). Не выявлено достоверной связи концентрации NGAL с возрастом пациентов, полом, классом тяжести острой сердечной недостаточности по Killip и с уровнями кардиомаркеров.

**Таблица 3. Медиана s-NGAL на 12-е сутки заболевания ИМпST в зависимости от наличия или отсутствия структурных поражений почек, локализации ИМ, тяжести коронарного атеросклероза**

Фактор	Отсутствие	Наличие	$p$
Структурное поражение почек	1,48 (1,20; 2,43)	2,03 (1,56; 2,71)	0,04
Передняя локализация ИМ	1,17 (0,18; 1,50)	1,62 (1,03; 2,56)	0,01
3-сосудистое поражение коронарного русла	1,55 (1,22; 2,10)	2,52 (1,38; 2,89)	0,007

В настоящем исследовании не установлены связи уровней СКФ и s-NGAL, рассчитанных в 1-е сутки заболевания, а также СКФ, оцененной при выписке, с частотой неблагоприятных отдаленных исходов. При этом концентрация сывороточного NGAL на 12-е сутки заболевания в группе больных со смертельными исходами через 3 года наблюдения была в 1,46 раза выше, чем у выживших. У умерших больных на госпитальном этапе наблюдения регистрировалось 2,18-кратное повышение уровня s-NGAL, тогда как у выживших — 1,18-кратное (табл. 4). Условно для дальнейшего анализа нами взято пограничное значение концентрации сывороточного NGAL 2,6 нг/мл — это верхний квартиль значений

во всей выборке. У больных с уровнем NGAL выше данного порога частота смертельных исходов увеличивалась с 9,52 до 31,83% (ОШ 4,42 при 95% ДИ от 1,30 до 15,16;  $p=0,012$ ). Следует отметить, что нефатальные случаи повторного ИМ в течение 3 лет наблюдения регистрировались у больных с уровнем NGAL 2,6 нг/мл и менее.

**Таблица 4. Динамика показателей s-NGAL и СКФ у больных ИМ в зависимости от 3-летнего прогноза**

Динамика показателей	Выжившие ( $n=72$ )	Умершие ( $n=13$ )
<b>s-NGAL, нг/мл</b>		
в 1-е сутки	1,35 (0,28; 1,88)**	1,20 (1,05; 2,27)***
на 12-е сутки	1,60 (1,23; 2,47)*, **	2,62 (1,63; 2,90)*, ***
<b>СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></b>		
в 1-е сутки	71,01 (55,93; 91,61)	64,44 (57,10; 78,57)
перед выпиской	74,0 (56,50; 93,70)	60,53 (37,82; 86,94)

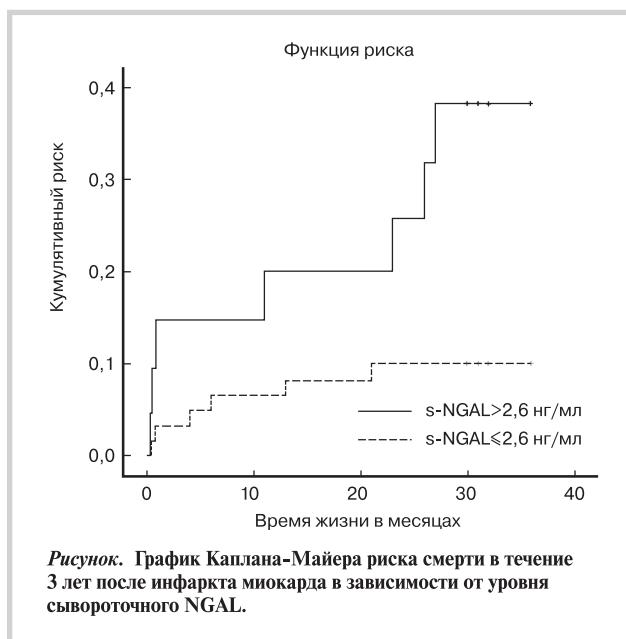
*Примечание.* \* —  $p=0,02$ ; \*\* —  $p=0,0003$ ; \*\*\* —  $p=0,04$ .

Графическая оценка риска смерти в течение 3 лет наблюдения в зависимости от уровня s-NGAL представлена на рисунке. Так, частота смертельных исходов в первые 2 года наблюдения у больных с уровнем NGAL более 2,6 нг/мл была в 2 раза выше, тогда как на 3-й год наблюдения разница возросла до 4 раз.

### Обсуждение

Необходимость использования более чувствительных и ранних маркеров дисфункции почек обсуждается достаточно давно [18]. В настоящее время предложен целый ряд таковых (цистатин С, интерлейкин-18, КІМ-1), при этом достаточно много исследований указывают на перспективность использования NGAL для оценки риска развития острого повреждения почек еще в доклинической стадии [19, 20].

Все это обусловлено рядом значительных ограничений традиционно используемого для оценки функции почек уровня креатинина крови, на основании которого рассчитывается



СКФ: 1) концентрация креатинина крови зависит от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, принимаемых лекарственных средств, водно-солевого обмена; 2) из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует; 3) при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное повышение канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек; 4) уровни сывороточного креатинина инерционны, что не позволяет своевременно оценивать изменения СКФ, в частности, при ухудшении или улучшении функций почек [21].

Известно, что NGAL является одним из компонентов острой фазы воспалительного ответа. Его основные роли:

1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, особенно эпителиальных; и 2) противодействие бактериальным инфекциям [14]. NGAL также стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток при их повреждении [22]. Повышение уровня NGAL происходит как при остром повреждении почек [9], так и при хронической почечной недостаточности [23]. Есть данные, что при остром повреждении почек концентрация NGAL возрастает преимущественно в моче, а увеличение уровня сывороточного NGAL ассоциировано с хронической патологией почек [9]. При этом в сыворотке крови уровень NGAL повышается в 7–16 раз, в моче — в 25–1000 раз [9].

При исследовании связи уровня NGAL с выраженностью атеросклероза в настоящей работе установлено, что при поражении 3 коронарных артерий концентрация s-NGAL достоверно выше. Это подтверждается результатами других работ. Т. Zografos и соавт. нашли, что медиана концентрации NGAL в сыворотке достоверно выше у пациентов с коронарным атеросклерозом в сравнении с таковой при неизменных коронарных артериях. Кроме того, определено, что его уровень значимо возрастал с увеличением количества пораженных сосудов. Многофакторный анализ показал, что концентрация s-NGAL являлась независимым предиктором наличия и выраженности коронарного атеросклероза [24]. В исследовании К.М. Choi и соавт. концентрация s-NGAL у пациентов с доказанным атеросклерозом коронарных артерий была статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев [25].

В последние годы в литературе активно рассматривается NGAL как предиктор развития острой почечной недостаточности [26], в том числе после кардиохирургических операций [27] или ангиографии [28]. В нашем исследовании 3-кратное увеличение s-NGAL, напротив, было выявлено у больных, не подвергшихся ЧКВ, что, вероятно, обусловлено большей тяжестью и распространенностью некроза миокарда. При этом исходный уровень изучаемого маркера был ниже в этой группе больных (0,45 при 95% ДИ от 0,10 до 1,36 против 1,39 при 95% ДИ от 0,86 до 2,05 нг/мл;  $p=0,07$ ). Гистохимические исследования на крысах с постинфарктной сердечной недо-

статочностью показали, что массивный синтез NGAL происходит в ишемизированной части левого желудочка, непосредственно в кардиомиоцитах [29], что отчасти и объясняет описанный результат настоящего исследования. Кроме того, имеются данные, что NGAL замедляет инактивацию матриксной металлопротеазы-9, что ведет к более длительному деструктивному воздействию на коллаген, в том числе входящий в состав фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [30]. По данным А. Hemdahl и соавт., NGAL синтезируется в стенках сосудов, а также в атеросклеротической бляшке, причем концентрация его увеличивается при ишемии и ИМ [31].

NGAL также показал себя как предиктор неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома. L.B. Daniels и соавт. изучали прогностическую значимость уровня NGAL у пожилых пациентов. В исследование включены 1393 пациента без ССЗ, средний возраст которых был равен 70 лет. Период наблюдения составил 11 лет. Уровень NGAL был независимым предиктором смертности и развития комбинированной конечной точки (реваскуляризации миокарда, ИМ и кардиоваскулярной смерти), тогда как клиренс креатинина не имел прогностической значимости [32]. S. Lindberg и соавт. изучали прогностическую роль NGAL у 584 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ. Медиана наблюдения составила 23 (20; 24) мес. У больных с повышенным уровнем NGAL (>75-го перцентиле) достоверно возрастали как общая смертность, так и частота развития тяжелых кардиальных осложнений (сердечно-сосудистой смерти или ИМ). После уравнивания больных по основным факторам риска в регрессионном анализе Кокса высокие значения NGAL (>75-го перцентиле) также были ассоциированы со смертностью от всех причин и большей частотой сердечно-сосудистых осложнений [33]. В проведенном нами исследовании была доказана связь уровня s-NGAL, определяемого к концу выписки, с 3-летней выживаемостью.

## Выводы

Высокие уровни сывороточного NGAL у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциируются со структурным поражением почек, с наличием многососудистого поражения коронарного русла, передней локализацией инфаркта миокарда. У больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, повышение уровня s-NGAL к 12-м суткам наблюдения было незначительным, тогда как у больных без вмешательства данный показатель увеличился более чем в 3 раза. Концентрация s-NGAL более 2,6 нг/мл на 12-е сутки госпитализации ассоциируется с 4-кратным увеличением смертности от всех причин в течение 3 лет наблюдения.

*Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№13-04-021620-а).*

## Сведения об авторах:

Каретникова В.Н. - д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ, Кемерово.



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

Кашталап В.В. – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ, Кемерово.

**ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово**

Хрячкова О.Н. – мл.н.с. лаборатории клеточных технологий.

Калаева В.В. – врач кардиологического отделения.

Лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза

Зыков М.В. – к.м.н., н.с. лаборатории.

Быкова И.С. – к.м.н., лаборант.

Шафранская К.С. – к.м.н., н.с. лаборатории.

E-mail: v\_kash@mail.ru

**Information about the author:**

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

Kashtalap V.V. – PhD.

E-mail: v\_kash@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

- Samorodskaya I.V. Acute forms of ischemic heart disease: the need to solve the problem of comparability of data on prevalence and lethality. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sudov* 2009;1:25–29. Russian (Самородская И.В. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности. *Болезни сердца и сосудов* 2010;1:25–28).
- The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011, Fact sheet № 310 of WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (12 Sep 2014).
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305.
- Iseki K., Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):820–825.
- Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J., Solomon S.D., Kober L., Rouleau J.L., White H.D., Nordlander R., Maggioni A., Dickstein K., Zelenkofske S., Leimberger J.D., Califf R.M., Pfeffer M.A. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(13):1285–1295.
- Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J., Yusuf S., Granger C.B., Michelson E.L., Ostergren J., Cornel J.H., de Zeeuw D., Pocock S., van Veldhuisen D.J.; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113(5):671–678.
- Solomon S.D., Rice M.M., Jablonski K., Jose P., Domanski M., Sabatine M., Gersh B.J., Rouleau J., Pfeffer M.A., Braunwald E.; Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006;114(1):26–31.
- Moiseev V.S., Mulin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villeval'de S.V., Efremovceva M.A., Kozlovskaja L.V., Shvecov M.Ju., Shestakova M.V., Arutjunov G.P., Bojcov S.A., Galjavich A.S., Grinshtejn Ju.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Ju.A., Kajukov I.G., Kotovskaja Ju.V., Kuharchuk V.V., Martynov A.I., Moiseev S.V., Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolkov V.I., Rozhinskaja L.Ja., Tereshhenko S.N., Fomin V.V., Hirmanov V.N., Chazova I.E., Shamhalova M.Sh., Shilov E.M., Shljahto E.V., Shutov A.M. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2014;8(112):7–37. Russian (Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014;8(112):7–37).
- Velkov V.V. NGAL — «renal troponin»: an early marker of acute renal injury: the urgency for nephrology and cardiac surgery. *Kliniko-laboratornyj konsilium* 2011;2(38):90–100. Russian (Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. *Клинико-лабораторный консилиум* 2011;2(38):90–100).
- Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K.U. et Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international* 2013;3(1):1–150.
- Liu X.L., Wang Z.J., Yang Q., Yu M., Shen H., Nie B., Han H.Y., Gao F., Zhou Y.J. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(6):1051–1056.
- Kafkas N., Demponeras C., Zouboulglou F., Spanou L., Babalis D., Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *Int J Inflamm* 2012;2012:189–197. DOI: 10.1155/2012/189797.
- Mishra J., Mori K., Ma Q., Kelly C., Yang J., Mitsnefes M., Barasch J.,

- Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3073–3082.
14. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelov H., Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268:10425–10432.
  15. Mahesh B., Yim B., Robson D., Pillai R., Ratnatunga C., Pigott D. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(3):370–376. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.030.
  16. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R., Jensen J.S., Flyvbjerg A., Galatius S., Magnusson N.E. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(4):339–345. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.017.
  17. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–612.
  18. Chen T.H., Chang C.H., Lin C.Y., Jenq C.C., Chang M.Y., Tian Y.C., Hung C.C., Fang J.T., Yang C.W., Wen M.S., Lin F.C., Chen Y.C. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. *PLoS One* 2012;7(2):323–328. DOI: 10.1371/journal.pone.0032328.
  19. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., Donato V., Campo S., Fazio M.R., Nicocia G., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):337–344. DOI: 10.2215/CJN.03530708.
  20. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Mihajlova E.V., Parfenova E.A. The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the early prediction of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013;9(4):698–702. Russian (Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом. *Фундаментальные исследования* 2013;9(4):698–702).
  21. Velkov V.V., Reznikova O.I. Modern laboratory diagnostics of chronic and acute renal dysfunction: from the early stages to acute renal failure. *Laboratornaja diagnostika* 2010;4:59–65. Russian (Вельков В.В., Резникова О.И. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. *Лабораторна диагностика* 2010;4:59–65).
  22. Haussler U., Wichert G., Schmid R.M., Keller F., Schneider G. Epidermal growth factor activates nuclear factor- $\kappa$ B in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(4):808–815.
  23. Shen S.J., Hu Z.X., Li Q.H., Wang S.M., Song C.J., Wu D.D., He J.L., Guan J.C., Shan J.P. Implications of the changes in serum NGAL and CYS-C in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014;19(3):129–135. DOI: 10.1111/nep.12203.
  24. Zografos T., Haliassos A., Korovesis S., Giazitzoglou E., Voriadis E., Katritsis D. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104(7):917–920. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.023.
  25. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J., Baik S.H., Seo H.S., Choi D.S., Oh D.J., Park C.G. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):203–207. DOI: 10.1530/EJE-07-0633.
  26. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):395–399. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.07.008.
  27. Seitz S., Rauh M., Gloeckler M., Cesnjevar R., Dittrich S., Koch A.M. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly* 2013;143:13744. DOI: 10.4414/smw.2013.13744.
  28. Hirsch R., Dent C., Pfrim H., Allen J., Beekman R.H. 3rd, Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M., Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2089–2095.
  29. Yndestad A., Landro L., Ueland T., Dahl C.P., Flo T.H., Vinge L.E., Espevik T., Froland S.S., Husberg C., Christensen G., Dickstein K., Kjekshus J., Oie E., Gullestad L., Aukrust P. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* 2009;30(10):1229–1236. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp088.
  30. Yan L., Borregaard N., Kjeldsen L., Moses M.A. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001;276(40):37258–37265. DOI: 10.1074/jbc.M106089200.
  31. Hemdahl A., Gabrielsen A., Zhu C., Eriksson P., Hedin U., Kastrup J., Thorén P., Hansson G.K. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26(1):136–142.
  32. Daniels L.B., Barrett-Connor E., Clopton R., Laughlin G.A., Ix J.H., Maisel A.S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(12):1101–1109. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.046.
  33. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R., Jensen J.S., Flyvbjerg A., Galatius S., Magnusson N.E. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(4):339–345. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.017.

Поступила 12.09.14 (Received 12.09.14)

## Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.30-36>

<sup>1</sup>В.К. ЗАФИРАКИ, <sup>1</sup>А.М. НАМИТОКОВ, <sup>1</sup>Е.Д. КОСМАЧЕВА, <sup>1</sup>Л.В. ШУЛЬЖЕНКО, <sup>2</sup>А.А. ОМАРОВ, <sup>3</sup>Д.М.О. РАМАЗАНОВ, <sup>4</sup>И.В. ПЕРШУКОВ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; <sup>2</sup>НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан; <sup>3</sup>Центральная больница нефтяников ГНКАР, Баку, Азербайджан; <sup>4</sup>ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, Москва

Контактная информация: Зафираки В.К. E-mail: [vzaphir@mail.ru](mailto:vzaphir@mail.ru)

**Цель исследования.** Установить особенности клинического течения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материал и методы.** В исследование были включены 272 больных ОКС, из которых у 110 имелась сопутствующая ХОБЛ, у 162 — ОКС без ХОБЛ. В обеих группах оценивали распространенность атипичных форм дебюта ОКС, распределение по классам тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip, время от начала симптоматики до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также спектр нарушений ритма сердца при ОКС. **Результаты.** Исследуемые группы не различались по демографическим признакам и наличию сопутствующей патологии. Клиническое течение ОКС у больных ХОБЛ имеет ряд особенностей: более высокая частота атипичных форм дебюта ОКС (30% против 14,8%;  $p=0,004$ ), в основном за счет астматического варианта (15,5% против 6,8%;  $p=0,026$ ), более высокий класс ОСН по Killip ( $p=0,025$ ), увеличение относительного риска пароксизмальной фибрилляции предсердий — ФП (относительный риск 2,06 при 95% доверительном интервале от 1,14 до 3,74). Атипичные варианты дебюта ОКС увеличивают время до проведения ЧКВ ( $p<0,001$ ). **Заключение.** Сопутствующая ХОБЛ при ОКС повышает вероятность атипичного дебюта ОКС, более тяжелой ОСН, риск развития пароксизмальной ФП, а также сопровождается увеличением времени до начала инвазивного лечения.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких.

## Changing Clinical Presentation of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.30-36>

<sup>1</sup>V.K. ZAFIRAKI, <sup>1</sup>A.M. NAMITOKOV, <sup>1</sup>E.D. KOSMACHEVA, <sup>1</sup>L.V. SHULZHENKO, <sup>2</sup>A.A. OMAROV, <sup>3</sup>J.M.O. RAMAZANOV, <sup>4</sup>I.V. PERSHUKOV

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <sup>2</sup>Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan; <sup>3</sup>Central Hospital of Oilworkers, Baku, Azerbaijan; <sup>4</sup>Educational Scientific Medical Centre of the General Management Department of the President of RF, Russia

Contact information: Zafiraki V.K. E-mail: [vzaphir@mail.ru](mailto:vzaphir@mail.ru)

**Objective:** to determine clinical features of acute coronary syndrome (ACS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** We included into this study 272 patients with ACS, 110 with and 162 without concomitant COPD. In both groups we registered prevalence of atypical forms of ACS debut, severity of acute heart failure (Killip class), time from symptoms onset prior to percutaneous coronary intervention (PCI), as well as the prevalence of cardiac arrhythmias. **Results.** Demographic characteristics and presence of comorbidities did not differ between patients with and without COPD. Clinical course of ACS in patients with COPD was characterized by: higher frequency of atypical forms of ACS debut (30.0% vs 14.8%,  $p=0,0.04$ ) including its asthmatic variant (15.5% vs 6.8%,  $p=0.026$ ), higher Killip class ( $p=0.025$ ), higher relative risk of atrial fibrillation (AF) (RR 2.06; 95% confidence interval 1.14—3.74). Atypical variants of ACS debut were associated with increased symptoms onset – PCI time ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** Concomitant COPD was associated with increased likelihood of atypical ACS debut, paroxysmal AF, more severe acute heart failure, and prolongation of time to invasive treatment.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; acute coronary syndrome.

Острый коронарный синдром (ОКС) — потенциально угрожающее жизни состояние, обуславливающее необходимость максимально быстрой диагностики и активных лечебных действий. Современная доктрина ведения пациентов с ОКС имеет целью восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии, способствуя тем самым ограничению зоны некроза миокарда и снижая непосредственную и отдаленную летальность, а также вероятность развития тяжелой хронической сердечной недостаточности.

В современных отечественных и зарубежных рекомендациях четко прописаны основные алгоритмы, которых

должны придерживаться как врачи первичного звена, так и кардиологи стационара. При типичной картине ОКС подобные руководства к действию обеспечивают быстрое и качественное лечение. Однако сопутствующие заболевания, часто имеющиеся у пациентов с развившимся ОКС, способны существенно изменить его клиническую картину. Так, хорошо известно, что больные сахарным диабетом нередко имеют бессимптомное/малосимптомное течение ОКС, что зачастую увеличивает время до постановки диагноза и ухудшает результаты лечения [1].

В ряде работ продемонстрирована способность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ускорять развитие коронарного атеросклероза, а также способствовать дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС), т.е. возникновению ОКС [2–5]. Однако, несмотря на то что

ХОБЛ является частой сопутствующей нозологией у больных ИБС, данных о влиянии ХОБЛ на клиническую картину ОКС немного.

Цель настоящего исследования — установить особенности клинического течения ОКС у больных ХОБЛ.

## Материал и методы

В когортное исследование с параллельными группами были включены 272 больных, которым в 2012—2014 гг. было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ОКС. Значительная часть материала была получена в Центре грудной хирургии Краснодара (Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского).

Критерии включения в основную группу: возраст  $\geq 40$  лет; курение на момент поступления либо прекращение курения не более чем за 1 год до момента госпитализации; анамнез курения  $\geq 10$  пачка-лет; наличие ОКС с окончательным диагнозом инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильная стенокардия; проведение ЧКВ со стентированием (голометаллический стент либо стент с лекарственным покрытием) с полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии в течение 24 ч от начала симптомов, приведших к госпитализации, без ангиографических признаков остаточного стеноза, диссекции или дистальной эмболизации; ХОБЛ, диагностированная в соответствии с критериями GOLD (2011) [6], согласно которым постбронходилатационное значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отнесенное к величине форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), должно быть менее 0,70, а степень тяжести заболевания определяется, исходя из значения ОФВ<sub>1</sub>.

Критерии исключения: пороки сердца при наличии показаний к их хирургической коррекции; аортокоронарное шунтирование (АКШ) либо ЧКВ в анамнезе; бронхиальная астма; активный туберкулез; интерстициальные заболевания легких; идиопатическая легочная артериальная гипертензия; легочная тромбоэмболическая болезнь; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; торакотомия с резекцией легкого в анамнезе; развитие осложнений при выполнении ЧКВ: диссекция, перфорация либо разрыв коронарной артерии (КА), феномен «no reflow»; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% к концу 1-й недели после выполненной реваскуляризации, отказ пациента от участия в исследовании.

Контрольная группа сформирована, исходя из тех же критериев включения, что и основная, кроме наличия ХОБЛ, которая была исключена на основании данных спирографии. Критерии исключения были те же, что и для основной группы. Поскольку число больных, удовлетворявших критериям включения в контрольную группу, значительно превышало число больных в основной группе, с целью уменьшения дисбаланса в численности групп включение пациентов в контрольную группу проводилось при помощи генератора случайных чисел из числа подходящих кандидатов.

Основную группу составили 110 больных ОКС и ХОБЛ, контрольную — 162 больных ОКС без ХОБЛ.

На основании доминирующих в клинической картине симптомов ОКС включенные в исследование больные были отнесены к одному из следующих вариантов, как это описывается в рекомендациях Российского кардиологического

общества по ведению больных ОКС с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [7]: типичный классический ангинозный вариант, а также атипичные формы: астматический, абдоминальный, аритмический, цереброваскулярный и малосимптомный. Класс острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по классификации Killip [8].

В течение 24 ч от момента поступления в стационар пациентам устанавливали клинический диагноз: Q-позитивный ИМ, Q-негативный ИМ либо нестабильная стенокардия. Для этого оценивали концентрацию тропонина I в крови и показатели ЭКГ. Диагноз острого ИМ и нестабильной стенокардии устанавливали согласно критериям Европейского общества кардиологов (2012) [9].

На основании комплексного анализа ЭКГ (интерпретация динамики изменений сегмента ST, зубцов R и T), данных эхокардиографии (зоны гипо- и акинезии), а также данных коронарографии (КГ) определяли преимущественную локализацию ишемического процесса в миокарде ЛЖ.

В течение не менее 48 ч от момента поступления в стационар все больные находились под мониторным электрокардиографическим наблюдением, что позволяло регистрировать нарушения ритма сердца (НРС). Учитывали наличие следующих аритмий: устойчивая пароксизмальная фибрилляция предсердий (ПФП), постоянная ФП, устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), а также фибрилляция желудочков (ФЖ) — независимо от длительности.

Учитывали также время от начала симптоматики (по данным анамнеза) до момента раздувания баллона в условиях рентгеноперационной (время симптом—баллон).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 for Windows. При описании данных мерой центральной тенденции для непрерывных переменных при условии распределения, близкого к нормальному, служила средняя арифметическая ( $M$ ), а при распределениях, значительно отличающихся от нормального, — медиана ( $Me$ ). В качестве меры разброса использовали стандартное отклонение ( $SD$ ), либо межквартильный размах ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ); для описания долей использовали проценты. Для оценки распределения переменных использовали критерий Шапиро—Уилка. С целью оценки различий между группами применяли непараметрический критерий Манна—Уитни, а при наличии более 2 групп — критерий Крускала—Уоллиса. Для сравнения долей использовали точный критерий Фишера и  $\chi^2$ -критерий. Корреляционные связи изучали с помощью метода Спирмена. За пороговый уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика больных по демографическим признакам и характеру сопутствующей патологии представлена в табл. 1.

В группе ОКС и ХОБЛ 47 (42,7%) пациентов имели ХОБЛ 1-й степени тяжести, 37 (33,6%) — 2-й степени, 20 (18,2%) — 3-й степени, 6 (5,5%) — 4-й.

Распределение больных по поражению крупной инфаркт-связанной артерии, по данным КГ, представлено в табл. 2. В группе больных ОКС и ХОБЛ реже, чем в контрольной группе, встречалось поражение передней нисходящей артерии (ПНА) и, наоборот, отмечалось более частое поражение правой коронарной (ПКА) и огибающей артерий (ОА).



**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных**

Показатель	Группа ОКС и ХОБЛ (n=110)	Группа ОКС без ХОБЛ (n=162)	p
Пол, м:ж	105:5	156:6	>0,05
Возраст, годы	58,4±7,9	56,4±8,4	>0,05
Артериальная гипертензия	82 (74,5)	117 (72,2)	>0,05
ИМ в анамнезе	22 (20)	29 (17,9)	>0,05
Сахарный диабет	23 (20,9)	23 (14,2)	>0,05
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	14 (12,7)	27 (16,7)	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,4	5,6±1,5	>0,05
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,58±1,10	3,70±1,23	>0,05
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,09±0,24	1,06±0,24	>0,05
ОКС с подъемом сегмента ST	74 (67,3)	117 (72,2)	>0,05

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или  $M \pm SD$ . Здесь и в табл. 3, 4: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОКС — острый коронарный синдром; ИМ — инфаркт миокарда; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

**Таблица 2. Распределение по пораженным КА в обеих группах**

Показатель	Группа ОКС и ХОБЛ (n=110)	Группа ОКС без ХОБЛ (n=162)	p*
ПНА	31 (28,2)	69 (42,6)	
ПКА	51 (46,4)	62 (38,3)	
ОА	25 (22,7)	21 (13)	
Другая локализация	3 (2,7)	10 (6,2)	

*Примечание.* \* —  $p=0,02$ . Здесь и в табл. 4, 5: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ПНА — передняя нисходящая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия.

Основная и контрольная группы существенно не различались по наличию сопутствующей патологии. В табл. 3 отражено распределение больных в зависимости от особенностей клинических вариантов дебюта ОКС, а в табл. 4 — по степени тяжести ОСН в соответствии с классификацией Killip. Суммарная распространенность атипичных форм дебюта ОКС среди пациентов с сопутствующей ХОБЛ более чем в 2 раза превышала таковую в группе без ХОБЛ, причем атипичное начало ОКС чаще встречалось при тяжелой ХОБЛ (рис. 1).

**Таблица 3. Частота клинических вариантов дебюта ОКС в зависимости от наличия сопутствующей ХОБЛ**

Вариант ОКС	Группа ОКС и ХОБЛ (n=110)	Группа ОКС без ХОБЛ (n=162)	p
Типичный ангинозный	77 (70)	138 (85,2)	0,003
Астматический	17 (15,5)	11 (6,8)	0,021
Аритмический	3 (2,7)	3 (1,8)	>0,05
Церебральный	1 (0,9)	2 (1,2)	>0,05
Абдоминальный	4 (3,6)	4 (2,5)	>0,05
Малосимптомный	8 (7,3)	4 (2,5)	>0,05

Среди больных ХОБЛ зарегистрирован более высокий класс тяжести ОСН по классификации Killip: при суммарной оценке распределения степеней тяжести ОСН в основной и контрольной группах (см. табл. 4) отмечалось явное смещение в сторону большей тяжести ОСН у больных ХОБЛ ( $p=0,025$ ).

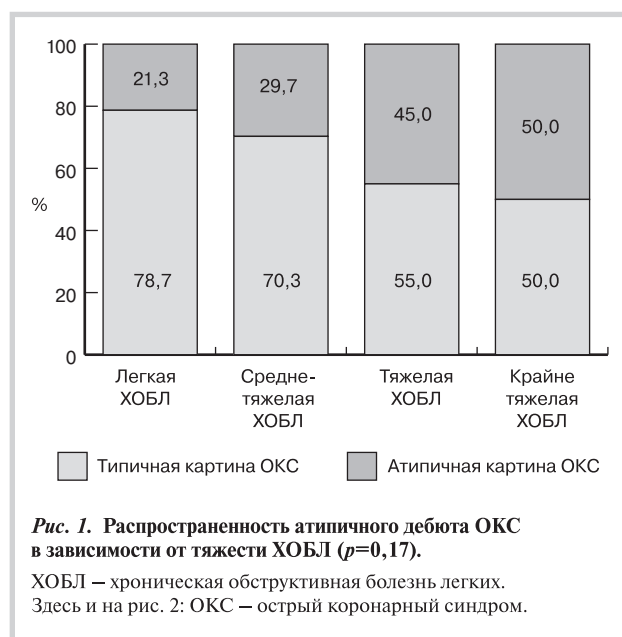
**Таблица 4. Класс тяжести ОСН по классификации Killip в зависимости от наличия ХОБЛ**

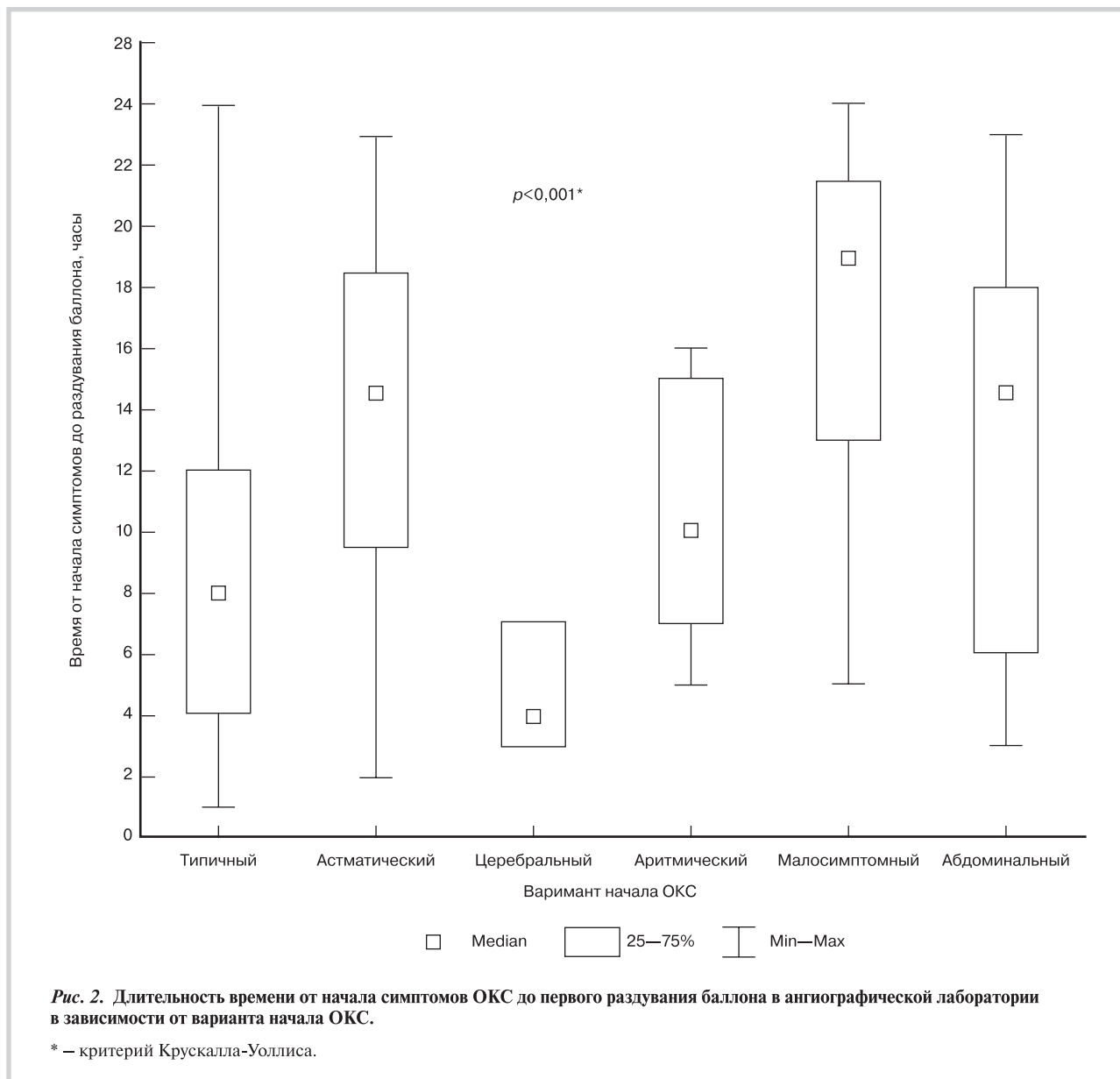
Показатель	Группа ОКС и ХОБЛ (n=110)	Группа ОКС без ХОБЛ (n=162)	p
Класс ОСН*	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,025
I	81 (73,6)	138 (85,2)	
II	19 (17,3)	13 (8)	0,09
III	8 (7,3)	8 (4,9)	
IV	2 (1,8)	3 (1,9)	

*Примечание.* \* — данные представлены в виде  $Me (Q_1; Q_3)$ .

Основной вклад в различие между группами по тяжести ОСН внесло увеличение относительной частоты II класса ОСН в группе ХОБЛ, за счет этого I класс ОСН среди больных ХОБЛ встречался существенно реже. Относительная частота III и IV классов ОСН была невелика в обеих группах и различия не достигли уровня статистической значимости. Второй класс ОСН по классификации Killip характеризуется наличием влажных хрипов над базальными отделами легких, что служит проявлением умеренной левожелудочковой недостаточности и может быть предвестником отека легких. Степень тяжести ХОБЛ и класс ОСН оказались связаны между собой прямой корреляцией ( $r=0,28$ ;  $p<0,01$ ).

Время от начала симптоматики до раздувания баллона в условиях рентгеноперационной различалось у больных с разными вариантами клинического течения ОКС (рис. 2). В целом наличие у больного атипичного варианта дебюта





ОКС было связано с увеличением задержки до проведения ЧКВ: 14 (8; 19) ч против 8 (4; 12 ч;  $p < 0,001$ ). Поскольку у больных ХОБЛ атипичные варианты ОКС встречались чаще, это приводило к задержке с выполнением ЧКВ: время симптом—баллон в группе ХОБЛ составляло 10 (7; 15) ч, а в контрольной группе — 8 (4; 13 ч;  $p = 0,04$ ).

У больных ХОБЛ выявлена прямая корреляция между степенью тяжести ХОБЛ и интервалом времени симптом—баллон ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

Частота НРС в группах наблюдения отражена в табл. 5. ПФП регистрировалась чаще более чем в 2 раза у больных ХОБЛ, чем в контрольной группе (относительный риск — ОР 2,06 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,14 до 3,74). Частота желудочковых аритмий была сопоставимой в обеих группах.

Частота ПФП зависела от степени тяжести ХОБЛ: если при легкой ХОБЛ ПФП встречалась лишь в 10,6% случаев, то при средней тяжести и тяжелой ХОБЛ — в 27% ( $p = 0,05$ ).

**Таблица 5.** НРС при ОКС в зависимости от наличия ХОБЛ

Показатель	Группа ОКС и ХОБЛ (n=110)	Группа ОКС без ХОБЛ (n=162)	p
Пароксизмальная ФП*	22 (21,2)	16 (10,3)	0,015
Хроническая ФП	6 (5,5)	6 (3,7)	>0,05
Пароксизмальная ЖТ	8 (5,6)	9 (5,6)	>0,05
ФЖ	4 (3,6)	6 (3,7)	>0,05
Всего больных с аритмиями, возникшими при ОКС	26 (23,6)	23 (14,2)	0,05

*Примечание.* НРС — нарушения ритма сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков. \* — от числа пациентов без хронической ФП.

### Обсуждение

Атипичное течение ОКС способно, по меньшей мере, затруднить диагностику и увеличить время до момента пос-

тановки правильного диагноза, в худшем случае — нарушить логистическую цепочку стандарта оказания специализированной медицинской помощи больным ОКС, конечным звеном которой является ЧКВ. Обнаруженная нами более высокая частота атипичных форм дебюта ОКС у пациентов с сопутствующей ХОБЛ способна привести к неблагоприятным последствиям в плане своевременности оказания специализированной медицинской помощи больным данной категории. Ошибочная трактовка симптомов больными ХОБЛ способна привести их к пульмонологу или терапевту, а в отсутствие типичных ангинозных болей высока вероятность того, что будет проигнорирована необходимость как можно более ранней регистрации ЭКГ. Выглядит обоснованным предположение, что истинная распространенность астматической «маски» ОКС у больных ХОБЛ выше, чем приведенные нами 15,5%. Ряд пациентов могут так и не получить своевременного лечения по поводу ОКС в первые часы заболевания ввиду задержки, связанной с неправильной трактовкой респираторных симптомов и возможной госпитализацией в непрофильное отделение. Именно такие больные имели невысокую вероятность войти в наше исследование благодаря тому, что мы включали лишь пациентов, для которых время от начала симптомов до первого раздувания баллона в ангиографической лаборатории не превышало 24 ч. Кроме того, в исследование не вошли больные, умершие в стационаре, а также те, у кого ФВ ЛЖ оказалась слишком низкой, что также могло иметь связь с задержкой проведения ЧКВ или тромболитической терапии. Таким образом, большинство нашей выборки составили больные ОКС с относительно хорошим прогнозом. Использувавшиеся критерии включения и исключения были продиктованы необходимостью сформировать такую выборку для изучения отдаленного прогноза сердечно-сосудистого заболевания у больных ХОБЛ, в которой роль иных, хорошо известных факторов неблагоприятного прогноза была бы сведена к минимуму, а сами больные были бы достаточно однородными в отношении сердечно-сосудистой патологии и ее тяжести.

Доказательством влияния особенностей клинической картины на своевременность оказания специализированной помощи может служить обнаруженная разница значений времени симптома—баллон в зависимости от клинических особенностей дебюта ОКС, причем наибольшая задержка во времени отмечалась при малосимптомном варианте начала ОКС. Названный интервал времени в клинической практике зависит от ряда факторов. Во-первых, от наличия у самого пациента настороженности в отношении возможного развития острого состояния, требующего экстренного обращения за медицинской помощью. Во-вторых, от времени до прибытия бригады скорой медицинской помощи (СМП) и первой записи ЭКГ у пациента с подозрением на ОКС, если клиническая картина позволит такому подозрению возникнуть. В-третьих, от удаленности места проживания пациента до центра проведения ЧКВ. Время задержки пациента в приемном отделении, особенно в случаях ОКС с подъемом сегмента ST, было минимальным, а большинство пациентов, минуя приемное отделение, напрямую транспортировались в рентгеноперационную.

Среди больных, включенных в наше исследование, многие проживали в региональном центре (наиболее вероятно, именно поэтому они и удовлетворяли критерию включения, связанному с интервалом времени симптом—баллон, находящемуся в пределах 24 ч), что значительно сокращало время

доставки их в стационар. Поскольку организация службы СМП в Краснодарском крае находится на высоком уровне, время до приезда бригады обычно минимально, развитая транспортная система позволяет быстро доставить пациента в специализированный центр ЧКВ (за исключением отдаленных районов края), поэтому основной вклад в суммарный показатель симптом—баллон вносит именно интервал времени от появления первых симптомов до вызова бригады СМП.

Астматический вариант начала ОКС в 2,3 раза чаще встречался у больных ХОБЛ, поэтому мы полагаем, что наличие сопутствующей ХОБЛ способно существенно изменить клиническую картину ОКС, увеличивая вероятность развития атипичной астматической формы и тем самым увеличивая время до проведения ЧКВ. Объяснением такой особенности, как мы полагаем, могут служить два обстоятельства. При классическом ангинозном варианте клинической картины ОКС основная жалоба больных обычно связана с интенсивной давящей либо жгучей загрудинной болью. Часто болевой синдром сочетается с одышкой, однако ввиду превалирования в субъективной картине болезни именно боли респираторные нарушения среди жалоб больного отходят на второй план. При наличии ХОБЛ (особенно тяжелой и длительно протекающей), как это было установлено в ряде работ, изменяется порог восприятия ангинозной боли [10]. В результате увеличивается доля больных, у которых в клинической картине ОКС начинает превалировать именно одышка. Кроме того, отек слизистой оболочки бронхов при развитии острой левожелудочковой недостаточности усугубляет имеющуюся у пациентов бронхообструкцию, что также способствует выходу одышки на первый план в клинической картине ОКС. Это подтверждается и более высоким классом тяжести ОСН у больных ХОБЛ.

Отсутствие характерных болевых ощущений в грудной клетке, с которыми у большинства населения ассоциируется острое сердечно-сосудистое заболевание, увеличивает время, необходимое больному для принятия решения об обращении за медицинской помощью, особенно в тех случаях, когда у пациента ранее случались обострения ХОБЛ, сопровождающиеся усугублением респираторной симптоматики.

Увеличение времени от момента начала симптомов до обращения за медицинской помощью способно влиять на объем жизнеспособного миокарда, сохраняющегося после выполнения реваскуляризации миокарда и тем самым предопределять в дальнейшем развитие систолической хронической сердечной недостаточности.

В нашей выборке больных ХОБЛ заметно реже, чем в контрольной группе, встречалось поражение ПНА и, наоборот, отмечалось более частое поражение ПКА и ОА (см. табл. 2). Это вряд ли может быть объяснено истинным увеличением частоты поражения ПКА и ОА при ХОБЛ. Поскольку поражение ПНА имеет тенденцию протекать тяжелее, чем поражение иных КА за счет большей массы вовлеченного миокарда, то сочетание тромбоза ПНА и ХОБЛ, особенно тяжелой, может оказаться особенно неблагоприятным и чаще приводить к летальному исходу, чем в отсутствие данных признаков. В нашу выборку не вошли больные, умершие от ОКС на догоспитальном этапе, а также умершие в клинике, что могло повлиять на показатели частоты поражения той или иной КА. Кроме того, повлиять могло исключение больных со слишком низкой ФВ ЛЖ, а также подвергшихся АКШ либо леченых консервативно.

Повышенная распространенность ФП (как постоянной, так и пароксизмальной) среди больных ХОБЛ известна давно, однако эти данные относятся к пациентам, находящимся в стабильном состоянии. В то же время острый ИМ в сочетании с ХОБЛ могут создавать особые предпосылки для развития ФП и других аритмий у пациентов из группы ХОБЛ. Среди таких предпосылок наиболее вероятными представляются гипоксемия и персистирующее системное воспаление, проаритмические эффекты которых усугубляются снижением сократимости миокарда, его электрической нестабильностью и системной воспалительной реакцией в ответ на некроз кардиомиоцитов. ПФП в группе больных ХОБЛ встречалась более чем в 2 раза чаще, чем в контрольной (ОР 2,06 при 95% ДИ от 1,14 до 3,74). ОКС сам сопровождается значительным увеличением частоты пароксизмов ФП, и в связи с этим можно было бы ожидать выравнивания частоты возникновения этой аритмии между группами по сравнению с большей частотой ФП у больных ХОБЛ в стабильном состоянии. Однако ишемическое повреждение и некроз миокарда, по-видимому, создают предпосылки для возникновения пароксизмов ФП у больных ХОБЛ не только по тем механизмам, которые свойственны ишемическому поражению миокарда вообще. Можно полагать, что они «активируют» те патофизиологические звенья патогенеза ФП у больных ХОБЛ, которые существовали у них до развития острого ИМ. Факторами, способствующими развитию ФП у больных ХОБЛ, считаются дисфункция автономной нервной системы сердца, дисфункция левого и правого желудочков, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии, гипокалиемия, гипомagneмиемия, респираторный ацидоз. Все они потенцируются развившимся ишемическим поражением миокарда, т.е. имеется своего рода синергизм, а не их «поглощение» более тяжелой патологией, что и приводило бы к определенному выравниванию различий по частоте развития ФП между группами. Большинству пациентов с ХОБЛ, включенных в наше исследование, этот диагноз впервые был установлен во время их пребывания в стационаре, и лишь немногие из тех, кто имел ранее диагностированную ХОБЛ, получали соответствующую терапию, поэтому применительно к исследуемой выборке больных гипотетический проаритмогенный вклад применяющихся для лечения ХОБЛ  $\beta$ -агонистов и М-холиноблокаторов представляется минимальным.

Частота устойчивой ЖТ и ФЖ не зависела от наличия ХОБЛ, вероятно потому, что предпосылки для их возникновения и при ХОБЛ, и в ее отсутствие складываются именно при ОКС. Установлено, что ЖТ при ОКС может возникать как по механизму *re-entry*, связанному с замедлением проводимости, у-

рочением потенциала действия и рефрактерности кардиомиоцитов, вызванными острой ишемией, так и по механизмам, связанными с патологическим автоматизмом и ранними постдеполяризациями [11]. Дисперсия рефрактерности и реполяризации способствует формированию множественных петель *micro re-entry*, лежащих в основе развития ФЖ. При сравнении полученных нами данных о распространенности желудочковых НРС с результатами других авторов [12, 13] обращает на себя внимание значительно меньшая частота развития как эпизодов устойчивой ЖТ, так и ФЖ, что мы связываем со 100% реперфузией в бассейне инфаркт-связанной артерии. Безусловно, это уменьшает выраженность ишемии/повреждения миокарда и степень его электрической нестабильности.

Таким образом, представленные нами данные дают основания рассматривать ХОБЛ не просто как сопутствующее заболевание, а как фактор, изменяющий и отягощающий течение ОКС ввиду способности ХОБЛ существенно изменять типичную клиническую картину ОКС, утяжелять степень ОСН, увеличивать риск возникновения ПФП, а также затруднять постановку диагноза и способствовать задержке проведения ЧКВ.

## Выводы

У больных хронической обструктивной болезнью легких в 2 раза чаще, чем в контрольной группе встречаются атипичные варианты дебюта острого коронарного синдрома (преимущественно астматический и малосимптомный), что приводит к задержке выполнения чрескожного коронарного вмешательства.

Хроническая обструктивная болезнь легких сопровождается развитием более тяжелой острой сердечной недостаточности по классификации Killip. Степень тяжести хронической обструктивной болезни легких имеет прямую корреляционную связь с классом острой сердечной недостаточности по Killip.

У больных острым коронарным синдромом и хронической обструктивной болезнью легких реже, чем в контрольной группе, симптом-связанным было поражение передней нисходящей артерии, и, наоборот, чаще симптом-связанным оказывалось поражение правой коронарной и огибающей артерий.

У больных хронической обструктивной болезнью легких риск развития пароксизмальной фибрилляции предсердий во время острого коронарного синдрома увеличен в 2,1 раза, в основном за счет вклада средней и тяжелой хронической обструктивной болезни легких. Риск возникновения фибрилляции желудочков и устойчивой желудочковой тахикардии при остром коронарном синдроме не зависит от наличия обструктивной болезни легких.

### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар**

Шульженко Л.В. – д.м.н., зав. кафедрой пульмонологии ФПК и ГПС.

Кафедра терапии №1 ФПК и ГПС

Зафираки В.К. – к.м.н., доцент кафедры.

Намитокоев А.М. – аспирант кафедры.

Космачева Е.Д. – д.м.н., зав. кафедрой.

**НИИ кардиологии и внутренних болезней Минздрава РК, Алматы, Казахстан**

Омаров А.А. – зав. отделением рентгенохирургии.

**Центральная больница нефтяников ГНКАР, Баку, Азербайджан**

Рамазанов Д.М.О. – зав. отделением кардиологии.

E-mail: vzaphir@mail.ru



Першуков И.В. – проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, Москва

**Information about the author:**

**Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia**

*Department of therapy №1*

Zafiraki V.K. – PhD.

E-mail: vzaphir@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Khafaji H.A.R.H., Suwaidi J.M.A. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol* 2014;6(8):802–813.
2. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003;22(5):809–814.
3. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J., Grobbee D.E., Zuihthoff N.P., Lammers J.W., Hoes A.W. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331(7529):1379. Epub 2005 Dec 1.
4. Schnell K., Weiss C.O., Lee T., Krishnan J.A., Leff B., Wolff J.L., Boyd C. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulm Med* 2012;12:26.
5. Patel A.R.C., Kowlessar B.S., Donaldson G.C., Mackay A.J., Singh R., George S.N., Garcha D.S., Wedzicha J.A., Hurst J.R. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(9): ???.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2011\\_Russian.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2011_Russian.pdf)
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(8), Приложение 1 Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8);(Приложение 1).
8. Killip III T., Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20(4):457–464.
9. Hamm C., Bassand J., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie M., Sonntag F., Uva M., Storey R., Wijns W., Zahger D. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(2):3–61.
10. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Manifestations of painless myocardial ischemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 2012;52(2):36–40. Russian (Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2012;52(2): С. 36–40).
11. Kushakovskiy M.S. *Cardiac arrhythmias*. S-Peterbourg. 2007. 669 p. Russian (Кушаковский М.С. *Аритмии сердца*. С.-Пб. 2007. 669 с).
12. Ojunarova T.N., Markov V.A., Chernogorjuk G.Je. The clinical course of ACS in combination with COPD. II Sbornik tezisov XIX rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i Lekarstvo». М., 2012. S. 155–156. Russian (Оюнарова Т.Н., Марков В.А., Черногорюк Г.Э. и соавт. Особенности клинического течения ОКС при сочетании с ХОБЛ II Сборник тезисов XIX российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». М., 2012. С. 155–156.)
13. Ojunarova T.N. Effect of concomitant COPD at the hospital and one-year mortality in patients with acute coronary syndrome. Sbornik statej. Trinadcatyj ezhegodnyj seminar. «Aktual'nye voprosy klinicheskoy i jeksperimental'noj kardiologii». Tomsk, 2012. S. 33–34 Russian (Оюнарова Т.Н. Влияние сочетанной ХОБЛ, на госпитальную и годовую летальность у пациентов с острым коронарным синдромом. Сборник статей. Тринадцатый ежегодный семинар. «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии». Томск, 2012. С. 33–34).

Поступила 17.12.15 (Received 17.12.15)

## Протонная масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.37-41>

<sup>1</sup>Ф.Ю. КОПЫЛОВ, <sup>1</sup>А.А. СЫРКИН, <sup>1</sup>П.Ш. ЧОМАХИДЗЕ, <sup>1</sup>А.А. БЫКОВА, <sup>1</sup>Д.Ю. ЩЕКОЧИХИН, <sup>2</sup>Ю.Р. ШАЛТАЕВА, <sup>2</sup>В.В. БЕЛЯКОВ, <sup>1</sup>В.С. ПЕРШЕНКОВ, <sup>1</sup>Н.Н. САМОТАЕВ, <sup>1</sup>А.В. ГОЛОВИН, <sup>1</sup>В.К. ВАСИЛЬЕВ, <sup>1</sup>Е.К. МАЛКИН, <sup>1</sup>Е.А. ГРОМОВ, <sup>1</sup>И.А. ИВАНОВ, <sup>1</sup>Д.Ю. ЛИПАТОВ, <sup>2</sup>Д.Ю. ЯКОВЛЕВ, <sup>3</sup>В.Б. БЕТЕЛИН

Контактная информация: Быкова А.А. E-mail: [aabykova@yandex.ru](mailto:aabykova@yandex.ru)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ИПО; <sup>2</sup>ФГАОУ ВПО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Кафедра микро- и наноэлектроники; <sup>3</sup>ФГБУН Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук

Одним из перспективных направлений в поиске новых биомаркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время является анализ выдыхаемого воздуха. Некоторые предыдущие исследования показали, что концентрация ацетона в конденсате выдыхаемого воздуха повышена у больных ХСН и прямо коррелирует с уровнем мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP). **Материал и методы.** В пилотное исследование включены 35 пациентов: 16 без ХСН и 19 с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка II–III функционального класса NYHA. У всех пациентов брали пробы выдыхаемого воздуха натошак в специальные мешки Tedlar, емкостью 1 л. Анализ состава выдыхаемого воздуха проводили при помощи протонного масс-спектрометра Compact PTR-MS. **Результаты.** У пациентов с ХСН в выдыхаемом воздухе уровень ацетона достоверно выше, у пациентов из контрольной группы — 683,4 (333,9–3084,7) ppb и 325,7 ± 97,5 ppb соответственно ( $p=0,004$ ). **Заключение.** Уровень ацетона в выдыхаемом воздухе может быть использован для диагностики ХСН. Требуется дополнительные исследования для определения места этого метода у пациентов с сахарным диабетом, ХСН с сохранной фракцией выброса, другими сочетанными заболеваниями. Кроме того, предстоит выяснить, является ли повышенный уровень ацетона ранним маркером ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, анализ выдыхаемого воздуха, ацетон, протонная масс-спектрометрия.

## Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry of Exhaled Breath in Diagnostics of Heart Failure

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.37-41>

<sup>1</sup>Ph.Yu. KOPYLOV, <sup>1</sup>A.L. SYRKIN, <sup>1</sup>P.Sh. CHOMAKHIDZE, <sup>1</sup>A.A. BYKOVA, <sup>1</sup>D.Yu. SHHEKOCIHIN, <sup>2</sup>Ju.R. SHALTAEVA, <sup>2</sup>V.V. BELJAKOV, <sup>1</sup>V.S. PERSHENKOV, <sup>1</sup>N.N. SAMOTAEV, <sup>1</sup>A.V. GOLOVIN, <sup>1</sup>V.K. VASIL'EV, <sup>1</sup>E.K. MALKIN, <sup>1</sup>E.A. GROMOV, <sup>1</sup>I.A. IVANOV, <sup>1</sup>D.Ju. LIPATOV, <sup>2</sup>D.Ju. YAKOVLEV, <sup>3</sup>V.B. BETELIN

Contact information: Bykova A.A. E-mail: [aabykova@yandex.ru](mailto:aabykova@yandex.ru)

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Research Nuclear University «MEPhI»; <sup>3</sup>Scientific Research Institute for System Analysis of the Russian Academy of Science

**Background.** Exhaled breath analysis is one of directions in the search for novel biomarkers of chronic heart failure (CHF). According to some previous studies acetone concentration in exhaled breath of patients with CHF was increased and correlated directly with level of brain natriuretic peptide. **Material and methods.** We included in this pilot study 35 patients: 16 without and 19 with CHF (NYHA class II–III with lowered left ventricular ejection fraction). In all patients in fasting state we sampled 1 liter of exhaled breath into special Tedlar bags. Exhaled breath analysis was carried out using proton transfer reaction mass spectrometer (PTR-MS). **Results.** Breath acetone level was significantly higher in patients with CHF in comparison with control group (683.4 [333.9–3084.7] vs 325.7 ± 97.5 ppb [parts per billion],  $p=0.004$ ). **Conclusion.** Breath acetone level can be used in diagnostics of CHF. Additional studies are required for establishing the place of this method in patients with diabetes, CHF with preserved ejection fraction, other comorbid pathologies. It also remains to be elucidated whether breath acetone level is an early marker of CHF.

**Key words:** heart failure with reduced ejection fraction; exhaled breath analysis; acetone; proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS).

Ранняя диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы — несомненный приоритет в современной медицине. Актуальной и практически значимой проблемой является своевременная диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это продиктовано в первую очередь тем, что ранние стадии болезни поддаются лечению с хорошим прогнозом, в то время как ХСН III–IV функционального класса (ФК) трудно контролируется терапевтически,

а также приводит к социальной дезадаптации и инвалидности пациентов. Одним из перспективных направлений является анализ выдыхаемого воздуха [1], что основывается на выделительной функции легких и изменении следового количества различных молекул в составе выдыхаемого воздуха в зависимости от той или иной патологии.

Выдыхаемый воздух содержит тысячи летучих органических соединений — методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией удалось выделить более 120 тыс. таких веществ. Через легкие выделяются летучие соединения, образующиеся в ходе реакций обмена как в легочной ткани, так и во всем организме человека. При этом

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 5: 37–41

сердечная недостаточность, приводящая к дисфункции практически всех органов и систем, клинически значимо влияет на общий обмен и обмен веществ в легочной ткани, изменяя состав выдыхаемого воздуха. Ацетон выделяется в реакциях окисления жиров, аммиак и сероводород — при обмене аминокислот, предельные углеводороды — в ходе перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот. Кроме того, хроническое воспаление и окислительный стресс могут привести к выделению летучих органических соединений уникального состава [2]. В последние годы повышенный интерес вызывает измерение общего количества летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе для диагностики болезней и мониторинга за состоянием пациента. Описаны определенные составы летучих органических соединений при хроническом воспалении, окислительном стрессе, канцерогенезе, инфицировании патогенными микроорганизмами. Всем известен анализ выдыхаемого воздуха для оценки алкогольного опьянения.

Для ранней диагностики заболеваний необходимо применять методы, позволяющие оперативно обнаруживать сверхмалые количества веществ в воздухе. Одним из таких методов является протонная масс-спектрометрия (PTR-MS) с определением следовых количеств более 100 веществ в газообразной среде.

На основе анализа литературы выделено несколько наиболее перспективных летучих органических веществ, которые наиболее вероятно являются биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

**Оксид азота (NO)** — один из наиболее изученных биомаркеров. Его повышенный уровень в выдыхаемом воздухе ассоциируется с воспалением в легочной ткани и активацией процессов окислительного стресса. Есть несколько причин, в связи с которыми вероятно изменение этого показателя у пациентов с ХСН: застой в малом круге кровообращения, гипоперфузия легочной ткани, активация процессов окислительного стресса.

**Оксид углерода (CO)** — очень распространенный в окружающей среде газ; в образцах выдыхаемого воздуха содержится как экзогенный компонент (продукт неполного сгорания углеводородов), так и эндогенный (образуется в организме как побочный продукт в метаболизме гемоглобина, миоглобина и других белков, содержащих гем). Показано [3], что не только молекула CO структурно схожа с молекулой NO, но CO выполняет сходную биологическую роль. В физиологических концентрациях CO является цитопротектором, обладает антиоксидантным, противовоспалительным свойствами, уменьшает апоптоз. В экспериментальных работах показано, что CO может вызывать вазодилатацию, препятствует росту гладких мышечных клеток в стенках сосудов, а также снижает агрегацию тромбоцитов. Известно, что процессы окислительного стресса и воспалительные цитокины увеличивают экспрессию гем-оксигеназы, что приводит к увеличению концентрации эндогенного CO. В высоких концентрациях CO теряет свою защитную функцию, и, напротив, способствует ремоделированию сосудистой стенки, уменьшает опосредованную NO вазодилатацию, активизирует перекисное окисление липопротеидов низкой плотности, а также усиливает гипоксию тканей, связываясь с гемоглобином.

**Пентан.** Еще одним классом летучих органических соединений, часто выявляемых в выдыхаемом воздухе, являются предельные углеводороды. Считается, что они образуются

при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот и отражают активность этого процесса. Наиболее изученным в этом классе соединений является пентан. В окружающем воздухе пентан не определяется; таким образом, можно считать, что выдыхаемый пентан имеет эндогенное происхождение. Некоторые исследователи [4] показали статистически значимое повышение уровня пентана у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) по сравнению с таковым у больных без ИМ и здоровыми добровольцами ( $p < 0,001$ ). Однако в последующих исследованиях [5] концентрация пентана у пациентов с ИМ, стабильной стенокардией и группой контроля не различалась. Исходя из того что пентан является конечным продуктом перекисного окисления липидов, пытались оценить связь между концентрацией выдыхаемого пентана и уровнем малонового диальдегида (МДА) в крови у пациентов со стенокардией напряжения, нестабильной стенокардией и здоровыми добровольцами [6]. МДА не различался между нестабильной и стабильной стенокардией, но был достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,005$ ). Концентрация выдыхаемого пентана между группами не различалась. Корреляции между уровнем МДА и концентрацией пентана не обнаружено. В другом исследовании [7], в котором наблюдались пациенты после трансплантации сердца, уровень выдыхаемого пентана статистически значимо повышался у пациентов с реакцией отторжения трансплантата. Концентрация выдыхаемого пентана ниже 2,43 нмоль/л практически исключала это состояние. В сходном исследовании [8], включавшем 44 пациента после трансплантации легких, статистически значимых различий в выдыхаемом воздухе между пациентами с отторжением трансплантата и без него не было.

**Изопрен** — представитель класса ненасыщенных углеводов диенового ряда, является мономером натурального каучука и структурной единицей для множества биологических соединений — терпеноидов. В организме человека он образуется в процессе биосинтеза липидов. Именно с этим связана значительная его корреляция с уровнем общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [9] в крови, а также снижение его концентрации в выдыхаемом воздухе на фоне терапии статинами [10]. Концентрация выдыхаемого изопрена изменяется при ряде состояний. Во-первых, это болезни сердечно-сосудистой системы. В небольшом исследовании S. Mendis и соавт. [11] показали, что уровень изопрена статистически значимо повышался у пациентов с ИМ по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией или здоровыми добровольцами ( $p < 0,01$ ). В другом исследовании [12] наблюдались 24 пациента во время кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения; концентрация изопрена коррелировала с последующим кардиологическим исходом. Кроме того, отмечено, что концентрация изопрена в выдыхаемом воздухе зависит от частоты сердечных сокращений и уровня физической нагрузки [13]. Во-вторых, в целом ряде исследований выявлялось существенное увеличение концентрации выдыхаемого изопрена у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [14, 15].

**Ацетон.** Проведено множество исследований клинической значимости выдыхаемого ацетона, была отмечена его достоверная связь с уровнем глюкозы в крови. Разрабатываются приборы для ранней диагностики сахарного диабета на основе

этого метода [16]. Необходимо отметить, что кетоновые тела служат одним из источников энергии для миокарда. В норме около 7% кислорода, потребляемого левым желудочком, расходуется на окисление кетоновых тел [17]. В ряде исследований отмечено, что в терминальных стадиях сердечной недостаточности может увеличиваться продукция кетоновых тел. Так, в работе J. Lommi и соавт. [18], включившей 45 пациентов с ХСН и 14 здоровых добровольцев, уровень кетоновых тел (ацетоацетат и  $\beta$ -гидроксипутират) был достоверно выше у пациентов с ХСН. Концентрация кетоновых тел коррелировала с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), давлением в легочной артерии и концентрацией норадреналина в циркулирующей крови. В исследовании A. Janardhan и соавт. [19], включившем 11 пациентов с тяжелой ХСН и 10 здоровых добровольцев, отмечено достоверное снижение потребления кетонов скелетными мышцами у пациентов с ХСН при нормальном метаболизме кетонов в сердечной мышце. Авторы предполагают, что это может быть одной из причин развития миопатии и слабости у пациентов с ХСН.

Целью нашего исследования являлась оценка возможности PTR-MS в диагностике ХСН.

## Материал и методы

Обследованы пациенты с подтвержденным диагнозом ХСН II—III ФК согласно классификации NYHA ( $n=19$ ) и лица без сердечной недостаточности ( $n=16$ ). Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию по стандартному протоколу, ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. У всех пациентов брали пробы выдыхаемого воздуха натощак в специальные мешки Tedlar с анализом состава воздуха при помощи протонного масс-спектрометра Compac PTR-MS.

Общая характеристика больных приведена в таблице 1. Пациенты двух групп статистически значимо не различались по возрасту, полу, сопутствующей патологии и основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Перед анализом содержания летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе аппарат PTR-MS калибровали атмосферным воздухом, очищенным от основных загрязняющих газов (метан и монооксид углерода) с помощью генератора «нулевого» воздуха Sonimix 3057. Затем состав выдыхаемого воздуха анализировали по отклонению содержания тех или иных веществ по отношению к их концентрации в «нулевом» воздухе.

Основные характеристики групп сравнивали с использованием  $t$ -критерия для независимых и связанных выборок для непрерывных переменных с правильным распределением

и  $U$ -критерия Манна—Уитни для непрерывных переменных с распределением, отличным от нормального, а также критерия знаковых рангов Вилкоксона для непрерывных переменных с неправильным распределением. Корреляции оценивали по методу Пирсона и Спирмена. Все статистические операции выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistic, версия 22.

## Результаты

Проанализированы пробы воздуха, взятые у пациентов с ХСН II—III ФК, и сопоставлены с результатом у пациентов без ХСН (табл. 2).

По результатам анализа у пациентов, страдающих ХСН II—III ФК, при отсутствии существенных различий по основным характеристикам, иной патологии сердца и сопутствующим заболеваниям в выдыхаемом воздухе были достоверно повышены концентрации ацетона, формальдегида, уксусной кислоты, ксилы и бензоатов. Данные о повышении концентрации ацетона у пациентов с ХСН ожидаемы и имеют патофизиологическое обоснование. По результатам ROC-анализа с чувствительностью 88,2% и специфичностью 60% можно ожидать наличие у пациента ХСН при повышении уровня ацетона более 307,32 ppb ( $AUC=0,796$ ; 95% доверительный интервал от 0,637 до 0,955;  $p=0,004$ ).

Кроме того, выявлена достоверная отрицательная корреляция Спирмена между ФВ ЛЖ и концентрацией ацетона ( $r=-0,563$ ;  $p=0,001$ ).

## Обсуждение

Анализ выдыхаемого воздуха методом PTR-MS позволяет определить с высокой точностью содержание множества летучих органических соединений. Из них содержание 24 веществ в пробах было достоверно отлично от нулевого показателя. При сравнении проб у пациентов с ХСН и без ХСН статистически значимо различались концентрации четырех веществ. Содержание ацетона, формальдегида, уксусной кислоты, ксилы и бензоатов было достоверно выше у больных с подтвержденной ХСН II и III ФК по NYHA. Пациенты обеих групп статистически значимо не различались по возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний, что могло бы повлиять на содержание указанных веществ в выдыхаемом воздухе. Дальнейший анализ продемонстрировал высокую чувствительность и достаточную специфичность выявления повышенного содержания ацетона в выдыхаемом воздухе в диагностике ХСН. Основываясь на полученных результатах и принимая

**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов**

Показатель	Пациенты без ХСН ( $n=16$ )	Пациенты с ХСН ( $n=19$ )	$p$
Возраст, годы	64±10	69±11	NS
Мужчины	9 (56,3)	14 (73,7)	NS
Гипертоническая болезнь	14 (87,6)	18 (96,7)	NS
Ишемическая болезнь сердца	3 (18,9)	12 (63,1)	0,021
Стенокардия напряжения	1 (6,3)	5 (26,3)	NS
ИМ в анамнезе	2 (12,6)	7 (36,8)	NS
Сахарный диабет	2 (12,5)	1 (5,3)	NS
ФВ ЛЖ, %	69±4	41±9	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,4	3,7±1,7	0,021

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ИМ — инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Здесь и в табл. 2: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NS — статистически незначимо.



Таблица 2. Анализ выдыхаемого воздуха, полученного от пациентов с ХСН по сравнению с лицами без ХСН

Вещество	Средняя концентрация, ppb ( $10^{-9}$ )*		Сравнение	p
	пациенты без ХСН	пациенты с ХСН		
Ацетилен	5,9±1,63	5,68 (4,75; 6,79)	Не изменена	NS
HCN	15,16±1,54	15,46±1,8	Не изменена	NS
Формальдегид, сумма других веществ	1271,17±96,34	1365,93 (1294; 1469,5)	Повышена	0,04
Метанол, сумма других веществ	261,31±60,27	256,3 (226,5; 330,2)	Не изменена	NS
Ацетонитрил	17,61 (8,9; 46,63)	30,5±27,47	Не изменена	NS
Пропилен	107,87±33,64	168,74 (87,5; 589,9)	Недостаточно повышена	0,053
Ацетальдегид	194,21±29,74	197,8 (171,5; 275,1)	Не изменена	NS
Этанол	10,43 (9,25; 20,94)	15,26 (12,43; 32,3)	Не изменена	NS
1,3-бутадиен	1,55 (1,25; 3,23)	2,57 (1,98; 5,1)	Не изменена	NS
Ацетон	325,72±97,46	683,4 (333,9; 3084,7)	Повышена	0,004
Уксусная кислота	22,94±4,1	34,3±12,5	Повышена	0,002
Диметилсульфид	5,0±2,0	5,92 (3,04; 8,36)	Не изменена	NS
Изопрен	16,31±5,22	12,8±7,2	Не изменена	NS
Метилвинилкетон, метакролеин	3,04±1,5	4,3±3,8	Не изменена	NS
Метилэтилкетон	1,6±0,7	1,93 (1,32; 4,08)	Не изменена	NS
Пероксиацетилнитрат	0,66 (0,54; 0,8)	0,65 (0,5; 0,97)	Не изменена	NS
Бензол, диметилсульфоксид	0,76 (0,68; 2,29)	0,98 (0,65; 1,5)	Не изменена	NS
Терпены	3,79 (2,84; 6,98)	3,22 (1,83; 4,8)	Не изменена	NS
2-метилбутен-3-ол-2	0,89 (0,74; 2,57)	1,1 (0,86; 2,7)	Не изменена	NS
Толуол	1,18 (0,9; 3,63)	1,66 (1,3; 3,1)	Не изменена	NS
Фенол	2,44 (1,7; 10,33)	2,93 (2,0; 10,9)	Не изменена	NS
Диметилфуран, Диметилпиразол	0,55 (0,41; 1,43)	0,69 (0,48; 1,2)	Не изменена	NS
Стирол	0,37 (0,29; 0,54)	0,42 (0,34; 0,7)	Не изменена	NS
Ксилол, С8-бензолы	0,64 (0,59; 1,19)	1,82 (0,79; 4,9)	Повышена	0,033
Пропилбензол	0,6 (0,44; 1,07)	0,75 (0,54; 1,4)	Не изменена	NS
NO+	0,71 (0,62; 1,07)	0,8±0,1	Не изменена	NS
O <sub>2</sub> +	16,35±1,5	16,9±1,5	Не изменена	NS
H <sub>2</sub> O+(H <sub>2</sub> O)	0,23±0,05	0,26±0,08	Не изменена	NS

*Примечание.* \* — ppb — единица изменения концентрации в газовых смесях (число молекул выявленного вещества на миллиард других молекул). Концентрация для переменных с нормальным распределением указана в виде среднего±стандартное отклонение, для переменных с отличным от нормального распределением — в виде медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). В случаях, если в группах были переменные с нормальным распределением, использовано сравнение средних, во всех прочих случаях использован *U*-критерий Манна–Уитни.

во внимание данные литературы, следует считать оценку концентрации летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе диагностически значимым методом в выявлении ХСН. Метод PTR-MS оказался эффективным и надежным в выявлении различий по спектру выдыхаемого воздуха у пациентов без признаков сердечной недостаточности и с подтвержденным диагнозом ХСН. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования как по выявлению других летучих органических соединений — маркеров ХСН, так и по определению патофизиологической основы повышения содержания этих веществ в выдыхаемом воздухе у больных ХСН. Это позволит в значительной степени упростить и оптимизировать диагностику ХСН, начинать своевременное лечение таких больных, а также эффективно контролировать течение болезни. Кроме того, предстоит выяснить, является ли уровень ацетона ранним маркером ХСН, а также оценить специфичность его у пациентов с другими заболеваниями (например, сахарным диабетом).

зиологической основы повышения содержания этих веществ в выдыхаемом воздухе у больных ХСН. Это позволит в значительной степени упростить и оптимизировать диагностику ХСН, начинать своевременное лечение таких больных, а также эффективно контролировать течение болезни. Кроме того, предстоит выяснить, является ли уровень ацетона ранним маркером ХСН, а также оценить специфичность его у пациентов с другими заболеваниями (например, сахарным диабетом).

#### Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ИГПО

Сыркин А.Л. — д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Копылов Ф.Ю. — д.м.н., проф., проф. кафедры.

Чомахидзе П.Ш. — к.м.н., доцент кафедры.

Быкова А.А. — ассистент кафедры.

Щекочихин Д.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры.

ФГАОУ ВПО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

Яковлев Д.Ю. — аспирант кафедры управления бизнес-проектами.

Факультет автоматизации и электроники

Кафедра микро- и нанoeлектроники

Шалтаева Ю.Р. — аспирант кафедры.

Беляков В.В. – к.техн.н., доцент кафедры.  
 Першенков В.С. – д.техн.н., зав. кафедрой, декан факультета.  
 Головин А.В. – к.техн.н., мл.н.с. кафедры.  
 Васильев В.К. – к.техн.н., инженер кафедры.  
 Малкин Е.К. – инженер кафедры.  
 Самотаев Н.Н. – к.техн.н., доцент кафедры.  
 Громов Е.А. – инженер кафедры.  
 Иванов И.А. – аспирант кафедры.  
 Липатов Д.Ю. – аспирант кафедры.

**ФГУ Федеральный научный центр НИИ системных исследований РАН, Москва**

Бетелин В.Б. – д.физ.-мат.н., проф., акад. РАН, директор НИИ.  
 Email: aabykova@yandex.ru

#### Information about the authors:

**First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia**

*Preventive and emergency cardiology department*

Bykova A.A. – assistant of the department.

Email: aabykova@yandex.ru

### ЛИТЕРАТУРА

1. Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Першенков В.С., Самотаев Н.Н., Головин А.В., Васильев В.К., Малкин Е.К., Громов Е.А., Иванов И.А., Липатов Д.Ю., Яковлев Д.Ю. Перспективы диагностики различных заболеваний по составу выдыхаемого воздуха. *Клиническая медицина* 2013;10:16–21.
2. Yamaya M., Sekizawa K., Ishizuka S., Monma M., Sasaki H. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma. *Eur Respir J* 1999;13:757–760.
3. Horváth I., MacNee W., Kelly F.J., Dekhuijzen P.N., Phillips M., Döring G., Choi A.M., Yamaya M., Bach F.H., Willis D., Donnelly L.E., Chung K.F., Barnes P.J. «Haemoxigenase-1 induction and exhaled markers of oxidative stress in lung diseases», summary of the ERS Research Seminar in Budapest, Hungary, September, 1999. *Eur Respir J* 2001;18:420–430.
4. Weitz Z.W., Birnbaum A.J., Sobotka P.A., Zarling E.J., Skosey J.L. High breath pentane concentrations during acute myocardial infarction. *Lancet* 1991;337:933–935.
5. Mendis S., Sobotka P.A., Euler D.E. Expired hydrocarbons in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Res* 1995;23:117–122.
6. Mendis S., Sobotka P.A., Leja F.L., Euler D.E. Breath pentane and plasma lipid peroxides in ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1995;19:679–684.
7. Sobotka P.A., Gupta D.K., Lansky D.M., Costanzo M.R., Zarling E.J. Breath pentane is a marker of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:224–229.
8. Studer S.M., Orens J.B., Rosas I., Krishnan J.A., Cope K.A., Yang S., Conte J.V., Becker P.B., Risby T.H. Patterns and significance of exhaled-breath biomarkers in lung transplant recipients with acute allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1158–1166.
9. Karl T., Prazeller P., Mayr D., Jordan A., Rieder J., Fall R., Lindinger W. Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *J Appl Physiol* 2001;91:762–770.
10. Stone B.G., Besse T.J., Duane W.C., Evans C.D., DeMaster E.G. Effect of regulating cholesterol biosynthesis on breath isoprene excretion in men. *Lipids* 1993;28:705–708.
11. Mendis S., Sobotka P.A., Euler D.E. Expired hydrocarbons in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Res* 1995;23:117–122.
12. Pabst F., Miekisch W., Fuchs P., Kischkel S., Schubert J.K. Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath biomarkers: an observational study. *J Cardiothorac Surg* 2007;2:37.
13. Karl T., Prazeller P., Mayr D., Jordan A., Rieder J., Fall R., Lindinger W. Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *J Appl Physiol* 2001;91:762–770.
14. Trovarelli G., Brunori F., De Medio G.E., Timio M., Lippi G., Pelli M.A., Capodicasa E. Onset, time course, and persistence of increased haemodialysis-induced breath isoprene emission. *Nephron* 2001;88:44–47.
15. Capodicasa E., Brunori F., De Medio G.E., Pelli M.A., Vecchi L., Buoncrisiani U. Effect of two-hour daily hemodialysis and sham dialysis on breath isoprene exhalation. *Int J Artif Organs* 2007;30:583–588.
16. Minh T.D., Oliver S.R., Ngo J., Flores R., Midyett J., Meinardi S., Carlson M.K., Rowland F.S., Blake D.R., Galassetti P.R. Noninvasive measurement of plasma glucose from exhaled breath in healthy and type 1 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E1166–1175.
17. Bartelds B., van der Leij F.R., Kuipers J.R. Role of ketone bodies in perinatal myocardial energy metabolism. *Biochem Soc Trans* 2001;29(Pt. 2): 325–330.
18. Lommi J., Kupari M., Koskinen P., Näveri H., Leinonen H., Pulkki K., Härkönen M. Blood ketone bodies in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:665–672.
19. Janardhan A., Chen J., Crawford P.A. Altered systemic ketone body metabolism in advanced heart failure. *Tex Heart Inst J* 2011;38:533–538.

Поступила 12.05.15 (Received 12.05.15)

## Плейотропные эффекты аторвастатина у больных с хронической формой ишемической болезни сердца

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.42-46>

В.П. МИХИН, Ю.А. ЖИЛЯЕВА, Н.И. ГРОМНАЦКИЙ

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Контактная информация: Михин В.П. E-mail: [mikhinvp@yandex.ru](mailto:mikhinvp@yandex.ru)

Обследованы 52 пациента с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения II—III функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I—IIA стадии, в сочетании с гиперхолестеринемией в возрасте 53—65 лет ( $58,2 \pm 6,5$  года). Из них 20 человек с уровнем общего холестерина (ОХС) от 5,0 до 6,50 ммоль/л получали наряду с традиционной антиангинальной терапией дженерический аторвастатин торвакард в дозе 10 мг/сут и 32 пациента с уровнем ОХС от 6,51 до 8,0 ммоль/л принимали торвакард 20 мг/сут. В результате 3-месячной терапии невысокими дозами торвакарда отмечено снижение уровня С-реактивного белка, эндотелина-1, толщины интимы—медии, улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на морфофункциональные параметры сосудистой стенки.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия, аторвастатин, дисфункция эндотелия, плейотропные эффекты статинов.

## Pleiotropic Effects of Atorvastatin in Patients With Chronic Ischemic Heart Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.42-46>

V.P. MIKHIN, Yu.A. ZHILYAEVA, N.I. GROMNACKY

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Contact information: Mikhin V.P. E-mail: [mikhinvp@yandex.ru](mailto:mikhinvp@yandex.ru)

Examined 52 patients with a diagnosis Ischemic heart disease: stable angina II—III FC CHF I—IIA stage, in combination with hypercholesterolemia aged 53—65 years ( $58,2 \pm 6,5$ ), receiving together with traditional antianginal therapy generic atorvastatin Torvakard in the dose of 10 mg/day (20 people) with the level of total cholesterol from 5.0 to 6.50 mmol/l, patients with cholesterol levels from 6.51 to 8.0 mmol/l was taking Torvakard 20 mg/day (32 person). As a result of 3 months therapy with low doses of Torvakarda decreased level of CRP, endothelin-1, IMT, improving the parameters of endothelium-dependent vasodilation, which shows the positive impact of the drug on morphological and functional parameters of the vascular wall.

Key words: ischemic heart disease; hypercholesterolemia; atorvastatin; endothelial dysfunction; pleiotropic effects of statins.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать среди причин инвалидности и смертности взрослого населения экономически развитых стран мира [1]. При этом ведущая роль принадлежит атеросклеротическому поражению сосудов, что ведет к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии [2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении фатальных проявлений атеросклероза [3], дальнейшее снижение заболеваемости и смертности от ССЗ возможно лишь при условии повсеместной активной первичной и вторичной профилактики, направленной на коррекцию факторов риска [2].

Статины, в основе действия которых лежит ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту — предшественник стероидов, включая холестерин (ХС), являются в настоящее время наиболее эффективной группой лекарственных препаратов, гиполипидемическая и антиатерогенная активность которых подтверждена результатами многочисленных многоцентровых клинических исследований [4, 5], доказавших способность этих препаратов уменьшать вероятность фатальных сердечно-сосудистых осложнений, улучшать качество и продолжительность жизни [6, 7].

Для вторичной и особенно первичной профилактики атеросклероза особое значение придается сохранению функции сосудистого эндотелия [8], эластических свойств сосудистой стенки [9] и

активности воспалительных процессов в ней, а ряд параметров, характеризующих морфологию (толщина комплекса интима—медиа — ТИМ) и жесткость сосудистой стенки, вошли в современные рекомендации как субклинические критерии поражения органов-мишеней [10].

Одним из эффективных статинов, обладающих указанными плейотропными свойствами, является аторвастатин, препарат третьего поколения статинов (первым статином, нашедшим клиническое применение, стал выделенный из *Aspergillus terreus* ловастатин, зарегистрированный в США в 1987 г.) [11]. Наряду с оригинальным препаратом (брендом), известным под названием липримар, имеющим огромную доказательную базу антиатеросклеротической эффективности, в мире производится целый ряд дженерических препаратов, содержащих аторвастатин. Несмотря на сложившееся в прежние годы недоверие к качеству и эффективности дженерических препаратов, отдельные дженерики показывают свою эффективность, которая сочетается с более низкой, в отличие от бренда, ценой, и потому их часто назначают кардиологи и терапевты. Одним из таких препаратов, содержащих аторвастатин, является торвакард (зентива, группа «Санофи»). Однако в настоящее время существует мало работ по оценке плейотропной эффективности дженерических препаратов, в связи с чем и было выполнено настоящее исследование.

Цель работы: оценить плейотропные эффекты дженерического препарата, содержащего аторвастатин, — торвакарда у больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 42—46

## Материал и методы

Исследование выполнено в двух рандомизированных (рандомизация по критериям: уровень ХС и возраст) группах больных ИБС, со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I—IIА стадии в сочетании с гиперхолестеринемией, в возрасте 53—65 лет ( $58,2 \pm 6,5$  года). У 46 больных наблюдалась артериальная гипертензия легкой либо средней степени тяжести. Критерии включения в исследование: стабильная стенокардия напряжения II—III ФК, верифицирована клинически и по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы; наличие легкой и средней гиперхолестеринемии; отсутствие систематического приема статинов не менее 3 мес до включения в исследование, отсутствие противопоказаний к терапии статинами; наличие информированного согласия пациента. Из исследования исключали лиц с выраженной патологией дыхательной, гепаторенальной, пищеварительной, эндокринной систем; наследственной гиперлипидемией, ХСН более IIА стадии.

После включения в исследование обе группы получали стандартную терапию (кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол 2,5—5 мг/сут; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл 10 мг/сут; блокатор кальциевых каналов амлодипин 2,5—5 мг/сут; ацетилсалициловая кислота — 75 мг/сут), при необходимости лечение дополняли пролонгированными нитратами (изосорбид-монокитрат 30—40 мг/сут). В течение 12 нед 20 пациентов с уровнем ОХС от 5,0 до 6,5 ммоль/л получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут, 32 пациента с уровнем ОХС от 6,51 до 8,0 ммоль/л принимали аторвастатин 20 мг/сут. В отсутствие в течение первых 3 мес достижения целевых уровней ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) дозу статинов увеличивали. В качестве препарата, содержащего аторвастатин, использовался торвакард (зентива).

Ежемесячно определяли липиды сыворотки крови — ОХС, триглицериды (ТГ), ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) прямым ферментативным методом (CHOD-PAP) при D500—550 нм с использованием реагентов Analyticon.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе с использованием многократной калибровки, набором Analyticon при D340 нм. Оценка уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови выполнена методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора Biomedica на анализаторе Тесан при D405 нм. Референтные значения — 0,3—7,0 пг/мл. Для оценки дисфункции сосудистого эндотелия (ДЭ) исходно и через 3 мес терапии статинами проводили пробу

с реактивной гиперемией (РГ) путем регистрации эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) [12] методом цветового доплеровского картирования потока ультразвуковым сканером с исследованием линейного датчика 7 МГц в триплексном режиме с определением изменения диаметра (D) ПА в процессе РГ при максимальной скорости кровотока с расчетом коэффициента ДЭ [13].

Изменения D сосуда и скорости кровотока при РГ оценивали в процентах от исходной величины (ЭЗВД в норме составляет 10% и более, при ДЭ снижается). ТИМ определяли путем ультразвукового дуплексного сканирования общей сонной артерии — ОСА с использованием линейного датчика 7 МГц. ТИМ ОСА определяли в положении больного лежа при незначительном отклонении головы в противоположную сторону, на 1—1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА по ее задней стенке.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6,0 и расчетом критерия *t* Стьюдента.

## Результаты

У включенных в исследование больных средний уровень ОХС в сыворотке крови превышал норму и соответствовал легкой или умеренной степени гиперхолестеринемии. Отмечался повышенный уровень СРБ (высокочувствительный СРБ >3 мг/л), ЭТ-1 в сыворотке крови, а также пограничные значения ТИМ с обеих сторон ОСА. Из-за отсутствия различий между ТИМ слева и справа результаты были усреднены.

При оценке ЭЗВД в пробе с РГ значения D0 ПА не различались между группами, а степень дилатации  $\Delta$  D02 ПА обследуемых больных составляла менее 10%, среди всех пациентов преобладали лица со степенью дилатации ПА в манжеточной пробе 7,5—3%. Средние исходные значения  $\Delta$  D02 в группах пациентов, принимавших аторвастатин по 10 и 20 мг/сут, составили 6,8 и 5,4% соответственно.

Отсутствие статистически значимых различий между большинством значений основных исходных показателей в указанных рандомизированных группах, наличие единых критериев включения больных в исследование позволяют считать эти группы сопоставимыми.

Применение аторвастатина сопровождалось позитивным изменением липидного состава крови, однако при использовании препарата не все параметры достигали целевого уровня (табл. 1, рис. 1), в связи с чем через 3 мес лечения и завершения исследования доза аторвастатина была увеличена.

При оценке концентрации СРБ в сыворотке крови у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне лечения аторваста-

**Таблица 1. Содержание липидов в сыворотке крови у больных ИБС на фоне терапии аторвастатином в различных дозовых режимах**

Показатель	Дозы аторвастатина, мг/сут	Сроки исследования		
		до лечения	1 мес терапии	3 мес терапии
ОХС, ммоль/л	10	5,70±0,37	5,08±0,23*	4,52±0,21*
	20	7,40±0,38	5,40±0,28*	4,96±0,14*
ХС ЛНП, ммоль/л	10	3,65±0,13	3,16±0,13*	2,64±0,16*
	20	5,23±0,19	3,44±0,13*	3,19±0,11*
ХС ЛВП, ммоль/л	10	0,97±0,03	0,99±0,03	1,06±0,03*
	20	0,99±0,04	1,02±0,03	1,07±0,04
ТГ, ммоль/л	10	2,38±0,09	2,24±0,05	2,13±0,04*
	20	2,20±0,08	2,05±0,07	1,85±0,08*

*Примечание.* Здесь и в табл. 2—4 данные представлены в виде  $M \pm SD$ . ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОХС — общий холестерин; ХС — холестерин; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды. \* —  $p < 0,05$  для различий с исходными данными.



**Таблица 2. Влияние аторвастатина на уровень СРБ в сыворотке крови у больных ИБС**

Показатель	Дозы аторвастатина, мг/сут	Сроки исследования		
		до лечения	1 мес терапии	3 мес терапии
СРБ, мг/дл	10	4,0±0,24	2,99±0,15*	2,18±0,13*
	20	3,29±0,13	2,72±0,15*	1,84±0,14*

Примечание. Здесь и в табл. 5: СРБ — С-реактивный белок.

тином установлено, что через 1 мес приема аторвастатина 10 мг/сут уровень СРБ уменьшился на 25,3%, а через 3 мес терапии — на 45,5% ( $p<0,05$ ) от исходных значений. У пациентов, принимавших аторвастатин 20 мг/сут, уровни СРБ сократились на 17,3 и 44,1% ( $p<0,05$ ) через 1 и 3 мес лечения соответственно (табл. 2).

При проведении пробы с РГ через 3 мес терапии аторвастатином 10 мг/сут достоверного увеличения диаметра ПА не выявлено, наблюдалось расширение ПА на 9,7% в группе пациентов, принимавших препарат в дозе 20 мг/сут. Прирост линейной скорости кровотока ( $\Delta V_0$ ) через 3 мес лечения аторвастатином 20 мг/сут составил 49,1%, прироста скорости кровотока на фоне терапии препаратом в дозе 10 мг/сут не выявлено (табл. 3).

Средние исходные значения  $\Delta D_0$  в группах пациентов, получавших аторвастатин (10 и 20 мг/сут), составили 6,8 и 5,4% соответственно. Через 3 мес приема препарата 20 мг/сут прирост  $\Delta D_0$  ПА в пробе с РГ составил 46,3% ( $p<0,05$ ). Прироста  $\Delta D_0$  ПА на фоне терапии аторвастатином 10 мг/сут не наблюдалось.

При сравнении степени изменения напряжения сдвига кровотока на эндотелии ( $\tau$ , дин/см<sup>2</sup>) с его исходным значением (от 315,12 до 397,44 дин/см<sup>2</sup> в покое ( $\tau_0$ ) и от 355,88 до 443,46 дин/см<sup>2</sup> после РГ ( $\tau_2$ ) установлено, что терапия аторвастатином в двух дозовых режимах не влияла на уровень напряжения сдвига в покое. В пробе с РГ на фоне 3-месячной терапии препаратом 20 мг/сут отмечалось снижение  $\tau_2$  на 12,2% ( $p<0,05$ ). При приеме препарата 10 мг/сут изменений  $\tau_2$  не зарегистрировано (табл. 4).

При лечении аторвастатином в двух дозовых режимах через 1 мес терапии ТИМ не изменилась, однако через 3 мес терапии ТИМ снизилась на 6,56% ( $p<0,05$ ) у пациентов при лечении препаратом 10 мг/сут и на 9,23% ( $p<0,05$ ) при лечении препаратом 20 мг/сут (табл. 5, рис.2).

При оценке уровня ЭТ-1 в крови на фоне гиполипидемической терапии статинами, средняя исходная его концентрация

**Таблица 3. Результаты исследования плечевой артерии на ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией**

Показатель	Дозы аторвастатина, мг/сут	Сроки исследования	
		исходно	3 мес терапии
Исходный диаметр (D0) ПА, мм	10	3,86±0,20	3,94±0,20
	20	4,11±0,20	4,40±0,21
Диаметр ПА после декомпрессии (D2), мм	10	4,12±0,20	4,20±0,23
	20	4,33±0,24	4,75±0,11*
Исходная скорость кровотока (V0), м/с	10	0,47±0,02	0,45±0,01
	20	0,42±0,02	0,39±0,02
Прирост линейной скорости кровотока $\Delta V_0$ , %	10	33,5±2,4	33,8±1,7
	20	17,1±1,2	25,5±1,2*

Примечание. Здесь и в табл. 4: ПА — плечевая артерия.

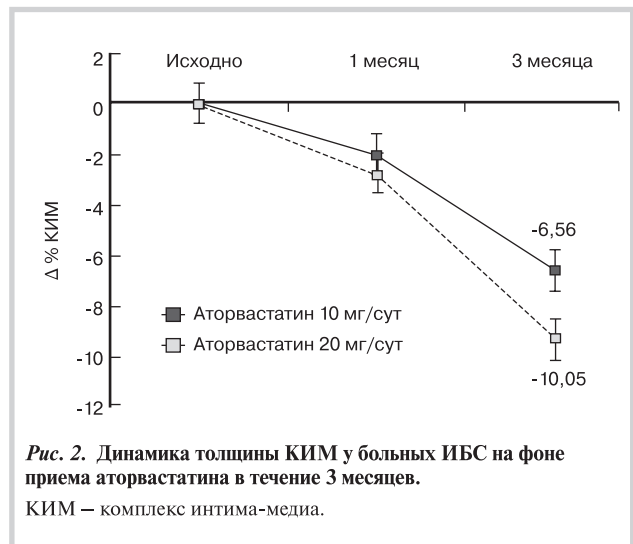
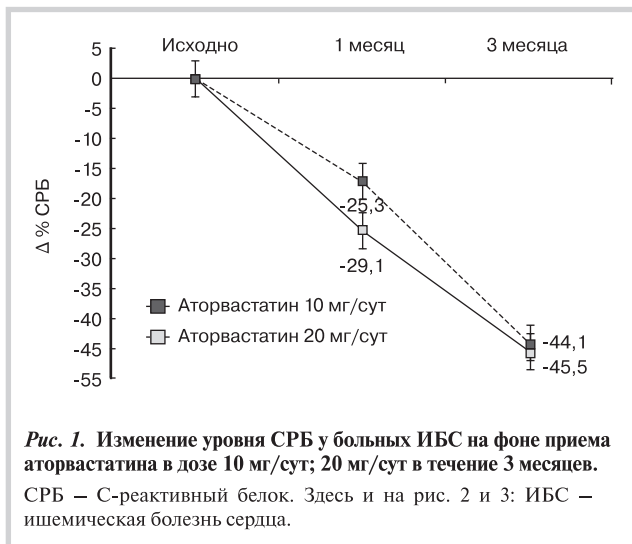
**Таблица 4. Изменение диаметра ПА и напряжения сдвига в пробе с РГ у больных ИБС на фоне терапии аторвастатином**

Показатель	Дозы торвакарда, мг/сут	Сроки исследования	
		исходно	3 мес терапии
$\Delta D_0$ , %	10	6,80±0,20	6,60±0,23
	20	5,40±0,19	7,90±0,18*
$\tau_0$ , дин/см <sup>2</sup>	10	362,84±47,2	354,6±41,3
	20	345,24±36,8	343,20±43,9
$\tau_2$ , дин/см <sup>2</sup>	10	420,24±52,3	403,20±42,1
	20	389,73±24,1	342,0±22,6*

Примечание. РГ — реактивная гиперемия;  $\Delta D_0$  — степень дилатации ПА;  $\tau_0$  — напряжение сдвига кровотока на эндотелии в покое;  $\tau_2$  — напряжение сдвига кровотока на эндотелии после РГ.

составляла 8,56 и 8,69 пг/мл в группах пациентов, принимавших аторвастатин 10 и 20 мг/сут, соответственно. В ходе исследования установлено, что через 3 мес терапии данным препаратом 10 мг/сут уровень ЭТ-1 снизился на 63,9% ( $p<0,05$ ), при лечении аторвастатином 20 мг/сут — на 50,6% ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными значениями (табл.5).

На фоне курсового лечения аторвастатином (10 и 20 мг/сут) отмечена хорошая переносимость препаратов. В течение всего периода наблюдения при ежемесячной оценке в крови уровня —печеночных трансаминаз активность аланинамино- и аспаргатаминотрансферазы не превышали верхней границы нормы более чем в 2 раза, уровни



**Таблица 5. Изменение величины ТИМ и содержания СРБ у больных ИБС на фоне терапии аторвастатином**

Показатель	Дозы аторвастатина, мг/сут	Сроки исследования	
		исходно	3 мес терапии
ТИМ, мм	10	0,823±0,018	0,769±0,022*
	20	0,769±0,021	0,698±0,024*
ЭТ-1, пг/мл	10	8,56±0,61	3,09±0,37*
	20	8,69±0,58	4,29±0,35*

*Примечание.* ТИМ – толщина комплекса интима–медиа; ЭТ-1 – эндотелин-1.

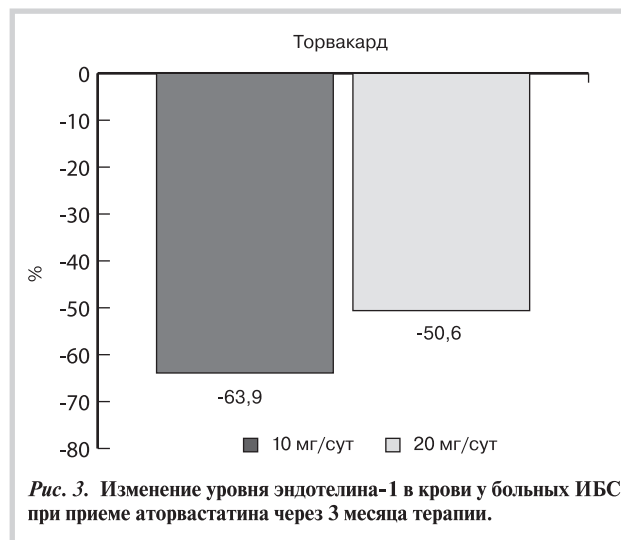
креатинфосфокиназы и креатинина также находились в пределах нормы (рис.3).

## Обсуждение

Таким образом, применение невысоких доз аторвастатина у больных с хронической формой ИБС сопровождалось снижением уровня СРБ, ЭТ-1, ТИМ, улучшением параметров ЭЗВД, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на морфофункциональные параметры сосудистой стенки.

Обращает внимание, что в невысоких дозовых режимах снижение уровня СРБ не зависит от дозового режима, в то время как изменения концентрации ЭТ-1, ТИМ и степень ЭЗВД связаны с дозой препарата.

В связи с широкой распространенностью нелипидных факторов риска [14], характеризующих степень поражения сосудистой стенки, их прогностическую роль в прогрессировании атеросклероза [15], полученные нами результаты свидетельствуют о возможности



**Рис. 3. Изменение уровня эндотелина-1 в крови у больных ИБС при приеме аторвастатина через 3 месяца терапии.**

эффективной коррекции указанных факторов с целью первичной и вторичной профилактики атеросклероза путем использования аторвастатина, в частности его дженерика торвакарда, за счет его плейотропных эффектов, наличие которых подтверждено в настоящем исследовании, а его гиполипидемические свойства подтверждены ранее [16, 17]. Указанные эффекты аторвастатина (торвакарда) свидетельствуют о возможности широко использовать препарат у больных с высоким риском развития ССО, подбирая индивидуальные дозовые режимы, позволяющие как достичь целевых уровней ХС [18], так и скорректировать за счет плейотропных эффектов препарата ряд сосудистых проатерогенных факторов.

## Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск**

*Кафедра внутренних болезней N2*

Михин В.П. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Жилыева Ю.А. – ....

Громнацкий Н.И. – .....

E-mail:mikhinvp@yandex.ru

Information about the author:

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Mikhin V.P. – MD, professor.

E-mail:mikhinvp@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Shalnova S.A., Deev A.D. Ishemicheskaja bolezn serdca v Rossii: rasprostranennosti lechenie (po dannym kliniko-jepidemiologicheskikh issledovanij). *Terapevticheskij arhiv* 2011;83(1):7–12. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив* 2011;83(1):7–12).
- Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D. Sochetanie ishemicheskoi bolezn serdca s drugimi neinfekcionnymi zabolevanijami v populjacii vzroslogo naselenija: associacii s vozrastom i faktorami riska ot imeni issledovatelej. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2015;14(4):44–
- Russian (Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска от имени исследователей. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14(4):44–45).
- Shalnova S.A., Oganov R.G., Stjeg F.G., Ford J. Ishemicheskaja bolezn serdca. *Sovremennaja realnost po dannym Vsemirnogo Registra CLARIFY. Kardiologija* 2013;53(8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного Регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013;53(8):28–33).

4. Farmer J.A., Gotto A.M. Jr. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. *Am J Cardiol* 2003;92(1A):3i–9i.
5. Kaplan N.M. The ASCOT trial: a closer look. *J Hypertens* 2006;24(2): 211–214.
6. Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Smertnost ot serdechno-sosudistyh i drugih hronicheskikh neinfekcionnyh zaboлеvanij sredi trudospobnogo naselenija Rossii. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2006;5(6): 95–107. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(6):95–107).
7. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110(9):1061–1068.
8. Miljagin V.A., Osipenkova T.A., Zhigunova E.P., Poljakov M.V. Rol obemnoj sfigmografii v opredelenii serdechnososudistogo riska. V sbornike: profilaktika 2015 nauchno-praktičeskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem. Ser. «Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika; Specialnyj vypusk» Rossijskoe kardiologičeskoe obščestvo. 2015;13a–13b. Russian (Милягин В.А., Осипенкова Т.А., Жигунова Е.П., Поляков М.В. Роль объемной сфигмографии в определении сердечнососудистого риска. В сборнике: профилактика 2015 научно-практическая конференция с международным участием. Сер. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Специальный выпуск» Российское кардиологическое общество. 2015;13a–13b).
9. Stacenko M.E., Derevjanchenko M.V. Vozmožnosti korekcii disfunkcii jendotelija na fone kombinirovannoј antigipertenzivnoј terapii u bolnyh arterialnoј gipertonieј s saħarnym diabetom 2-go tipa. *Kardiologija* 2015;55(3):17–20. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2015;55(3):17–20).
10. Diagnostika i lečenie arterialnoј gipertenzii (Kliničeskie rekomendacii) RMOAG, 2013. *Kardiologičeskij vestnik* 2015; (1):5-30. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации) РМОАГ, 2013. *Кардиологический вестник* 2015; (1):5-30).
11. Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2353–2357.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115.
13. Ivanova O.V., Rogozova A.N., Balahonova T.V. Opredelenie čuvstvitel'nosti plečevoj arterii k naprjazheniju sdviga na jendotelii kak metod ocenki sostojanija jendotelijzavisimoj vazodilatacii s pomoshhju ultrazvuka vysokogo razreshenija u bolnyh s arterialnoј gipertenzieј. *Kardiologija* 1998;38(3):37–41. Russian (Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998;38(3):37–41).
14. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s celju profilaktiki i lečenija ateroskleroza Rossijskie rekomendacii V peresmotr. Moskva. 2012. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, В пересмотр. М., 2012).
15. Susekov A.V. Sovremennye podhody v lečenii dislipidemij: ot nauchnyh diskussij k konkretnomu bolnomu. *Medicinskij sovet* 2015;12: 94–103. Russian (Сусеков А.В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. *Медицинский совет* 2015;12:94–103).
16. Zhiljaeva Ju.A., Mihin V.P., Gromnackij N.I., Zhiljaeva O.A., Panchenko G.V. Sostojanie parametrov perekisnogo okislenija lipidov krovi i elastičeskikh svojstv sosudistoj stenki u bolnyh ishemičeskoј boleznju serdca na fone terapii dzheneričeskimi statinami. *Kursk. nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorove»* 2013;4:66–72. Russian (Жиляева Ю.А., Михин В.П., Громнацкий Н.И., Жиляева О.А., Панченко Г.В. Состояние параметров перекисного окисления липидов крови и эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»* 2013; 4:66–72).
17. Mihin V.P., Zhiljaeva Ju.A. Dzheneričeskie statiny v kliničeskoј praktike: deshevyje zameniteli ili dostojnaja alternativa brendam. *Atorvastatin. Arhiv vnutrennej mediciny* 2012;2:21–25. Russian (Михин В.П., Жиляева Ю.А. Дженерические статины в клинической практике: дешевые заменители или достойная альтернатива брендам. *Аторвастатин. Архив внутренней медицины* 2012;2:21–25).
18. Rasprostranennost faktorov riska neinfekcionnyh zaboлеvanij v Rossijskoј populjacii v 2012–2013 gg. Rezultaty issledovanija JeSSE-RF ot avtorov Muromceva G.A., Koncevaja A.V., Konstantinov V.V. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2014;13(6):4 Russian (Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ от авторов Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6):4–11).

Поступила 08.02.16 (Received 08.02.16)

## Прогнозирование восстановления синусового ритма при пароксизме фибрилляции предсердий

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.47-50>

<sup>1</sup>А.В. МУРОМКИНА, <sup>2</sup>Б.А. БАЛЛОД, <sup>3</sup>О.А. НАЗАРОВА, <sup>4</sup>О.М. ДРАПКИНА

<sup>1</sup>ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; <sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Ивановский государственный энергетический университет им. В.И. Ленина, Иваново; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново; <sup>4</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Муромкина А.В. E-mail: AMuromkina@mail.ru

## Prognostication of Sinus Rhythm Restoration During Paroxysm of Atrial Fibrillation

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.47-50>

<sup>1</sup>A.V. MUROMKINA, <sup>2</sup>B.A. BALLOD, <sup>3</sup>O.A. NAZAROVA, <sup>4</sup>O.M. DRAPKINA

<sup>1</sup>Regional Cardiology Dispensary, Ivanovo, Russia; <sup>2</sup>Ivanovo State Power University named after V.I. Lenin, Ivanovo, Russia; <sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; <sup>4</sup>National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Muromkina A.V. E-mail: AMuromkina@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца, распространенность которого в популяции ежегодно увеличивается. Медико-социальная значимость данного нарушения ритма определяется, с одной стороны, высокой частотой обращения за медицинской помощью по поводу аритмии, с другой — необходимостью выбора оптимальной стратегии лечения (контроль ритма либо частоты желудочковых сокращений) при пароксизме ФП. В этой связи представляется актуальной разработка методов прогнозирования восстановления синусового ритма (СР) для определения тактики ведения больного в данной ситуации.

По данным зарубежных наблюдательных исследований, частота спонтанного восстановления СР при ФП в первые 24 ч от развития аритмии колеблется от 47 до 69% [1–3]. К независимым предикторам спонтанного восстановления СР при ФП относятся давность аритмии менее 24 ч [1], диаметр левого предсердия менее 40 мм [4], молодой возраст и отсутствие симптомов хронической сердечной недостаточности [5]. Предпринимались попытки использования математических методов (в частности, многофакторного анализа) для прогнозирования спонтанного восстановления СР на основе суммарного учета клинико-лабораторных данных, показателей электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных с ФП [6].

Метод оценки вариабельности ритма сердца (ВРС) является неотъемлемой частью обследования кардиологических больных [7–10]. Будучи традиционно ориентированным только на оценку СР, данный метод практически не используется у больных при нарушениях такового, в частности, при ФП. В связи с этим возможности оценки ВРС у больных с ФП изучены недостаточно. В зарубежной литературе имеются сообщения о применении метода оценки ВРС во время пароксизма ФП и у больных с постоянной формой этой аритмии, в частности, для оценки эффективности антиаритмических препаратов, а также для изучения взаимосвязи параметров

ВРС с характером сердечно-сосудистой патологии [11–14]. М.Р. van den Berg и соавт. отметили связь вариабельности желудочковых сокращений с тонусом блуждающего нерва у больных с постоянной формой ФП [15]. А.В. Недоступ и соавт. [16] показали эффективность оценки ВРС по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у больных с ФП для оценки уровня дигитализации, прогноза и риска развития угрожающих жизни аритмий. Л.А. Мартимьянова и соавт. описывали прогностическое значение некоторых показателей ВРС для восстановления СР при персистирующей ФП длительностью более 6 сут и успешного контроля числа сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме данной аритмии [17]. Однако данных о возможности метода оценки ВРС для раннего прогнозирования восстановления СР при пароксизме ФП в литературе нами не обнаружено.

Цель исследования: на основе оценки ВРС разработать способ прогнозирования восстановления СР у больных с пароксизмами ФП в первые 2 сут аритмии.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе ОБУЗ «Кардиологический диспансер», г. Иваново. В исследование были включены 187 больных с ФП (108 мужчин и 79 женщин, средний возраст  $59,6 \pm 10,5$  года), госпитализированных в стационар по поводу пароксизма ФП. Этиологическим фактором нарушения ритма чаще всего были гипертоническая болезнь — ГБ (109; 58,3%), ишемическая болезнь сердца — ИБС (11; 5,9%) или их сочетание (31; 16,6%). У 8 (4,3%) пациентов имелись ревматические пороки сердца, у 6 (3,2%) — тиреотоксикоз или последствия употребления алкоголя. У 22 (11,7%) пациентов диагностирована идиопатическая форма ФП. Все больные получали терапию по поводу основного заболевания, дезагреганты или антикоагулянты по показаниям, а также препараты для контроля ЧСС ( $\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, верапамил или дилтиазем, а также комбинации указанных препаратов). По показаниям назначались антиаритмические препараты с целью восстановления СР.

В зависимости от исхода лечения все пациенты с ФП были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, у которых

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 47–50



СР восстановился спонтанно или на фоне лечения (пароксизмальная и персистирующая ФП); 2-я группа — пациенты, у которых ФП сохранялась (постоянная ФП).

Пациентам выполнялись стандартное клинико-лабораторное обследование, регистрация ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ в М- и В-режимах в стандартных позициях. При поступлении также проводилась оценка ВРС путем анализа 5-минутной записи ЭКГ на фоне ФП. Исследование проводилось с помощью АПК «Поли-Спектр-8/EX» («Нейрософт», Иваново). Оценивались показатели спектрального анализа ВРС: LF — мощность спектра области низких частот (0,04; 0,15 Гц); HF — мощность спектра области высоких частот (0,15; 0,40 Гц); VLF — мощность спектра ультранизких частот (0,003; 0,15 Гц); LF/HF — отношение низко- и высокочастотных компонентов; TP — общая мощность спектра ритмограммы; показатели временного анализа ВРС: RRNN — средняя продолжительность интервала между кардиоциклами (мс); SDNN — стандартное отклонение средней продолжительности интервалов RR (мс), SDNN/RRNN — отношение стандартного отклонения к средней продолжительности интервала между кардиоциклами (коэффициент вариации).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica, версия 6.0. Количественные значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) в случае нормального распределения признака, медианы и интерквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль) при распределении, отличном от нормального. Качественные переменные описаны в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение групп по количественным признакам проводили при помощи критерия *t* Стьюдента или критерия *U* Манна—Уитни в зависимости от распределения признака. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основными этиологическими факторами аритмии являлись ГБ и миокардиодистрофия, которые одинаково часто отмечались в обеих группах пациентов. ИБС и пороки сердца достоверно чаще были причиной постоянной формы ФП (2-я группа). Идиопатический вариант аритмии чаще регистрировался у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП (1-я группа).

Сравнительная характеристика морфологических изменений сердца в выделенных группах представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Показатели ЭхоКГ у больных с ФП**

Показатель	1-я группа (n=86)	2-я группа (n=101)
<b>Левое предсердие</b>		
диаметр, мм	39,3±3,5	43,2±5,8*
площадь, см <sup>2</sup>	23,7±2,7	27,8±5,4*
<b>ЛЖ</b>		
конечный систолический размер, мм	52,0±3,8	54,0±6,2*
конечный диастолический размер, мм	34,6±4,5	37,4±6,5*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	124,5±23,5	138,3±33,4*
Фракция выброса ЛЖ, %	61,9±7,9	57,9±8,8*

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  для различий с показателями 1-й группы. ЭхоКГ — эхокардиография; ЛЖ — левый желудочек. Здесь и в табл. 2 и 3: ФП — фибрилляция предсердий.

По нашим данным, группы больных достоверно отличались по размерам полостей левого предсердия и левого желудочка (ЛЖ), степени выраженности гипертрофии ЛЖ и величине фракции выброса ЛЖ (которая, однако, не выходила за пределы нормы). Выявленные достоверные различия отчасти отражают наличие структурных изменений сердца, которые в ряде случаев обуславливают невозможность восстановления СР. Однако, по нашему мнению, эти различия с клинической точки зрения не препятствуют сравнению групп по другим параметрам, в том числе по показателям ВРС.

Больные получали сопоставимую патогенетическую терапию. Выбор схемы терапии у пациентов 1-й группы осуществлялся лечащим врачом с учетом этиологии аритмии, результатов предшествующего лечения. Пациенты 1-й группы получали препараты для контроля частоты желудочковых сокращений ( $\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды) или антиаритмические препараты (пропафенон, амиодарон). Пациенты 2-й группы получали  $\beta$ -адреноблокаторы изолированно или в сочетании с сердечными гликозидами. Антикоагулянтная терапия назначалась пациентам обеих групп при наличии высокого риска развития тромбэмболических осложнений (по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc).

Показатели ВРС обследованных больных, частотные и временные, приведены в табл. 2. Для более детального анализа 1-я группа была разделена на две подгруппы: 1А — восстановление СР в первые 2 сут (пароксизмальная ФП) и 1Б — восстановление СР методом плановой ЭИТ (персистирующая ФП).

Результаты проведенного анализа показали, что 1-я и 2-я группы достоверно различались только по мощности спектра ультранизких частот (VLF). Показатели ВРС при персистирующей форме ФП (подгруппа 1Б) не отличались от таковых при постоянной форме (группа 2-я), в то время как отмечены достоверно более высокие показатели TP, VLF, LF, HF, SDNN при постоянной форме ФП (2-я группа) по сравнению с пароксизмальной (подгруппа 1А).

Выявленные различия позволили нам предпринять попытку создания математической модели прогнозирования раннего восстановления СР у больных с пароксизмом ФП с использованием параметров ВРС на фоне аритмии.

Для определения прогностической значимости отдельных параметров ВРС был применен дисперсионный анализ. При оценке их значимости было установлено, что среди частотных показателей наиболее значимыми являются TP, HF, LF и VLF, а среди временных — SDNN и SDNN/RRNN.

Далее на основе алгоритма C&RT (Classification And Regression Tree) произведено построение «дерева решений» с помощью соответствующего модуля пакета интеллектуального анализа данных (Data Mining) программы Statistica. Результатом выполнения данной прогностической программы стало отнесение пациента к одной из двух групп: с высокой вероятностью восстановления СР или более вероятным сохранением ФП [18]. Данный способ прогнозирования восстановления СР у больных с пароксизмом ФП зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации [19].

На основе построенной модели создана компьютерная программа ДИСК\_3 («Диагностическая система прогнозирования восстановления синусового ритма при фибрилля-

**Таблица 2. Показатели ВРС в группах обследованных больных ФП**

Показатель	1-я группа (n=86)			2-я группа (n=101)
	в целом	подгруппа 1А (n=34)	подгруппа 1Б (n=52)	
TP, мс <sup>2</sup>	20012,0 (13269,0; 33231,0)	13468,0 (7692,0; 22113,0)	24123,0 (16553,5—38329,5)	24585,0 (14639,0—35919,0)#
VLF, мс <sup>2</sup>	1668,0 (965,0; 2527,0)	1103 (837,0; 2273,0)	1729,0 (1164,0—2817,5)	2000,5 (1500,5—3169,0)*#
LF, мс <sup>2</sup>	4933,0 (3952,0; 8452,0)	4435,0 (2330,0; 6119,0)	5857,5 (4475,0—9855,0)	6532,0 (3946,5—10819,5)#
HF, мс <sup>2</sup>	13584,0 (7847,0; 21197,0)	8733,0 (4322,0; 13980,0)	15391,0 (11045,0; 26194,0)	16400,5 (9683,0; 22829,5)#
LF/HF	0,42 (0,33; 0,50)	0,43 (0,38; 0,58)	0,39 (0,32; 0,47)	0,41 (0,35; 0,54)
RRNN, мс	715,0 (581,0; 828,0)	581,0 (447,0; 660,0)	768,5 (700,5; 890,0)	731,5 (615,5; 892,5)#
SDNN, мс	163,0 (128,0; 199,0)	128,0 (91,0; 163,0)	176,5 (141,0; 220,5)	174,0 (135,5; 210,0)#
SDNN/RRNN	0,22 (0,20; 0,26)	0,22 (0,198; 0,25)	0,23 (0,19; 0,26)	0,23 (0,2; 0,27)

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) \* — с показателями 1-й группы в целом; # — с показателями подгруппы 1А. ВРС — варибельность ритма сердца; TP — общая мощность спектра ритмограммы; VLF — мощность спектра ультранизких частот; LF — мощность спектра области низких частот; HF — мощность спектра области высоких частот; LF/HF — соотношение низко- и высокочастотных компонентов; RRNN — средняя продолжительность интервала между кардиоциклами; SDNN — стандартное отклонение средней продолжительности интервалов RR; SDNN/RRNN — отношение стандартного отклонения к средней продолжительности интервала между кардиоциклами.

**Таблица 3. Результаты прогнозирования восстановления СР у больных с ФП**

Показатель	Синусовый ритм восстановился (n=86)			Сохраняется ФП (n=101)
	пароксизмальная ФП	персистирующая ФП	в целом	
Прогноз, %	31	41	72	85
Совпадение прогноза и результата, %	91,2	78,8	83,7	84,2

*Примечание.* СР — синусовый ритм.

ции предсердий на основе анализа варибельности ритма сердца») [20].

Нами дополнительно проведена апробация предложенной математической модели путем сопоставления результатов прогнозирования восстановления СР с реальными результатами лечения у 187 человек с пароксизмом ФП (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при сопоставлении результатов прогнозирования восстановления СР в каждой из групп точность прогнозирования результатов лечения составила 78,8—91,2%. Наибольшая точность результатов прогнозирования отмечена в группе больных с пароксизмальной формой ФП, меньшая — в группе больных с персистирующей формой аритмии.

Таким образом, проведенное исследование дополнительно продемонстрировало возможность использования методики оценки ВРС у пациентов с ФП. Разработанный способ прогнозирования восстановления СР у больных с ФП позволяет врачу с высокой вероятностью прогнозировать исход пароксизма ФП у конкретного пациента. Использование этой методики может быть значимым дополнением к комплексному анализу клинических факторов для принятия решения о стратегии ведения больного с пароксизмом ФП.

Имеющиеся данные, в том числе результаты прогнозирования, в ряде случаев могут укрепить решение врача, например, о проведении тактики купирования пароксизма аритмии.

## Выводы

При фибрилляции предсердий выявлены различия ряда временных и частотных показателей варибельности ритма сердца при пароксизмальной и постоянной формах данной аритмии.

Пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий, по данным дисперсионного анализа, имеют более высокие показатели общей мощности спектра ритмограммы (TP), мощности спектра волн высокой, низкой и очень низкой частоты (HF, LF и VLF), а также стандартного отклонения средней продолжительности интервалов RR (SDNN).

Разработанная на основе анализа варибельности ритма сердца математическая модель прогнозирования исхода пароксизма фибрилляции предсердий позволяет прогнозировать восстановление синусового ритма в данной клинической ситуации с точностью до 78,8—91,2% и может быть использована для выбора тактики ведения больных с пароксизмами фибрилляции предсердий.

## Сведения об авторах:

**ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново**

Муромкина А.В. - к.м.н., врач-кардиолог.

**ФГБОУ ВПО Ивановский государственный энергетический университет им. В.И. Ленина, Иваново**

Баллод Б.А. - к.тех.н., доцент кафедры информационных технологий.

**ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново**

Назарова О.А. - д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики ИПО.

**ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва**

Драпкина О.М. - д.м.н., проф., первый зам. директора Центра по науч. и лечебной работе.

E-mail: AMuromkina@mail.ru

**Information about the author:****Regional Cardiology Dispensary, Ivanovo, Russia**

Muromkina A.V. - MD.

E-mail: AMuromkina@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Danias P.G., Coulfield T.A., Weigner M.J., Silverman D.I., Manning W.J. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):588–592.
2. Dell'Orfano J.T., Patel H., Wolbrette D.L., Luck J.C., Naccarelli J.V. Acute treatment of atrial fibrillation: Spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 1999;83:788–790.
3. Dixon B.J., Bracha Y., Loecke S.W., Guerrero M.A., Taylor R.D., Asinger M.D. Principal Atrial Fibrillation Discharges by the New ACC/AHA/ESC Classification. *Arch Intern Med* 2005;165:1877–1881.
4. Geleris P., Stavratsi A., Athonidis D., Kirpizidis H., Boudoulas H. Spontaneous conversion to sinus rhythm of recent (within 24 hours) atrial fibrillation. *J Cardiol* 2001;37(2):103–107.
5. Galve E., Ruis T., Ballester R., Artaza M.A., Arnau J.M., Garcia-Dorado D., Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1079–1082.
6. Vidergold Ya.V., Osipova I.V., Tavrovskaya T.V., Timofeev A.V., Galkina Yu.E. Predictors of spontaneous recovery of sinus rhythm in atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii* 2010;59:11–19. Russian (Видергольд Я.В., Осипова И.В., Тавровская Т.В., Тимофеев А.В., Галкина Ю.Е. Предикторы спонтанного восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2010;59:11–19).
7. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. M.: Starko 1998;196 s. Russian (Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Старко 1998;196 с).
8. Baevskij R.M., Kirillov O.I., Kleckin S.Z. Mathematical analysis of heart rate changes during stress. M.: Nauka 1984;219 s. Russian (Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука 1984; 219 с).
9. Makarov L.M. Holter monitoring. M.: Medpraktika 2000;216 s. Russian (Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика 2000;216 с).
10. Hohnloser S. Noninvasive diagnostic methods for cardiac arrhythmias. *ACC Current J Rev* 1997;4(8):28–31.
11. Frick M., Ostergren J., Rosenqvist M. Effect of intravenous magnesium on heart rate and heart rate variability in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84(1):104–108.
12. Gallagher M.M., Hnatkova K., Murgatroyd F.D. Evolution of changes in the ventricular rhythm during paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing-Clin-Electrophysiol* 1998;21(11Pt2):2450–2454.
13. Hsieh M.H., Chen S.A., Wen Z.C., Tai C.T., Chiang C.E., Ding Y.A., Chang M.S. Effects of antiarrhythmic drugs on variability of ventricular rate and exercise performance in chronic atrial fibrillation complicated with ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol* 1998;64(1):37–45.
14. Schweizer M., da Silva K., Kubler W., Brachman J. Ventricular response in patients with sustained atrial fibrillation: relation to the underlying cardiovascular disease. In: Malik M., Camm A. (eds.) *HeartRateVariability*. Armonk, NY, Futura Publ.Co 1995;533–538.
15. Van den Berg M.P., Haaksma J., Brouwer J., Tieleman R.G., Mulder G., Crijns H.J.E.M. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone. *Circulation* 1997;96(4):1209–1216.
16. Nedostup A.V., Bogdanova E.A., Platonova A.A., Apanasenko T.N., Salkova E.A. The use of daily monitoring of ECG in atrial fibrillation. *Terapevticheskii arkhiv* 1999;12:24–28. Russian (Недоступ А.В., Богданова Э.А., Платонова А.А., Апанасенко Т.Н., Салькова Е.А. Применение суточного мониторирования ЭКГ при мерцательной аритмии. *Терапевтический архив* 1999;12:24–28).
17. Martimyanova L.A., Lysenko N.V., Bychkova O.Yu., Makienko N.V. Prognostic significance of heart rate variability in persistent atrial fibrillation. *Bukovinskij medicinskij vestnik* 2004; 8(3–4):58–61. Russian (Мартимьянова Л.А., Лысенко Н.В., Бычкова О.Ю., Макиенко Н.В. Прогностическая значимость показателей вариабельности сердечного ритма при персистирующей фибрилляции предсердий. *Буковинский медицинский вестник* 2004;8(3–4):58–61).
18. Ballod B.A., Muromkina A.V., Kovalev D.E. Information system of recovery sinus rhythm prediction in patients with atrial fibrillation (DISK\_3). *Vestnik IGHEU* 2010; 3:97–100. Russian (Баллод Б.А., Муромкина А.В., Ковалев Д.Е. Информационная система прогнозирования восстановления ритма у больных с фибрилляцией предсердий (ДИСК\_3). *Вестник ИГЭУ* 2010; 3:97–100).
19. Muromkina A.V., Ballod B.A., Nazarova O.A. A method of predicting the restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. The patent for the invention № 2485880. – 2013. Russian (Муромкина А.В., Баллод Б.А., Назарова О.А. Способ прогнозирования восстановления синусового ритма у больных фибрилляцией предсердий. Патент на изобретение № 2485880. – 2013).
20. Ballod B.A., Muromkina A.V. Certificate of state registration of the computer program №2010612460. – 2010. Russian (Баллод Б.А., Муромкина А.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010612460. – 2010).

Поступила 15.01.15 (Received 15.01.15)

## Поиск оптимальной формулы скорректированного интервала QT на основании данных клиничко-эпидемиологического исследования детей

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.51-55>

<sup>1</sup>М.А. ШКОЛЬНИКОВА, <sup>1</sup>О.Ю. ПОДШИВАЛОВА, <sup>1</sup>Л.А. КАЛИНИН, <sup>1</sup>Р.А. ИЛЬДАРОВА,  
<sup>1</sup>И.А. КОВАЛЁВ, <sup>2</sup>В.М. ШКОЛЬНИКОВ

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Детский научно-практический центр диагностики и лечения аритмий, Москва; <sup>2</sup>Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва

Контактная информация: Школьникова М.А. E-mail: [m\\_shkolnikova@pedklin.ru](mailto:m_shkolnikova@pedklin.ru)

**Цель исследования:** сравнить разные типы коррекции интервала QT, установить возрастные нормы его продолжительности и оценить связь между продолжительностью интервала QT и частотой сердечных сокращений (ЧСС) на основании данных выборки (5909 детей) из обычного населения в возрасте 0–18 лет. Анализ ряда существующих формул скорректированного интервала QT (Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges) и модифицированной формулы Bazett здоровых детей показал, что ни одна из формул не позволяет исключить полностью корреляцию интервалов QT и RR. Из существующих формул максимально возможное элиминирование влияния ЧСС на продолжительность интервала QT обеспечивает традиционная формула Bazett. Еще более низкую корреляцию интервалов QT и RR обеспечивает разработанная нами модифицированная формула Bazett, рекомендуемая для применения в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** интервал QT, дети, формулы коррекции интервала QT.

## Search for an Optimal Formula for Calculation of the Corrected QT Interval in Children Based on Data of Clinical-Epidemiological Study

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.51-55>

<sup>1</sup>M.A. SHKOLNIKOVA, <sup>1</sup>O.Y. PODSHIVALOVA, <sup>1</sup>L.A. KALININ, <sup>1</sup>R.A. ILDAROVA, <sup>1</sup>I.A. KOVALEV,  
<sup>2</sup>V.M. SHKOLNIKOV

<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Centre for Demographic Research at the New Economic School, Moscow, Russia

Contact information: Shkolnikova M.A. E-mail: [m\\_shkolnikova@pedklin.ru](mailto:m_shkolnikova@pedklin.ru)

**The aim of the study was to compare different types of QT correction, establish age norms of QT duration, and assess associations between QT duration and heart rate (HR) in children. The sample comprised 0–18-year-old children (n=5909) selected from general population. The study examined several existing formulas of corrected QT (Bazett, Fridericia, Framingham, and Hodges) and modified Bazett formula developed for healthy children. The analysis demonstrated that neither formula enabled complete exclusion of the correlation between QT and RR intervals. Among existing formulas, Bazett formula provided maximum possible elimination of the HR influence on QT duration. Modified Bazett formula, developed by us, provided even less correlation of QT and RR intervals. Therefore, we recommend implementing modified Bazett formula to pediatric practice.**

**Key words:** interval QT; children; rate-corrected QT interval.

Более 100 лет назад, в 1903 г., Willem Einthoven ввел понятие «интервал QT» и разработал большую часть современной электрокардиографической номенклатуры. Оценка продолжительности интервала QT, отражающего сложный процесс деполяризации и реполяризации миокарда желудочков на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ), имеет большое клиническое значение, так как позволяет с высокой достоверностью выявлять больных из групп риска развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. Недооценка удлинения интервала QT является до настоящего времени частой ошибкой не только терапевтов и педиатров, но и кардиологов, что имеет в ряде случаев серьезные последствия, такие как поздняя диагностика тяжелой наследственной патологии — синдромов удлиненного интервала QT (СУИQT) [2], укороченного интервала QT [3], а также вторичного удлинения интервала QT при различных состояниях и заболеваниях [4, 5]. Эти состояния, особенно наследственные синдромы, в отсутствие адекватной терапии сопровождаются высокой летальностью, достигающей для

СУИQT 70% уже на первом году с момента появления первого эпизода потери сознания [2]. Синдром укороченного интервала QT известен относительно недавно, с 2000 г. [5], когда впервые была описана семья с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и укорочением интервала QT. Эти пациенты также страдают приступами потери сознания и имеют повышенный риск ВСС [6].

Одним из основных этапов диагностики этих двух синдромов, относящихся к первичным электрическим заболеваниям сердца, является выявление на стандартной ЭКГ устойчивого или критического отклонения от нормы продолжительности интервала QT. Такие оценки основываются на правильном измерении с последующим сопоставлением с нормативными значениями [7]. Затем диагноз уточняется на основе общепринятых критериев [8]. Как при клинически выраженных, так и при спорадических бессимптомных случаях, от своевременной диагностики зависит получение пациентами адекватной медицинской помощи, позволяющей предотвратить риск развития угрожающих жизни аритмий.

Помимо зависимости от возраста и пола продолжительность интервала QT тесно связана с частотой сердечных сокращений (ЧСС). Еще на заре электрокардиографических исследований было отмечено, что чем выше ЧСС, тем короче интервал QT.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 51–55



Были разработаны различные формулы, с помощью которых влияние ЧСС (величины интервала RR) на продолжительность интервала QT можно в той или иной степени нивелировать. Пересчитанный с помощью таких формул интервал называется скорректированным QT (QTc). Цель каждой корректирующей формулы — получить значения интервала QTc, которые не зависят от RR, и таким образом повысить точность диагностики патологических отклонений от нормы.

В XX веке были предложены десятки формул: Bazett (1920), Fridericia (1920), Mayeda (1934), Adams (1936), Larsen&Skulason (1941), Ashman (1942), Schlamowitz (1946), Ljung (1949), Simonson (1962), Boudolas (1981), Rickards (1981), Hodges (1983), Kawataki (1984), Sarma (1984), Kovacs (1985), VandeWater (1989), Lecocq (1989), Rautaharju (1990), Todt (1992), Sagie (1992), Arrowood (1993), Yoshinaga (1993), Wohlfart (1994), Klingfield (1995), Hodges (1997) и др. [9]. Однако несмотря на большое количество исследований, идеальная формула не создана, и поиски формулы, корректирующей интервал QT, продолжаются. Первый из предложенных математических методов оценки соотношений интервала QT и ЧСС принадлежит Bazett [10, 11]. Формула оценки интервала QTc, основанная на установленном автором соотношении QT и RR, до настоящего времени остается наиболее часто используемой в клинической практике. Широкое распространение получили также формулы Hodges [12], Fridericia [13], Framingham [14] (табл. 1). Для разных корректирующих формул характер зависимости может быть неодинаков в различных диапазонах RR. Все эти формулы были выведены на основании обследования взрослого населения, как правило, с использованием стандартной ЭКГ в состоянии покоя в условиях стабильного синусового ритма без резких изменений интервала RR. Таким образом, нормальные и патологические значения интервала QTc, полученные на основе этих формул, были определены для взрослого населения. Отмечено, что ни один из общепринятых методов расчета скорректированного интервала QT не позволяет избежать остаточной зависимости его значения от частоты ритма, что снижает степень стандартизации оценки интервала QTc у пациентов с различной ЧСС [14, 15].

**Таблица 1. Формулы расчета скорректированного интервала QT**

Вид формулы	Запись
Экспоненциальные	Bazett: $QTc = QT/RR^{1/2}$ Fridericia: $QTc = QT/RR^{1/3}$
Линейные	Framingham: $QTc = QT + 0,154(1-RR)$ Hodges: $QTc = QT + 1,75(HR-60)$
Модифицированная Bazett	$QT_{cm} = QT/RR_{0,45}$

В педиатрической практике соотношение интервалов QT и RR изучено недостаточно. Это связано с небольшим числом и объемом исследований по анализу ЭКГ у здоровых детей, что не позволило оценить все закономерности вариабельности интервала QT, в том числе связанные с возрастом и полом. Как следствие, в детской кардиологической практике в основном применяются критерии нормальных и патологических значений интервала QT, разработанные для взрослых. В то же время имеются данные о своеобразии зависимости интервалов QT и RR в различных возрастных группах и особенно у детей первого года жизни [17, 20].

Разработка нормативных критериев продолжительности интервала QTc будет способствовать совершенствованию профилактики ВСС на основе улучшения диагностики и дифференциальной диагностики первичных электрических заболеваний сердца. Несмотря на то что разработке методов измерения и критериев оценки интервала QT посвящено множество научных трудов, исследования в этой области остаются актуальными.

Цель настоящего исследования — выявить оптимальные методы оценки интервала QTc с минимальной остаточной корреляцией интервалов QT и RR в детском возрасте с учетом влияния возраста и пола и установить границы нормальной продолжительности интервалов QT и QTc у детей.

## Материал и методы

Работа выполнена в рамках клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации», проводившегося в 2003—2008 гг. [16]. В ходе исследования выполнена регистрация ЭКГ в репрезентативной для Российской Федерации выборке из 5909 детей в возрасте от 0 до 18 лет, не имеющих в анамнезе хронических и острых заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы (1—2-я группы здоровья). Из исследования были исключены 522 наблюдения (9% ЭКГ). Это были дети с впервые выявленными в процессе данного исследования нарушениями ритма сердца (предсердный ритм, миграция водителя ритма, феномен предвозбуждения желудочков, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада 1—2-й степени, атриовентрикулярная диссоциация, полная блокада ножек пучка Гиса, врожденный синдром удлиненного интервала QT), а также дети с выраженной синусовой аритмией, затрудняющей оценку интервала QTc. В итоге в анализ включены 5387 ЭКГ детей (2705 мальчиков и 2682 девочек) в возрасте от 0 до 18 лет.

Стандартную 12-канальную ЭКГ покоя регистрировали на скорости 25 мм/с, при калибровочном сигнале  $1 мВ = 10 мм$ . Регистрировали не менее 6 последовательных кардиоциклов. Интервалы QT и RR измеряли на участке стабильного ритма в отведении  $V_2$  методом Е. Lepeshkin и В. Surawicz [18].

Соотношения интервалов QT и RR оценивали по формулам Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges, а также по предложенной нами модифицированной формуле Bazett ( $QT_{cm}$ ) (см. табл. 1).

Статистический анализ данных исследования выполняли с помощью программы Stata 10. Зависимость продолжительности интервала QT от пола и возраста изучали с помощью линейного регрессионного анализа (метод наименьших квадратов — Ordinary Least Squares, OLS). В каждой возрастной группе вычисляли среднее, стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и перцентильное распределение ЧСС, интервалов QT (QTc). Усредненные перцентили на уровне 5% и 95% приняты за границы нормы показателя; значения в перцентильных диапазонах 2—5% и 95—98% приняты за верхние и нижние пограничные значения; значения, лежащие вне диапазона перцентилей 2—98%, считали патологическими, требующими углубленного обследования ребенка по протоколу Р. Schwartz [7].

Различия между средними значениями оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для зависимых и независимых

переменных,  $\chi^2$ -теста. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В табл. 2 представлено перцентильное распределение продолжительности интервала QT в зависимости от ЧСС.

**Таблица 2. Верхние и нижние перцентили распределения интервала QT (мс) в зависимости от ЧСС**

ЧСС, уд/мин	Перцентильное распределение интервала QT				
	2%	5%	50%	95%	98%
>181	190	200	240	260	260
180–171	180	200	240	280	290
170–161	170	220	240	280	280
160–151	220	220	260	280	290
150–141	210	220	260	300	320
140–131	230	240	270	310	320
130–121	240	240	280	320	320
120–111	240	250	300	340	340
110–101	260	280	320	350	360
100–91	280	280	330	360	380
90–81	300	300	340	380	400
80–71	300	320	360	400	400
70–61	320	320	370	420	440
<=60	330	340	380	440	440

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

Имеется статистически значимая корреляция зависимости продолжительности интервала QT от ЧСС ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,05$ ). Продолжительность интервала RR у детей также увеличивается с возрастом. При этом коэффициент корреляции между интервалами RR и QT составляет 0,84 ( $p < 0,05$ ).

В течение первой недели жизни нижняя граница (5-й перцентиль) интервала QT составила 200 мс, верхняя граница

(95-й перцентиль) достигает 320 мс. Вплоть до возраста 6–8 лет нижние и верхние границы интервала QT регулярно увеличиваются, а в дальнейшем стабилизируются на уровне 300 и 400 мс соответственно (табл. 3).

Как видно из табл. 3, верхняя и нижняя границы нормы (5-й и 95-й перцентили) продолжительности интервала QTс, рассчитанного по формуле Bazett, в нашей выборке не имеют статистически значимых колебаний от возраста.

Результаты регрессионного анализа (табл. 4) показывают, что примерно 70% вариации интервала QT может быть отнесено к изменениям интервала RR ( $R^2 = 0,702$ ; модель 1). Включив в регрессию возраст (модель 2), мы получаем уменьшение наклона линейной зависимости интервала QT от RR с 0,23 до 0,16, что еще раз подтверждает влияние возраста на интервал QT, на которое указывалось выше. При этом увеличение интервала QT с возрастом при тех же значениях интервала RR незначительно. Построение модели, дополнительно учитывавшей пол (модель 3), не показывает существенного влияния этой переменной на изменения интервала QT.

Таким образом, использование корректирующих формул приводит к различным степеням зависимости между интервалами QT и RR (см. рисунок). После коррекции по формуле Bazett коэффициент корреляции между интервалами QTс и RR снижается до  $r = -0,17$ . При использовании других формул коррекции интервала остаточная корреляция значительно выше:  $r = -0,45$  по формуле Hodges,  $r = 0,39$  по формуле Fridericia,  $r = 0,44$  по формуле Framingham. При этом модифицированная нами формула Bazett обеспечивает максимальное снижение коэффициента корреляции до  $r = 0,01$ .

Таким образом, методом регрессионного анализа получено статистически значимое подтверждение значительного влияния изменения интервала RR на длительность интервала QT. При этом ни одна из существовавших ранее формул не позволила избежать остаточной корреляции зависимости от интервала RR. Оптимальными формулами оказались формула Bazett и модифицированная формула Bazett.

В табл. 5 представлены значения интервалов QT и QTс, рассчитанных по традиционной и модифицированной формулам

**Таблица 3. Продолжительность интервалов QT и QTс (по формуле Bazett) (мс) в возрастных группах от 0 до 18 лет**

Возраст	Перцентильное распределение интервала QT (QTс)									
	2%		5%		50%		95%		98%	
	QT	QTс	QT	QTс	QT	QTс	QT	QTс	QT	QTс
0–7 дней	200	324	200	339	260	395	320	467	340	491
8 дней — 6 мес	200	343	210	357	260	408	300	460	320	477
7 мес — 1 год	210	328	220	346	260	389	320	446	350	463
2–3 года	240	349	260	361	300	410	360	448	360	458
4–5 лет	260	340	280	354	320	405	360	463	380	471
6–8 лет	280	352	290	359	340	413	380	464	400	473
9–12 лет	280	347	300	361	350	412	400	459	420	471
>13 лет	300	335	300	354	355	401	400	450	400	465

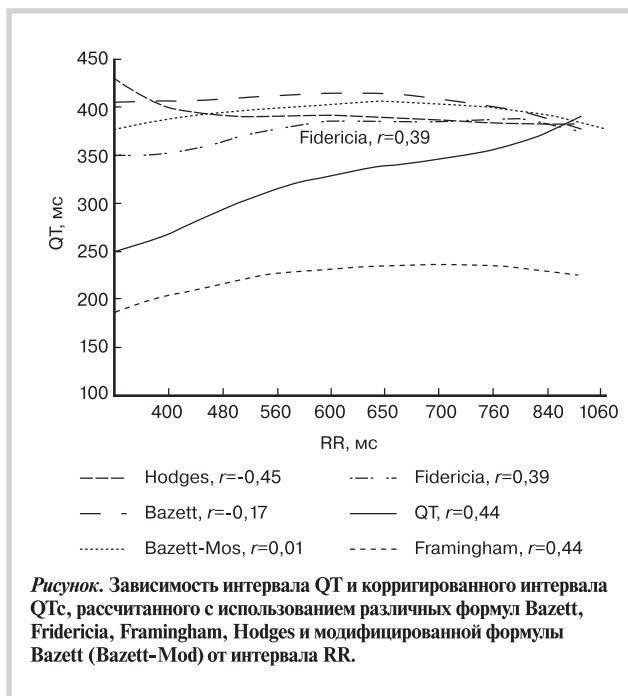
**Таблица 4. Данные линейной OLS-регрессии интервала QT с продолжительностью интервала RR (модель 1) с контролем по возрасту (модель 2) и возрасту и полу (модель 3)**

Показатель	Модель 1: RR			Модель 2: RR+возраст			Модель 3: RR+возраст+пол		
	коэффициент	ниже 95%	выше 95%	коэффициент	ниже 95%	выше 95%	коэффициент	ниже 95%	выше 95%
RR, мс	0,227	0,223	0,231	0,1631	0,1576	0,1685	0,163	0,1576	0,169
Итог	175,439	172,864	178,013	213,441	209,508	217,374	213,423	209,477	217,368
R-квадрат	0,702			0,755			0,755		

Bazett. В каждой возрастной группе представлены коэффициенты наклона (slope) линейной регрессии QT—RR, среднее значение показателя (mean), 5-й и 95-й перцентили значений интервалов QT и QTc. Показаны остаточные статистически значимые связи интервалов QTc и RR в возрастных группах 8 дней и старше. Для интервала QTcm соответствующий диапазон отмечен только для возраста 4—5 лет и старше.

### Обсуждение

Оценка продолжительности интервала QT на стандартной ЭКГ, знание его нормативных значений в зависимости от ЧСС, возраста и пола имеют большое значение в детской клинической практике. Особенно важным является определение скорректированного интервала QT на стандартной ЭКГ.



Популяционные исследования стандартной ЭКГ у детей и подростков немногочисленны. Классической считается работа А. Davignon, описавшего в 1979—1980 гг. показатели нормальных значений ЭКГ у 2141 ребенка в возрасте от 0 до 16 лет. Среди других популяционных исследований — работы Р. Rijnbeek и соавт. (2001), К. Sun и соавт. (2005), Л.М. Макарова и соавт. (2006). В данных исследованиях в анализ также было включено относительно небольшое число детей — от 1166 до 1912.

В работе Н. Qiu и соавт. [17] проведен сравнительный анализ 4 формул коррекции интервала QT (формулы Bazett, Fridericia, Framingham и Hodges) по данным 2710 ЭКГ здоровых лиц молодого возраста (от 0 до 20 лет). По результатам этого исследования авторы получили данные, сопоставимые с результатами нашего исследования. Установлена статистически значимая зависимость интервала QT от ЧСС ( $r=-0,92$ ;  $p<0,001$ ) и статистически значимая зависимость ЧСС от возраста ( $r=-0,74$ ;  $p<0,001$ ). Показано также, что значение интервала QTc, рассчитанного по формуле Bazett, имеет наименьший корреляционный коэффициент с продолжительностью интервала RR, т.е. наименьшую остаточную зависимость от интервала RR.

По данным российского исследования Л.М. Макарова и соавт. (2006), на ЭКГ 1531 ребенка в возрасте от 0 до 18 лет также была выявлена статистически значимая зависимость интервала QT от ЧСС ( $r=-0,98$ ;  $p<0,001$ ). По данным этих авторов, удлинением интервала QTc, рассчитанного по формуле Bazett, у детей от 1 года до 8 лет и мальчиков старше 13 лет рекомендовано считать более 440 мс, у детей младше 1 года и девочек старше 13 лет — более 450 мс [19]. Наше исследование в силу значительно большего числа наблюдений позволило оценить верхние границы нормы более детально для детей, не укрупняя возрастные группы.

В исследованиях А. Davignon и соавт. [20] и Р. Rijnbeek и соавт. [21] средний интервал QTc, рассчитанный по формуле Bazett, был около 410 мс во всех возрастных группах с верхней границей нормы 450 мс. Интервал QTc у девочек старше 13 лет также был статистически значимо длиннее, чем у мальчиков.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить пределы интервалов QT и QTc у детей различных возраст-

Таблица 5. Значения интервалов QT, QTc, QTcm для детей различных возрастных групп

Возрастные группы	QT (мс)				QTc Bazett (мс)				QTcm Bazett-Mod (мс)			
	Slope	Mean	5%	95%	Slope	Mean	5%	95%	Slope	Mean	5%	95%
0—7 дней (n=262)	<b>0,30</b>	261	200	328	0,00	397	339	462	0,04	381	325	446
8 дней — 6 мес (n=616)	<b>0,25</b>	256	210	300	<b>-0,08</b>	407	354	461	-0,03	389	340	441
7 мес — 1 год (n=532)	<b>0,24</b>	269	220	320	<b>-0,05</b>	394	347	448	-0,01	379	334	431
2—3 года (n=335)	<b>0,22</b>	306	260	360	<b>-0,06</b>	407	361	449	-0,03	396	352	434
4—5 лет (n=457)	<b>0,17</b>	324	280	360	<b>-0,10</b>	409	356	465	<b>-0,07</b>	399	350	453
6—8 лет (n=1025)	<b>0,16</b>	339	290	400	<b>-0,10</b>	411	359	465	<b>-0,07</b>	403	354	453
9—12 лет (n=1070)	<b>0,14</b>	350	300	400	<b>-0,11</b>	411	361	459	<b>-0,07</b>	404	357	449
13 лет и старше, девочки (n=521)	<b>0,14</b>	352	300	400	<b>-0,10</b>	407	362	454	<b>-0,08</b>	401	358	444
13 лет и старше, мальчики (n=569)	<b>0,13</b>	350	300	400	<b>-0,10</b>	398	350	447	<b>-0,08</b>	392	348	437

Примечание. Статистически значимые ( $p<0,05$ ) коэффициенты корреляции интервалов QT и RR выделены.

ных групп, а также предложить модифицированную формулу Bazett, позволяющую в условиях минимальной корреляционной зависимости интервала QT от ЧСС предложить значения пограничных с нормой значений интервала QT, что должно

способствовать повышению точности диагностики в спорных клинических случаях. Исследования с целью поиска методов оценки скорректированного интервала QT, исключая его корреляцию от ЧСС, должны быть продолжены.

#### Сведения об авторах:

**Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Детский научно-практический центр диагностики и лечения аритмий, Москва**

Школьникова М.А. – д.м.н., проф., директор Института.

Подшивалова О.Ю. – аспирант.

Калинин Л.А. – к.м.н., зав. отд. функциональной диагностики нарушений сердечного ритма.

Ильдарова Р.А. – к.м.н., н.с. отдела аритмологии.

Ковалев И.А. – д.м.н., проф., зав. научным отделом аритмологии.

**Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва**

Школьников В.М. – к.м.н., руководитель Центра.

E-mail: m\_shkolnikova@pedklin.ru

#### Information about the author:

**Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow, Russia**

Shkolnikova M.A. – MD, professor.

E-mail: m\_shkolnikova@pedklin.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Krasemann T., Strompen C., Blumenberg J. Changes of the corrected QT interval in healthy boys and girls over day and night. *Eur Heart J* 2009;30:202–208.
- Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L., Bathen J., Amlie J.P., Timothy K., Shkolnikova M.A. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: Natural History, Molecular Basis, and Clinical Outcome. *Circulation* 2006;113:783–790.
- Gussak I., Brugada P., Brugada J., Wringht R.S., Kopecky S.L., Chaitman B.R. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99–102.
- Kallergis E.M., Goudis C.A., Simantirakis E.N., Kochiadakis G.E., Vardas P.E. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. *Scie World J* 2012;212178:8–14.
- Zhang Y., Post W.S., Dalal D., Blasco-Colmenares E., Tomaselli G.F., Guallar E. QT-Interval Duration and Mortality Rate, Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Medical Association. Archinternmed* 2011;171:19–27.
- Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. Short QT syndrome. A familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965–970.
- Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation Electrocardiogram: Part IV. *Circulation* 2009;119:241–250.
- Schwartz P.J., Ackerman M.J. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013;10:1093–1099.
- Malik M., Färbon P., Batchvarov V., Hnatkova K., Camm A.J. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220–228.
- Malik M. Problems of heart rate corrections in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:411–412.
- Bazett J.C. An analysis of time relation of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–367.
- Hodges M., Salerno D., Erlie D. Bazett's QT correction reviewed-Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694.
- Fridericia L.S. Die Systolendauer im Electrocardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scan* 1920;53:469.
- Savage D.D., Corwin L., McGee D.L., Kannel W.B., Wolf P.A. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626–629.
- Goldenberg I., Moss A.J. QT Interval: How to Measure It and What Is «Normal». *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:333–336.
- Shkolnikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinin L.A. Normative ECG in children and adolescents. M.: Association of children's cardiologists of Russia 2010;23–74. Russia (Школьникова М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А. Нормативные показатели ЭКГ у детей и подростков. М.: Ассоциация детских кардиологов России 2010;23–74).
- Qiu H., Bird G.L., Qu L., Vetter V.L., White P.S. Evaluation of QT Interval Correction Methods in Normal Pediatric Resting ECG. *Computers in Cardiol* 2007;34:431–434.
- Lepeschkin E., Surawicz B. The Measurement of the Q-T Interval of the Electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378–388.
- Makarov L.M., Kiseleva I.I., Dolgikh V.V. Regulatory ECG parameters in children. *Ped* 2006; 2:1–9. Russia (Макаров Л.М., Киселева И.И., Долгих В.В. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Педиатрия 2006; 2:1–9).
- Sun K., Li F., Zhou Y., Dubin A.M., PM Rautaharju P.M. Normal ECG Limits for Asian Infants and Children. *Computers in Cardiol* 2005;32:455–458.
- Davignon A., Rautaharju P., Boisselle E. *Ped Cardiol* 1980;1:123–131.
- Rijnbeek P.R., Witsenburg M., Schrama E. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001;22:8:702–711.

Поступила 29.12.14 (Received 29.12.14)



## Эффективность операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в зависимости от степени легочной гипертензии и длительности заболевания

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.6.56-59>

А.М. ЧЕРНЯВСКИЙ, А.Г. ЕДЕМСКИЙ, М.А. ЧЕРНЯВСКИЙ, В.Г. ЕФИМЕНКО, А.Р. ТАРКОВА, С.Н. ИВАНОВ

ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ, Новосибирск

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

**Целью** исследования явилась оценка влияния операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии на клинико-функциональное состояние пациентов с хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией (ХПЭЛГ) в зависимости от степени легочной гипертензии и длительности заболевания. В исследование включены 152 пациента, которые были распределены на 3 группы в зависимости от уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА): 1-я группа с уровнем СДЛА до 50 мм рт.ст. ( $n=20$ ); 2-я группа — с уровнем до 80 мм рт.ст. ( $n=46$ ); 3-я группа — с уровнем СДЛА выше 80 мм рт.ст. ( $n=86$ ). У больных оценивалась динамика общего клинического состояния, характер жалоб, был проведен тест 6-минутной ходьбы, трансторакальная эхокардиография с измерением СДЛА и фракции выброса правого желудочка и выполнялась перфузионная скintiграфия легких с расчетом показателя перфузионного дефицита. Анализ полученных данных свидетельствует о стойком улучшении клинико-функционального состояния пациентов с ХПЭЛГ после операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном и отдаленном периодах и регрессии симптомов заболевания вне зависимости от исходного уровня легочной гипертензии.

**Ключевые слова:** хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоз легочной артерии, тромбэндартерэктомия.

## Efficiency of Operation Trombendarterectomy From Pulmonary Artery Branches Depending on the Degree Of Pulmonary Hypertension and Duration of Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.6.56-59>

A.M. CHERNYAVSKIY, A.G. EDEMSKIY, M.A. CHERNYAVSKIY, V.G. EFIMENKO, A.R. TARKOVA, S.N. IVANOV

Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

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

**Aim:** to assess effect of thromboendarterectomy from pulmonary artery branches on clinical functional state of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in dependence on degree of pulmonary hypertension and disease duration. **Material.** Patients ( $n=152$ ) were divided into 3 groups: (1) with systolic pulmonary artery pressure (SPAP)  $\leq 50$  mm Hg ( $n=20$ ), (2) with SPAP  $> 50-80$  mm Hg ( $n=46$ ), (3) with SPAP  $> 80$  mm Hg ( $n=86$ ). **Methods.** Examination included registration of dynamics of general clinical state and character of complaints, six-minute walk test, transthoracic echocardiography with measurement of SPAP and right ventricular ejection fraction, pulmonary perfusion scintigraphy with calculation of index of perfusion deficit. **Results and conclusion.** Pulmonary thromboendarterectomy from pulmonary artery branches was associated with stable improvement of clinical functional state of patients with CTEPH and regression of symptoms irrespective of preoperative level of pulmonary hypertension.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension; pulmonary thromboendarterectomy; pulmonary embolism.

Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ) — одно из тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Она характеризуется повышением легочного артериального давления, развитием в дальнейшем сердечной недостаточности по правожелудочковому типу и формированием хронического легочного сердца [1]. По данным регистров США, отмечается около 630 тыс. новых случаев острой ТЭЛА в год. Из числа выживших после острой ТЭЛА приблизительно у 5% формируется ХПЭЛГ, что составляет около 1000—1100 новых случаев в год [2]. Предпочтительным методом лечения ХПЭЛГ является хирургическое устранение облитерации ветвей легочной артерии путем легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). В настоящее время имеются результаты клинических исследований, анализ которых показал, что операция легочной ТЭЭ улучшает гемодинамические показатели, продлевает жизнь пациента и является предпочтительным методом лечения больных ХПЭЛГ [3].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния операции легочной ТЭЭ на клинико-функциональное состояние пациентов в зависимости от степени систолического артериального давления в легочной артерии (СДЛА) и длительности заболевания.

### Материал и методы

В исследование включены 152 пациента с ХПЭЛГ, которым выполнена операция легочной ТЭЭ. В зависимости от уровня СДЛА [4] пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены 20 больных с уровнем СДЛА менее 50 мм рт.ст., во 2-ю группу — 46 больных с СДЛА менее 80 мм рт.ст., в 3-ю группу — 86 пациентов с СДЛА выше 80 мм рт.ст.

Периоперационная летальность после хирургического лечения составила 8% (умерли 12 пациентов) от общего числа прооперированных больных. Из них 11 пациентов принадлежали к 3-й группе и 1 — к 1-й группе. В период более 1 года после операции легочной ТЭЭ пройти обследование согласился 41 пациент, что составило 29,3% от общего числа пациентов, выживших после легочной ТЭЭ. Сравнительная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 56—59

**Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ХПЭЛГ**

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа, n=46	3-я группа, n=86
Возраст, годы	52,2±8,71	50,6±12,51	44,4±12,85
Пол			
мужской	9 (45)	25 (54,3)	49 (57)
женский	11 (55)	21 (45,7)	37 (43)
Длительность заболевания, мес	10±8,4	26,7±6,3	37,7±7,3
СДЛА, мм рт.ст.	37±5,8	64,6±3,3	101,7±10,7
Перфузионный дефицит, %	27	27,6	41,6
Тест с 6-минутной ходьбой, м	225	177	152

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или  $M \pm SD$ . Здесь и в табл. 2–4: ХПЭЛГ – хроническая посттромбоземболическая легочная гипертензия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Всем больным проводили общеклиническое обследование с анализом давности ТЭЛА, характера жалоб, оценкой общего клинического статуса. Для оценки переносимости физической нагрузки применяли тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Расстояние, пройденное при ТШХ, указывало на принадлежность к соответствующему функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Перед началом и в конце теста оценивали выраженность одышки по шкале Борга (0 баллов – нет одышки, 10 баллов – максимальная одышка). С целью оценки функции правых отделов сердца выполняли трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) из стандартных проекций (оценивали уровень СДЛА, фракцию выброса правого желудочка – ФВ ПЖ). У 19 пациентов с целью объективной оценки изменения перфузии легких после операции и в отдаленном периоде выполняли перфузионную сцинтиграфию легких с расчетом показателя перфузионного дефицита по принятой в клинике методике.

Перечисленные обследования проводили до операции, в госпитальный (до 30 дней после операции) и отдаленный (1 год и более) периоды.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS (Version 22). Для показателей, распределение которых соответствует закону нормального распределения, значимость различий выборок оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при 5% уровне значимости. Для данных, не соответствующих нормальному распределению, а также для порядковых показателей в качестве критерия различия использовался U-критерий Манна–Уитни при 5% уровне значимости. Сравнение независимых групп проводили с использованием критерия Крускала–Уоллиса с последующим межгрупповым сравнением с помощью критерия Манна – Уитни. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Deskриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее, а  $m$  – ошибка среднего. Различия между значениями сравниваемых параметров расценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

После выполнения операции легочной ТЭЭ отмечено уменьшение числа жалоб на одышку со 100 до 21% в отдаленном периоде, уменьшение числа жалоб на кашель с 57 до 3,6%. Пациенты с жалобами на боли в грудной клетке составляли 57%, в отдаленный период никто из них не предъявлял данных жалоб. Сократилось число жалоб на головокружения и обморочные состояния с 42 до 7%. Значительно уменьшилось количество случаев нарушения ритма – с 39 до 3,6%.

Данные ТШХ свидетельствуют об увеличении пройденного расстояния в госпитальном и отдаленном периодах по сравнению с дооперационными показателями. У пациентов 1-й группы расстояние, пройденное за 6 мин, составляло до операции в среднем 225 м, в послеоперационном периоде – 440 м, в отдаленном периоде – 495 м. У пациентов 2-й группы эти показатели в среднем увеличились со 177 до 462 и 500 м в госпитальном и отдаленном периодах соответственно. В 3-й группе пациентов также отмечена положительная динамика: расстояние, пройденное за 6 мин, увеличилось со 152 м в среднем до операции до 481 и 550 м в госпитальном и отдаленном периодах соответственно. Следует отметить, что у пациентов с более высоким СДЛА показатели ТШХ в послеоперационном периоде были самыми высокими (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что в госпитальном и отдаленном периодах произошло снижение среднего ФК ХСН по НУНА.

**Таблица 2. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХПЭЛГ после операции легочной ТЭЭ**

Период наблюдения	Дистанция, пройденная за 6 минут (м)		
	1-я группа* n=20	2-я группа* n=46	3-я группа* n=86
До операции	225±71,3	177±66,3	152±66,8
Госпитальный период	440±63,5	462±70,1	481±54,2
Отдаленный период	495±60,1 (n=9)	500±65,6 (n=13)	550±48,3 (n=19)

*Примечание.* \* –  $p > 0,05$ . Здесь и в табл. 3, 4: ТЭЭ – тромбэндартерэктомия.

По данным ЭхоКГ, у пациентов 1-й группы отмечена слабopоложительная динамика – СДЛА снизилось с 37,6 до 35 и 31,7 мм рт.ст. в госпитальном и отдаленном периодах соответственно. ФВ ПЖ у пациентов 1-й группы практически не изменилась. Во 2-й группе пациентов показатель СДЛА снизился с 66 до 36,7 и 35,8 мм рт.ст. в госпитальном и отдаленном периодах соответственно. ФВ ПЖ в госпитальный период увеличилась с 36 до 52%, но в отдаленном периоде снизилась до 21,8%. В 3-й группе пациентов отмечена самая выраженная положительная динамика СДЛА – в госпитальный и отдаленный периоды она снизилась в 2,5 раза. Кроме того, отмечена положительная динамика ФВ ПЖ – она увеличилась с 35 до 48,7 и 51,5% в госпитальный и отдаленный периоды соответственно (табл. 3).

По данным перфузионной сцинтиграфии легких, у всех пациентов отмечена положительная динамика как в госпитальном, так и в отдаленном периодах. У пациентов с легкой степенью перфузионного дефицита (менее 29%) показатели

**Таблица 3. Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с ХПЭЛГ после операции легочной ТЭЭ**

Период наблюдения	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=46)		3-я группа (n=86)	
	СДЛА, мм рт.ст.	ФВ ПЖ, %	СДЛА, мм рт.ст.	ФВ ПЖ, %	СДЛА, мм рт.ст.	ФВ ПЖ, %
До операции	37,6±7	52±4,3	66±7,7	36±2,3	98±15	35±6
Госпитальный период	35±5	53±1,4	36,7±6	52±4	38±6,5	48,7±3,2
Отдаленный период	31,7±3,3 (n=9)	52,2±3 (n=9)	35,8±6,5 (n=13)	21,8±6 (n=13)	37,2±7 (n=19)	51,5±3 (n=19)

Примечание. Здесь и в табл. 4:  $p > 0,05$  — для всех значений таблицы; ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка.

**Таблица 4. Динамика показателей перфузионной сцинтиграфии у пациентов с ХПЭЛГ после операции легочной ТЭЭ**

Период наблюдения	Степень перфузионного дефицита, %			
	легкая — до 29% (n=6)	средняя — 30—40% (n=3)	тяжелая — 41—59% (n=6)	крайне тяжелая — 60% и более (n=4)
До операции	20,3±4,8	40,5±2	52,8±2,6	60,7±1,3
Госпитальный период	8,6±5,4	13,2±4	17,9±1	28,8±5,3
Отдаленный период	5,2±3,2	9,1±4	8,1±3,8	15,6±5

снизились с 20,3 до 8,6% в госпитальный и до 5,2% в отдаленный период. При средней степени перфузионного дефицита (30—40%) в послеоперационном периоде он составлял 13,2 и 9,1% в госпитальный и отдаленный периоды соответственно. Самая выраженная положительная динамика отмечалась у лиц с тяжелым (41—59%) и крайне тяжелым (60% и более) перфузионным дефицитом (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о продолжающемся улучшении физического состояния и функциональных возможностей в отдаленный период после операции легочной ТЭЭ.

## Обсуждение

ХПЭЛГ является угрожающим жизни заболеванием, сопровождающимся значительными нарушениями здоровья и высокой смертностью. Без лечения прогноз у пациентов с ХПЭЛГ крайне неблагоприятный и зависит от выраженности гемодинамических нарушений, обусловленных легочной гипертензией [5]. Радикальным методом лечения является хирургическое удаление организованных тромбов, вызывающих обструкцию легочных артерий [6]. Анализируя клинико-функциональные данные пациентов до и после хирургического лечения больных с легочной ТЭЭ, были получены результаты, демонстрирующие положительную динамику (уменьшение числа случаев одышки, кашля, головокружения, обморочных состояний, нарушений ритма сердца, боли в грудной клетке), повышение толерантности к физическим нагрузкам (увеличение расстояния, пройденного при ТШХ), уменьшение выраженности клинических признаков ХСН, снижение уровня легочной гипертензии и повышение ФВ ПЖ, особенно у пациентов с СДЛА выше 80 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ, и улучшение легочной перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии. Положительные результаты операции легочной ТЭЭ, полученные в нашем исследовании, соответствуют отдаленным результатам исследований ведущих мировых центров [7, 8].

При анализе каждой группы пациентов в отдельности отмечено, что у больных с СДЛА выше 80 мм рт.ст. наблюдается наиболее выраженная динамика послеоперационных показателей, особенно в отдаленном периоде. Обращает

внимание, что в группе пациентов с высоким СДЛА наблюдалось большее число больных, чем в остальных группах, а длительность заболевания у них выше. Данная ситуация обусловлена тем, что ХПЭЛГ поздно диагностируется врачами общей практики, кардиологами, пульмонологами в связи либо с недостаточной информированностью о данном заболевании, либо с предубеждениями о неудовлетворительных результатах хирургического лечения [9]. Периоперационная летальность после легочной ТЭЭ по результатам нашего исследования была наиболее высокой у пациентов с СДЛА выше 80 мм рт.ст. — 11 из 12 случаев летального исхода. По данным центров с наибольшим опытом, периоперационная летальность варьирует от 5 до 10% [10, 11].

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ клинико-функциональных показателей, данных ЭхоКГ и перфузионной сцинтиграфии легких в отдаленном периоде показал, что операция легочной ТЭЭ приводит к снижению легочной гипертензии и предотвращает прогрессирование правожелудочковой недостаточности, что в итоге улучшает функциональное состояние пациентов и качество жизни.

## Выводы

1. После операции легочной тромбэндартерэктомии наблюдается клинико-функциональное улучшение состояния пациентов с хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией в госпитальном и отдаленном периодах, что подтверждается увеличением расстояния, пройденного за 6 мин, уменьшением жалоб на одышку, снижением функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA.

2. Систолическое давление в легочной артерии в наибольшей степени снижается у пациентов в группе с систолическим давлением в легочной артерии выше 80 мм рт.ст. и практически не изменяется у пациентов с систолическим давлением в легочной артерии менее 50 мм рт.ст.

3. Регрессия симптомов заболевания при хирургическом лечении больных с хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией не зависит от исходной степени легочной гипертензии и длительности заболевания.

**Сведения об авторах:**

**ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад.**

**Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ, Новосибирск**

**Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий**

Чернявский А.М. - д.м.н., проф., руков. Центра.

Едемский А.Г. - сердечно-сосудистый хирург.

Чернявский М.А. - к.м.н., сердечно-сосудистый хирург.

Ефименко В.Г. - ординатор-кардиолог.

Таркова А.Р. - ординатор, сердечно-сосудистый хирург.

Иванов С.Н. - д.м.н., проф., глав. детский кардиолог.

E-mail: machern@mail.ru

**Information about the author:**

**Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia**

Chernyavskiy A.M. - MD.

E-mail: machern@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Petrovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81(2):151–158.
2. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P., Jiang X., Miller D.P., Peacock A.J., Pepke-Zaba J., Pulido T., Rich S., Rosenkranz S., Suissa S., Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D51–59.
3. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P., Channick R., Darteville P., Jansa P., Lang I., Madani M.M., Ogino H., Pengo V., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):D92–99.
4. Kalinin R.A., Kornilov I.A., Chernjavskij M.A., Edemskij A.G., Chernjavskij A.M. Method of perfusion technique for surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Patol krovoobr i kardiohir* 2012;4:37–43. Russian (Калинин Р.А., Корнилов И.А., Чернявский М.А., Едемский А.Г., Чернявский А.М. Способ перфузионного обеспечения оперативного лечения хронической посттромбэмболической легочной гипертензии. *Патол кровообр и кардиохирург* 2012;4:37–43.)
5. Marshall P.S., Kerr K.M., Auger W.R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(4):779–797.
6. Sato M., Ando M., Kaneko K., Higuchi Y., Kondo H., Akita K., Ishida M., Takagi Y. Respiratory and hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension 1 year after pulmonary endarterectomy. *Ann Vasc Dis* 2013;6(3):578–582.
7. Jenkins D.P., Madani M., Mayer E., Kerr K., Kim N., Klepetko W., Morsolini M., Darteville P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):735–742.
8. Auger W.R., Kerr K.M., Kim N.H., Fedullo P.F. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ* 2012;2(2):155–162.
9. Giuliani L., Piccinino C., D'Armini M.A., Manganiello S., Ferrarotti L., Balbo P.E., Lupi A., Marino P.N. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 Oct;25(7):649–53.
10. Ng C., Jenkins D.P. Surgical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Br J Hosp Med (Lond)* 2013;74(1):31–35.
11. Jenkins D., Mayer E., Srean N., Madani M. State of the art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21(123):32–39.

Поступила 25.01.15 (Received 25.01.15)



## Инфаркт миокарда и естественные механизмы защиты: роль обратного захвата норадреналина

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.60-64>

С.Е. НАУМЕНКО, Т.В. ЛАТЫШЕВА, М.А. ГИЛИНСКИЙ

ФГБНУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск

Контактная информация: Науменко С.Е. E-mail: [nse2@mail.ru](mailto:nse2@mail.ru)

**Цель исследования:** изучить влияние блокады обратного захвата норадреналина в реперфузионном периоде на величину инфаркта при локальной ишемии миокарда в условиях ишемического пре- и посткондиционирования. Крысы Вистар ( $n=46$ ) случайным образом разделили на 6 групп. В 1-й группе ( $n=7$ ) осуществляли 30-минутную окклюзию левой коронарной артерии и 120-минутную реперфузию; во 2-й группе ( $n=7$ ) — то же, что и в 1-й + дезипрамин (0,8 мг/кг внутривенно) в начале реперфузии. В 3-й группе ( $n=6$ ) перед окклюзией осуществляли ишемическое преко́ндиционирование (трижды по 3 мин ишемии + 3 раза × 3 мин реперфузии); в 4-й группе ( $n=7$ ) то же, что и в 3-й + дезипрамин (0,8 мг/кг внутривенно) в начале реперфузии. В 5-й группе ( $n=9$ ) после окклюзии обеспечивали ишемическое посткондиционирование (6 раз по 10 с окклюзии + 6 раз по 10 с реперфузии); в 6-й группе ( $n=10$ ) — то же, что и в 5-й + дезипрамин (0,8 мг/кг внутривенно) в начале реперфузии. В 1-й, 3 и 5-й группах в начале реперфузии вводили 1 мл раствора Рингера внутривенно. Статистическая обработка результатов с помощью критерия Манна—Уитни. В 1-й группе размер зоны инфаркта миокарда составил  $32,0 \pm 3,1\%$  зоны риска, во 2-й —  $46,1 \pm 3,4\%$  ( $p=0,006$ ); в 3-й —  $15,3 \pm 3,1\%$  ( $p=0,008$  при сравнении с 1-й группой), в 4-й —  $44,7 \pm 4,7\%$  ( $p=0,0027$  при сравнении с 3-й группой), в 5-й —  $22,2 \pm 2,6\%$  ( $p=0,028$  при сравнении с 1-й группой), в 6-й —  $50,3 \pm 3,1\%$  ( $p=0,018$  и  $p>0,05$  по сравнению с 5-й и 2-й группами соответственно). Таким образом, блокада обратного захвата норадреналина в раннем реперфузионном периоде приводит к увеличению повреждения миокарда, а также препятствует защитному действию ишемического пре- и посткондиционирования.

**Ключевые слова:** ишемия миокарда, ишемическое преко́ндиционирование, ишемическое посткондиционирование, норадреналин, дезипрамин.

## Myocardial Infarction and Natural Defense Mechanisms: The Role of Norepinephrine Reuptake

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.60-64>

S.E. NAUMENKO, T.V. LATYSHEVA, M.A. GILINSKY

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia

Contact information: Naumenko S.E. E-mail: [nse2@mail.ru](mailto:nse2@mail.ru)

**Purpose:** to study effect of norepinephrine reuptake blockade in reperfusion period on size of infarct caused by local ischemia with and without ischemic pre- and postconditioning. **Material and methods.** Wistar rats ( $n=46$ ) were randomly divided into 6 groups. Group (gr) I ( $n=7$ ) – 30 min occlusion of left coronary artery followed by 120 reperfusion; gr II ( $n=2$ ) as in gr I + desipramine (0.8 mg/kg intravenously [i.v.]) at the start of reperfusion; gr III ( $n=6$ ) – ischemic preconditioning before coronary artery occlusion; gr IV ( $n=7$ ) – as in group 3 + desipramine (0.8 mg/kg i.v.) at the start of reperfusion; gr V ( $n=9$ ) ischemic postconditioning after occlusion; gr VI ( $n=10$ ) – as in group 5 + desipramine (0.8 mg/kg i.v.) at the start of reperfusion. One ml of Ringer's solution was injected i.v. at the start of reperfusion to rats of gr I, III, and V. **Results.** Dimensions of infarct zone (in % of zone at risk) were: gr I  $32.0 \pm 3.1$  of, gr II  $46.1 \pm 3.4\%$  ( $p=0.006$ ); gr III  $15.3 \pm 3.1\%$  ( $p=0.008$  vs gr I), gr IV –  $44.7 \pm 4.7$  ( $p=0.0027$  vs gr III), gr V –  $22.2 \pm 2.6$  ( $p=0.028$  vs gr I), gr VI –  $50.3 \pm 3.1$  ( $p=0.018$  и  $p>0.05$  vs gr V and II, respectively). **Conclusion.** Blockade of norepinephrine reuptake in early reperfusion period led to increase of myocardial injury, and interfered with protective action of ischemic pre- and postconditioning.

**Key words:** myocardial ischemia; ischemic preconditioning; ischemic postconditioning; noradrenaline (norepinephrine); desipramine.

Несмотря на значительный прогресс в области экспериментальных и клинических исследований, проблема развития острого инфаркта миокарда (ИМ) продолжает оставаться актуальной. Известно, что тяжесть повреждения миокарда при его ишемии зависит, в том числе от степени накопления норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда [1]. Одной из причин выраженного повышения уровня норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда является реверсия в условиях ишемии нормального механизма его обратного захвата. Показано, что в условиях ишемии белок (транспортёр норадреналина) не захватывает норадреналин, выделившийся в интерстициальное пространство, а активно эвакуирует его из симпатических нервных окончаний [2].

Попытка предотвратить накопление норадреналина в интерстициальном пространстве с помощью блокатора его обратного захвата до начала ишемии оказалась успешной, и величина инфаркта уменьшалась [3]. Однако до настоящего времени остается неясным, как будет влиять на величину ИМ блокада обратного захвата норадреналина (ОЗН) в период реперфузии, когда восстанавливается нормальное функционирование механизма обратного захвата норадреналина.

**Цель исследования:** изучить влияние блокады ОЗН в реперфузионном периоде на величину инфаркта при локальной ишемии миокарда в условиях ишемического пре- и посткондиционирования.

### Материал и методы

Работа выполнена на 46 крысах-самцах Вистар со средней массой тела  $355,2 \pm 14,8$  г, содержащихся в обычных

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologija 2016; 5: 60—64

условиях вивария. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755).

Животным под уретановым наркозом ( $2,1 \pm 0,07$  мг/кг внутривенно) выполняли трахеотомию. Искусственную вентиляцию легких осуществляли при помощи аппарата Model 683 («Harvard Apparatus», США) смесью воздуха с 20% кислорода. В течение эксперимента контролировали электрокардиограмму. Температуру тела крысы, измеряемую в прямой кишке, поддерживали путем подогрева операционного стола. Левостороннюю торакаотомию выполняли в пятом межреберье. После рассечения перикарда с помощью нейлоновой нити формировали петлю вокруг левой коронарной артерии на расстоянии 1–2 мм ниже ушка левого предсердия. Оба конца петли вводили в отверстия пластикового окклюдера.

**Протокол эксперимента.** Животные были случайным образом разделены на 6 групп. В 1-й группе ( $n=7$ ) осуществляли окклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин). В начале реперфузии вводили 1 мл раствора Рингера внутривенно.

Во 2-й группе ( $n=7$ ) выполняли то же, что и в 1-й, но в начале реперфузии животным вводили дезипрамин (0,8 мг/кг) — неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина.

В 3-й группе ( $n=6$ ) выполняли ишемическое прекондиционирование тремя 3-минутными окклюзиями, разделенными 3-минутными периодами реперфузии. После этого осуществляли окклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин). В начале реперфузии вводили 1 мл раствора Рингера внутривенно.

В 4-й группе ( $n=7$ ) выполняли то же, что и в 3-й, но в начале реперфузии животным вводили дезипрамин (0,8 мг/кг).

В 5-й группе ( $n=9$ ) через 10 с после 30-минутной окклюзии выполняли ишемическое посткондиционирование шестью 10-секундными окклюзиями, разделенными 10-секундными периодами реперфузии. Затем следовала реперфузия (120 мин). В начале реперфузии вводили 1 мл раствора Рингера внутривенно.

В 6-й группе ( $n=10$ ) выполняли то же, что и в 3-й, но в начале реперфузии животным вводили дезипрамин (0,8 мг/кг).

**Микродиализ.** В 1–4-й группах в зону ишемии, которая обнаруживалась по обесцвечиванию ткани миокарда при кратковременном затягивании нитей окклюдера, вживляли диализный зонд. В экспериментах использовали линейные микродиализные зонды на базе полиакрилонитриловой мембраны («CGH Medical Inc.», «Lakewood», США) длиной 6 мм с внешним диаметром около 300 мкм и критической массой пропускания 29 000 дальтон. С обеих сторон к мембране приклеивали входной и выходной полиимидные капилляры с внутренним диаметром около 150 мкм («MicroLumen», США). Для уменьшения «мертвого объема» и обеспечения прочности и несминаемости мембраны внутрь зонда вставляли нейлоновое волокно диаметром 70 мкм. Подачу перфузата осуществляли насосом MD-1001 («BAS», США) со скоростью 2 мкл/мин. **Аналитическая процедура.** Норадреналин диализата определяли при помощи жидкостной хроматографии высокого разрешения с электрохимической детекцией. Система состояла из насоса Shimadzu LC-10ADvp, инжектора Rheodyne 9125 с петлей 10 мкл и колонки Hypersil (C18,  $2 \times 150$  мм, 5 мкм). Скорость подачи элюента составляла 0,07–0,1 мл/мин. Электрохимическое детектирование осуществляли сдвоен-

ным электродом с диаметром стеклоглеродных пластин 3 мм (CC-5) и контроллерами LC-4В. Потенциалы верхнего и нижнего по течению элюента электродов устанавливали соответственно +0,6 и +0,02 В относительно референтного электрода Ag/AgCl. Хроматограммы накапливали и обрабатывали при помощи системы Мультихром. Анализ концентрации норадреналина в большинстве экспериментов выполняли по показаниям второго, более устойчивого к загрязнениям электрода.

Подвижная фаза состояла из 0,05 М одноосновного фосфата натрия, 0,05 М лимонной кислоты, 80 мг EDTA и 500 мг октилсульфоната натрия на 1 л при pH 5,6 устанавливаемом при помощи 6 М NaOH. Подвижную фазу фильтровали через нейлоновые фильтры 0,2 мкм и дегазировали вакуумом. Метанол, дополнительно дистиллированный, добавляли до концентрации 12% (v/v). Сквозная чувствительность системы была на уровне 0,5 пикограмма норадреналина в 10 мкл образце (отношение сигнал/шум 3:1).

Сбор (10-минутные интервалы) образцов диализата для определения норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда начинали не ранее чем через 30 мин после вживления. Содержание норадреналина в диализате в реперфузионном периоде представлено как отношение (%) к содержанию норадреналина на 30-й минуте окклюзии.

После окончания эксперимента для определения перфузируемой зоны (зоны риска) вновь окклюзировали коронарную артерию и внутривенно вводили 4 мл 2% раствора Эванса синего. Раствор Эванса синий окрашивает только перфузируемый миокард, а неперфузируемый остается неокрашенным. Животное забивали сверхдозой анестетика, сердце извлекали и иссекали область зоны риска (неокрашенный участок левого желудочка). После этого область зоны риска рассекали на слои толщиной около 1 мм и эти пластины инкубировали при температуре 37 °С в течение 20 мин в 1% растворе трифенилтетразолия. В этих условиях интактный миокард окрашивается в красный цвет, а зона инфаркта остается неокрашенной. После инкубации полоски миокарда сканировали и рассчитывали отношение площади инфаркта ко всей зоне риска.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.

При анализе данных использовали критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего значения и его ошибки ( $M \pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

После 30-минутной ишемии и 120- минутной реперфузии у животных 1-й (контрольной) группы величина зоны ИМ составила  $32,0 \pm 3,1\%$  зоны риска (рис. 1). У животных 2-й группы, которым вводили дезипрамин, размер инфарктной зоны увеличился до  $46,1 \pm 3,4\%$  ( $p=0,006$ ).

Ишемическое прекондиционирование (3-я группа) приводило к уменьшению зоны инфаркта до  $15,3 \pm 3,1\%$  ( $p=0,008$  по сравнению с 1-й группой). У животных с ишемическим прекондиционированием и введением дезипрамина в реперфузионном периоде размер ИМ увеличился до  $44,7 \pm 4,7\%$  ( $p=0,0027$  по сравнению с 3-й группой) и не отличался от такового у животных 2-й группы ( $p > 0,05$ ).

Ишемическое посткондиционирование (5-я группа) привело к уменьшению зоны инфаркта до  $22,2 \pm 2,6\%$  ( $p=0,028$  по сравнению с 1-й группой). У животных с ишемическим посткондиционированием и введением дезипрамина в реперфузионном периоде (6-я группа) размер ИМ увеличивался до  $50,3 \pm 3,1\%$  ( $p=0,018$  по сравнению с 5-й группой), существенно не отличаясь от такового у животных 2-й группы ( $p>0,05$ ).

Анализ содержания норадреналина в диализате на протяжении реперфузионного периода продемонстрировал различие в его динамике в 1-й и 2-й группах (рис. 2). В контрольной группе (1-я группа) содержание норадреналина в диализате после прекращения окклюзии быстро снижалось, так что уже к 30-й минуте реперфузии было существенно ниже окклюзионного уровня. В экспериментальной группе содержание норадреналина в диализате не уменьшалось практически на протяжении всего периода реперфузии.

В 3-й и 4-й группах отмечалась схожая динамика. В группе с ишемическим прекодиционированием (3-я группа) во время реперфузии содержание норадреналина в диализате снижалось, тогда как в 4-й группе оставалось на повышенном уровне (рис. 3).

Известно, что в условиях ишемии происходит массивный выброс норадреналина в интерстициальное пространство

миокарда из симпатических нервных окончаний [4]. Характерной особенностью накопления норадреналина в интерстициальном пространстве является его этапный характер. В начале ишемии повышение уровня норадреналина обусловлено экзцитозом и ограничивается обратным захватом. Через 20 мин ишемии наступает реверсия механизма ОЗН, что ведет к дальнейшему быстрому и значительному увеличению содержания норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда [2].

Существенное повышение содержания норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда является одним из факторов, дозозависимо усугубляющих его повреждение [1]. Таким образом, предотвращение накопления норадреналина в интерстициальном пространстве во время ишемии могло бы способствовать уменьшению повреждения миокарда. Действительно, было показано, что введение блокатора ОЗН дезипрамина до начала ишемии способствует уменьшению размера ИМ. Этот благоприятный эффект авторы связывали со снижением накопления норадреналина в интерстициальном пространстве вследствие угнетения ОЗН, инвертированного во время ишемии [3].

Вместе с тем нормальный механизм ОЗН быстро восстанавливается с началом реперфузии, и концентрация норадреналина в интерстициальном пространстве снижается достаточно эффективно. Можно предположить, что блокада ОЗН в этот период будет способствовать ишемическому повреждению. Ранее мы продемонстрировали, что блокада ОЗН в реперфузионном периоде приводит к увеличению размера ИМ. Вероятно, это связано с повышением содержания норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда при быстром восстановлении нормального механизма ОЗН [5].

В настоящее время хорошо известно, что ишемическое прекодиционирование уменьшает повреждение миокарда при его ишемии. И в нашем исследовании ишемическое прекодиционирование (3-я группа) вело к двукратному уменьшению величины ИМ (по сравнению с 1-й группой). Описаны многочисленные механизмы, с помощью которых может осуществляться защита миокарда ишемическим прекодиционированием. Эти механизмы до конца не изучены.

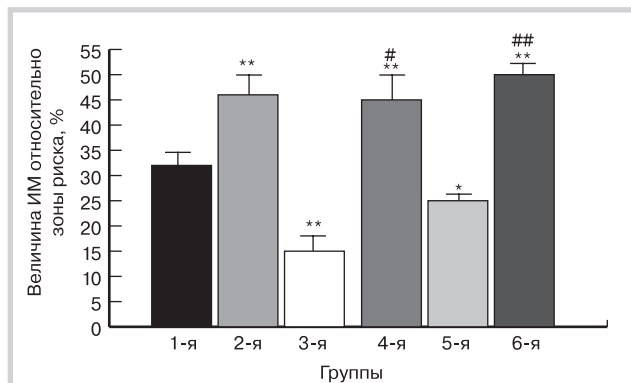


Рис. 1. Величина инфаркта миокарда в условиях блокады обратного захвата норадреналина.

ИМ — инфаркт миокарда. Различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой (\* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ ), с 3-й группой (# —  $p<0,01$ ), 5-й группой (## —  $p<0,01$ ).

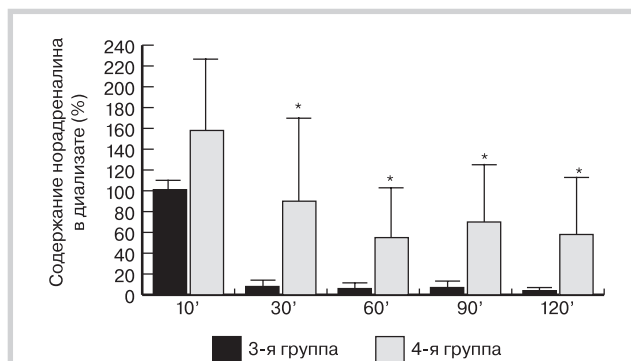


Рис. 2. Динамика содержания норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда в реперфузионном периоде после локальной ишемии миокарда.

Здесь и на рис. 3 различия статистически значимы (\* —  $p<0,05$ ) по сравнению с 1-й группой.

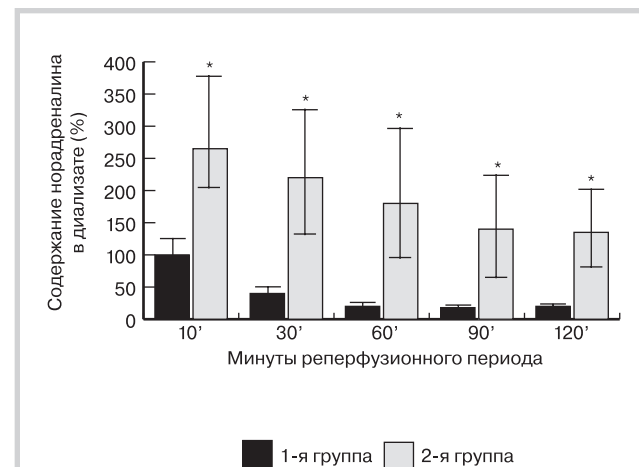


Рис. 3. Динамика содержания норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда в реперфузионном периоде после локальной ишемии на фоне ишемического прекодиционирования.

Однако показано, что ишемическое прекондиционирование приводит к уменьшению накопления норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда [6], вероятно, вследствие более продолжительного функционирования нормального механизма ОЗН. Введение блокатора ОЗН не только привело к увеличению размера ИМ у животных с ишемическим прекондиционированием (4-я группа). Блокада ОЗН у животных этой группы полностью нивелировала защитный эффект прекондиционирования, так что величина инфарктной зоны у них не отличалась от таковой у животных 2-й группы.

Несмотря на сходный конечный результат (уменьшение повреждения миокарда), механизмы естественной защиты от ишемии (ишемическое пре- и посткондиционирование) имеют различия [7]. Поскольку механизм защиты миокарда при ишемическом посткондиционировании напрямую не связан с обменом норадреналина в симпатических нервных окончаниях в миокарде, можно было предположить, что ишемическое посткондиционирование способно обеспечить необходимую степень защиты от ишемии даже на фоне блокады ОЗН в реперфузионном периоде.

У животных 5-й группы нашего исследования ишемическое посткондиционирование способствовало уменьшению размера ИМ, что согласуется с данными литературы [7, 8]. Вместе с тем введение ингибитора ОЗН в начале реперфузионного периода полностью нивелировало этот защитный эффект.

Считается, что одним из ведущих механизмов повреждения миокарда при ишемии-реперфузии является активация свободнорадикального окисления [9]. Ограничение этого процесса в значительной мере обуславливает защитное действие ишемического посткондиционирования [8].

В то же время в качестве одного из объяснений цитотоксичности норадреналина был представлен факт положительной корреляции уровня медиатора с образованием свободных гидроксильных радикалов в интерстициальном пространстве миокарда [10]. Существует мнение, что генерация свободных радикалов зависит не столько от самого норадреналина, сколько от его метаболита, образующегося в результате действия моноаминоксидазы А — 3,4-дигидроксибензилгликольальдегида. Именно в реакции с этим субстратом образуются свободные радикалы при окислительном стрессе [11].

Вероятно, накопление норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда можно рассматривать в качестве универсального фактора повреждения миокарда, воздействие которого при ингибировании обратного захвата не удается предотвратить активацией естественных механизмов защиты (ишемического пре- и посткондиционирования).

В последнее время исследователи уделяют все больше внимания транспортерам, обеспечивающим обратный захват моноаминов. Так, доказано участие транспортера норадреналина в старении, развитии хронической сердечной недостаточности [12], хронической гипоксии [13], эссенциальной

гипертонии [14]. Интересной представляется также неравномерность распределения транспортера норадреналина в сердце. Показано, что его концентрация, а соответственно и активность в левом желудочке, существенно выше, чем в предсердиях или правом желудочке [15]. Есть мнение, что именно функциональная способность транспортера норадреналина существенным образом влияет на распределение симпатической активности между сердцем, сосудистой системой и почками [16].

Вместе с тем существует значительное структурное сходство между транспортерами серотонина и норадреналина [17]. Это означает, вероятно, и функциональное подобие, поскольку неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина обладают способностью также препятствовать ОЗН. Дезипрамин, который мы использовали в эксперименте, является производным имипрамина — неселективного ингибитора обратного захвата серотонина, препарата из группы трициклических антидепрессантов, которые широко применяются в клинической практике до настоящего времени. Более того, имипрамин фигурирует в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов [18]. Однако его применение ограничивается случаями нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST. Результаты нашего исследования ставят под сомнение обоснованность применения у пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем постинфарктном периоде как трициклических антидепрессантов, так и препаратов, обладающих способностью блокировать обратный захват моноаминов.

Полученные данные подтверждают потенциальную опасность торможения обратного захвата норадреналина в раннем реперфузионном периоде после ишемии миокарда. Не случайно именно с приемом трициклических антидепрессантов (препаратов, обладающих способностью блокировать обратный захват серотонина и норадреналина) связывают повышенный риск развития острого ИМ [19]. Однако предполагалось, что повреждающее действие инициируется серотонином. Действительно, в научной литературе имеются различные представления о механизмах повреждающего действия серотонина при ишемии/ИМ. Его неблагоприятное воздействие связывали с прямым vasoактивным эффектом [20], усилением агрегации тромбоцитов [21]. Наше исследование продемонстрировало другой механизм потенциальной опасности использования неселективных блокаторов обратного захвата серотонина, связанный с повышением концентрации норадреналина в интерстициальном пространстве миокарда.

Таким образом, блокада ОЗН в раннем реперфузионном периоде после ишемии приводит к увеличению повреждения миокарда, а также препятствует реализации естественных защитных механизмов — ишемического пре- и посткондиционирования.

#### Сведения об авторах:

**ФГБНУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск**

Лаборатория регуляции адаптационных процессов

Науменко С.Е. - д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории.

Латышева Т.В. - н.с. лаборатории.

Гилинский М.А. - д.биол.н., проф., зав. лабораторией.

E-mail: nse2@mail.ru



**Information about the author:**

**Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia**

*Laboratory of regulation of adaptive processes*

Naumenko S.E. - MD, professor.

E-mail: nse2@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Rump A.F., Schierholz J., Klaus W. Studies on the cardiotoxicity of noradrenaline in isolated rabbit hearts. *Arzneimittelforschung* 2002;52(7):543–551.
2. Schomig A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. *Circulation* 1990;82(Suppl. II):13–22.
3. Richardt D., Dendorfer A., Tolg R., Dominiak P., Richardt G. Inhibition of nonexocytotic norepinephrine release by desipramine reduces myocardial infarction size. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84(11):1185–1189.
4. Miura T., Kawamura S., Tatsuno H., Ikeda Y., Mikami S., Iwamoto H., Okamura T., Iwatate M., Kimura M., Dairaku Y., Maekawa T., Matsuzaki M. Ischemic preconditioning attenuates cardiac sympathetic nerve injury via ATP-sensitive potassium channels during myocardial ischemia. *Circulation* 2001;104(9):1053–1058.
5. Naumenko S.E., Latysheva T.V., Gylinskii M.A. Uptake1 inhibition in reperfusion: noradrenalin dynamic and myocardial infarction size. *Russ J Physiol* 2010;96(2):101–105. Russian (Науменко С.Е., Латышева Т.В., Гилянский М.А. Ингибирование обратного захвата норадреналина в реперфузионном периоде: повреждение миокарда и динамика норадреналина. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2010;96(2):101–105).
6. Seyfarth M., Richardt G., Mizsnyak A., Kurz T., Schomig A. Transient ischemia reduces norepinephrine release during sustained ischemia. Neural preconditioning in isolated rat heart. *Circ Res* 1996;78(4):573–580.
7. Vinten-Johansen J., Zhao Z.-Q., Zatta A. J., Kin H., Halkos M.E., Kerendi F. Postconditioning. A new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2005; 100:295–310.
8. Kin H., Zhao Z.-Q., Sun H.Y., Wang N.-P., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004;62(1):74–85.
9. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5(Suppl. 2):249–268.
10. Obata T., Yamanaka Y. Prazosin attenuates hydroxyl radical generation in the rat myocardium. *Eur J Pharmacol* 1999;379(2–3):161–166.
11. Burke W.J., Kristal B.S., Yu B.P., Li S.W., Lin T.S. Norepinephrine transmitter metabolite generates free radicals and activates mitochondrial permeability transition: a mechanism for DOPEGAL-induced apoptosis. *Brain Res* 1998;787(2):328–332.
12. Munch G., Rosport K., Bultmann A., Baumgartner C., Li Z., Laacke L., Ungerer M. Cardiac overexpression of the norepinephrine transporter uptake-1 results in marked improvement of heart failure. *Circ Res* 2005;97:928–936.
13. Scherrer-Crosbie M., Mardon K., Cayla J., Syrota A., Merlet P. Alterations of myocardial sympathetic innervation in response to hypoxia. *J Nucl Med* 1997;38:954–957.
14. Rumantir M.S., Kaye D.M., Jennings G.L., Vaz M., Hastings J.A., Esler M.D. Phenotypic evidence of faulty neuronal norepinephrine reuptake in essential hypertension. *Hypertension* 2000;36:824–829.
15. Wehrwein E.A., Parker L.M., Wright A.A., Spitsbergen J.M., Novotny M., Babankova D., Swain G.M., Habecker B.A., Kreulen D.L. Cardiac norepinephrine transporter protein expression is inversely correlated to chamber norepinephrine content. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:R857–R863.
16. Mayer A.F., Schroeder C., Heusser K., Tank J., Diedrich A., Schmieder R.E., Luft F.C., Jordan J. Influences of norepinephrine transporter function on the distribution of sympathetic activity in humans. *Hypertension* 2006;48:120–126.
17. Blakely R.D., De Felice L.J., Hartzell H.C. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol* 1994;196:263–281.
18. 2011 ACCF/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2011;123:e426–e579.
19. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108(1):2–8.
20. Sheridan F.M. The vasoactive effect of serotonin on canine coronary arteries after ischemia and reperfusion. *Coron Artery Dis* 1994;5(6):481–486.
21. Ni W., Watts S.W. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(7):575–583.

Поступила 11.08.14 (Received 11.08.14)

## Успехи физиологических наук (электрофизиология сердца)

Президиум Российской академии наук вынес постановление о присуждении золотой медали имени И.П. Павлова 2016 года

*Редакционная коллегия журнала «Кардиология» от всей души поздравляет своего коллегу, академика Леонида Валентиновича Розенштрауха с присуждением Золотой медали имени И.П. Павлова 2016 г. и желает дальнейших творческих успехов на поприще Российской науки!*

**Аннотация цикла работ академика Л.В. Розенштрауха «Электрофизиологические исследования регуляции ритма сердца», удостоенного золотой медали имени И.П. Павлова Российской академии наук.**

*Основопологающие работы И.П. Павлова в области регуляции сердца со стороны нервной системы на многие годы предопределили направления поисков механизмов и модальностей реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на нервные воздействия.*

В наших исследованиях (1967–2015 гг.) основное внимание сосредоточено на клеточных аспектах вегетативного контроля ритма сердца со стороны парасимпатических нервов. В работах использовали современные экспериментальные методы: одно- и двуканальные микроэлектродные отведения, технику многоканального (до 254 электродов) электрического картирования, технику оптического картирования с помощью фотодиодных матриц и с помощью видеокамеры, методы математического моделирования, включая моделирование на суперкомпьютерах. *Основной феномен, который обнаружен впервые, состоит в развитии зон локальной временной невозбудимости при холинергической стимуляции в ткани предсердий у амфибий (лягушка), у рыб (кари), в клетках области синоатриального (С-А) узла у теплокровных животных (кролик и мышь).* Явление невозбудимости наблюдали не только в результате раздражения парасимпатических нервов, но и при действии на изолированные ткани предсердий и на С-А узел ацетилхолина (АЦХ, 10–6 М). Ионный механизм возникновения невозбудимости связан с тем, что ацетилхолин, активируя холинорецепторы, сильно увеличивает выходящие токи (ИКАсh), приводя к сдвигу баланса ионных токов в выходящем направлении в такой степени, что входящие деполяризующие токи, например ИСа, не могут развиваться. Восстановление возбудимости связано с ослаблением действия АЦХ, благодаря гидролизу ацетилхолина холинэстеразой, и, как следствие, к снижению внутриклеточной активности Gi-белков. Электрофизиологический механизм явления невозбудимости и его роль в развитии аномалий распространения возбуждения воспроизведен на плоской двумерной аксиоматической модели совместно с кандидатом физико-математических наук А.В. Холоповым и на детальной компьютерной модели волокон С-А узла теплокровных животных в совместном исследовании с доктором физико-математических наук Р. Алиевым. Экспериментальная демонстрация явления невозбудимости в С-А узле кролика на изолированном препарате правого предсердия при холинергических воздействиях включена в программу студенческого практикума

по физиологии на кафедре Физиологии человека и животных Биофака МГУ. Явление невозбудимости может играть важную роль в нейрогенной регуляции ритма сердца: 1). определять изменение синусового ритма, 2). служить триггером в развитии аномалий проведения возбуждения вплоть до мерцательной аритмии по механизму циркуляции возбуждения или re-entry и 3). осуществлять нейрогенный контроль активности предсердных клеток в рукавах легочных вен и влиять на отражение возбуждения от легочных вен в предсердия.

**1. Новый механизм регуляции синусового ритма.** Одновременная регистрация активности двух клеток С-А узла на изолированном препарате правого предсердия кролика, позволяет выявить локальную невозбудимость в клетках узла при избирательной активации постганглионарных внутрисердечных нервов (ПВН). Избирательная активация нервов достигалась с помощью прямого раздражения узловой ткани стимулами длительностью 0,1 мс, которые всегда были подпороговыми для сердечной мышцы и пороговыми для ПВН. В условиях указанной стимуляции наблюдали локальную невозбудимость в пределах С-А узла, при этом большая часть узла продолжала возбуждаться в замедленном ритме. Методом детального оптического картирования показано, что если стимуляция ПВН приводила к замедлению ритма С-А узла менее чем на 20% от исходной величины, то механизм этого замедления обусловлен хорошо известным снижением скорости диастолической деполяризации в клетках С-А узла. В тех случаях, когда в ответ на стимуляцию ПВН замедление ритма происходило более чем на 20% от исходной величины, то в ткани водителя ритма развивались невозбудимые зоны, которые приводили к миграции водителя ритма в пределах или за пределы С-А узла. *Таким образом, развитие локальной невозбудимости в С-А узле при определенных условиях, вызывает замедление ритма, благодаря миграции водителя ритма в другие области пейсмекера или за его пределы, что и является новым нейрогенным механизмом регуляции частоты спонтанного возбуждения пейсмекера.* Можно предполагать, что указанный механизм реализуется в самых различных физиологических условиях, например при дыхательной аритмии, при которой в каждом дыхательном цикле, как известно, повышается тонус парасимпатических нервов. При дыхательной аритмии интервал между циклами С-А узла может в 2 и более раз превосходить длительность среднего цикла синусового ритма. Кратковременное выключение из активности «наиболее быстрых областей» С-А узла при холинергических воздействиях (развитие невозбудимости) вызывает миграцию водителя в более «медленные» участки «пейсмекера» что обеспечивает замедление ритма в достаточно широком диапазоне изменений частоты, который характерен для дыхательной аритмии.

**2. Невозбудимость как причина развития аномалий проведения.** При раздражении экстракардиальных парасимпатических нервов в изолированных предсердиях лягушки (препарат Граменицкого), наблюдали пароксизмы высокочастотной клеточной активности до 600 в мин или до 10 Гц. Электрографическая картина этой активности напоминала пароксизмы мерцательной аритмии. Электрическое картирование показало, что развитие аритмий связано с невозбудимыми областями в предсердиях. Эти области имеют сложную геометрическую структуру. При выходе из торможения, благодаря тканевой холинэстеразе, в пределах указанных областей образуются «проводящие коридоры», формирующие множественные островки невозбудимости, между которыми проходит волна возбуждения от венозного синуса. *Если волна возбуждения движется по границе невозбудимой области, периметр которой равен или больше длины волны ( $L$  см), и эта область одновременно выходит из торможения, то возникает замкнутый контур циркуляции возбуждения (re-entry) вокруг отрезка, линейный размер которого равен величине  $L = RV/2$  см (здесь  $R$  – рефрактерность в см, а  $V$  – скорость проведения – см/с). Ротация возбуждения может происходить и вокруг «мелких препятствий» суммарный периметр, которых  $\geq L$  см.* Контур re-entry возникают и исчезают, при этом частота вновь возникшего контура всегда меньше или равна частоте погибшего контура. Последнее получено экспериментально и доказано теоретически на плоской двумерной математической модели, свойства которой задавались аксиоматически. Полученные на амфибиях результаты помогают понять: а) детали развития re-entry в возбудимых тканях и б) с помощью экстраполяции этих данных на узловую ткань теплокровного животного, легче выявить сложную роль перехода невозбудимости в возбудимое состояние в С-А узле, когда он вовлечен в нейрогенный аритмогенез.

**3. Нейрогенный контроль активности предсердных клеток в рукавах легочных вен.** Haissaguerre M. и соавт. (New England Med. Journal, 339:659–666.1998) методом электроанатомического картирования показали, что в устьях легочных вен у

человека формируются триггерные события, запускающие мерцательную аритмию. В дальнейшем эти данные были многократно подтверждены, после чего начались разносторонние исследования механизмов, определяющих запуск мерцательной аритмии импульсами, исходящими из так называемых рукавов легочных вен. Нами, на препаратах, полученных от крыс, показано, что в предсердных клетках рукавов легочных вен (ПКРЛВ) формируется автоматическая активность, благодаря развитию в них диастолической деполяризации и ранней постдеполяризации. Последняя формирует высокочастотную активность, которая запускает мерцательную аритмию предсердий. Среди электрофизиологических особенностей клеточных структур рукавов легочных вен обнаружено что: а) нестабильность мембранного потенциала покоя в ПКРЛВ предрасполагает к развитию в них блоков проведения; б) стимуляция предсердий и нейрогенные воздействия на ПКРЛВ способствуют отражению возбуждения от рукавов легочных вен; это явление ранее показано на узловых структурах А-В узла. Явление отражения волны возбуждения от ПКРЛВ способствует развитию предсердных тахикардий, путем поддержания циклического движения волны возбуждения из рукавов легочных вен в предсердия и в обратном направлении, что создает непрерывность движения возбуждения по предсердиям, обеспечивая пароксизмальные и хронические формы тахикардий. Результаты, полученные в обсуждаемом цикле работ, позволяют глубже понять вегетативный контроль ритма сердца в норме и при самой распространенной форме аритмий – мерцательной аритмии. Таким образом, результаты данного цикла работ говорят о том, что универсальные идеи нервизма И.П. Павлова находят отражение в современных исследованиях, в частности в области вегетативной регуляции на клеточном и молекулярном уровнях процессов управления ритмом сердца и проведением возбуждения по его синцитию. Изложенные в данной аннотации положения обоснованы в 22 печатных работах на русском и английском языках (см. список литературы).

*Академик РАН Л.В. Розенштраух.*

#### Список цикла работ академика Л.В. Розенштрауха

##### «Электрофизиологические исследования регуляции сердечного ритма», удостоенного золотой медали им. И.П. Павлова РАН

1. Розенштраух Л.В., Юрьев С.А., Юшманова-Ракова А.В., Удельнов М.Г. Наблюдения за активностью волокон венозного синуса, предсердий и желудочков при пароксизмах аритмий, возникающих на фоне вагусного торможения. Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, т.53, №7, с.800–808, 1967.
2. Розенштраух Л.В., Юшманова А.В., Удельнов М.Г. Сопоставление мембранных потенциалов в двух пунктах предсердий при аритмиях нейрогенной природы. Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова т.55, №1, с.56–62, 1969.
3. Розенштраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова А.В. Вагусное торможение – причина образования замкнутых путей проведения возбуждения в предсердиях. Биофизика т.15, вып.4, с.690–700, 1970.
4. Розенштраух Л.В., Холопов А.В. Активация внутрисердечных нервов, образование зон временной невозбудимости и развитие аритмий при электростимуляции предсердий. Биофизика т. 16, вып. 6, стр. 1064–1073, 1971.
5. Розенштраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова. Связь между образованием «проводящих коридоров» в заторможенных вагусных зонах и развитием аритмий. Биофизика т.17, вып.6, с.1098–1104, 1972.
6. Розенштраух Л.В., Холопов А.В. Роль блуждающих нервов в возникновении и прекращении предсердных тахикардий. Кардиология т.15, №1, с.38–48, 1975.
7. Rosenshtraukh L.V., Zaitsev A.V., Fast V.G., Pertsov A.M., Krinsky V.I. Vagally induced block and delayed conduction as a mechanism for circus movement tachycardia in frog atria. Circulation Res. V.64:880–885, 1989.
8. Rosenshtraukh L.V., Zaitsev A.V. Atrial Tachycardias – a New Look. News in Physiological Sciences V.5:187–190, 1990.
9. Schuessler R.B., Rosenshtraukh L.V., Boineau J.P., Bromberg B.I., Cox J.L. Spontaneous tachyarrhythmias after cholinergic suppression in isolated perfusion canine right atrium. Circulation Res.V.69:1075–1087, 1991.
10. Rosenshtraukh L.V., Danilo P.Y., Anyukhovskiy E.P., Steinberg S,

- Rybin V.I., Rosen M.R. Mechanisms for vagal modulation of ventricular repolarization and of coronary occlusion-induced arrhythmias in cats. *Circulation Res.* V.75:722–732,1994.
11. Виноградова Т.М., Юзюк Т.Н., Зайцев А.В., Розенштраух Л.В. Развитие локальной невозбудимости в клетках синусового узла и в других клетках с диастолической деполяризацией в правом предсердии кролика при действии ацетилхолина. *Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова* т.82, №10–11, с.1–19,1996.
  12. Юзюк Т.Н., Федоров В.В., Зайцев А.В., Розенштраух Л.В. Возникновение локальной невозбудимости в синусовом узле кролика при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов. *Кардиология*, т. 37, №4, с.34–42,1997.
  13. Vinogradova T.M., Fedorov V.V., Yuzuk T.N., Zaitsev A.V., Rosenshtraukh L.V. Local cholinergic suppression of pacemaker activity in rabbit sinoatrial node. *J. Cardiovascular Pharmacology* V.44:213–226,1998.
  14. Rosenshtraukh L.V., Fedorov V.V., Sharifov O.F. Cholinergic Atrial Fibrillation. In book: *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Ed 4th*, Ed's Zipes D.P., Jalilphe J. Saunders, p.306–316,2004.
  15. Fedorov V.V., Hucher W.J., Dobrzynski H., Rosenshtraukh L.V. Postganglionic nerve stimulation induced temporal inhibition of excitability in rabbit sinoatrial node. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* V.291:612623,2006.
  16. Abramochkin D.V., Kuzmin V.S., Sukhova G.S., Rosenshtraukh L.V. Modulation of rabbit sinoatrial node sequence by acetylholine and isoproterenol investigated with optical mapping technique. *Acta Physiologica (Oxf)*, V.196(4).p. 385–394,2009.
  17. Абрамочкин Д.В., Кузьмин В.С., Сухова Г.С., Розенштраух Л.В. Феномен холинэргической невозбудимости в предсердном миокарде низших позвоночных животных. *Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, т.95(6).с.573–582,2009.
  18. Алиев Р.Р., Абрамочкин Д.В., Розенштраух Л.В. Теоретическое и экспериментальное изучение модальности реакций клеток водителей ритма синоатриального узла при вагусной стимуляции. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*, т.95(1).с.49–57,2009.
  19. Abramochkin D.V., Kuzmin V.S., Sukhova G.S., Rosenshtraukh L.V. Investigation of pacemaker shift in the rabbit sinoatrial node using the optical mapping technique. *Biophysics*, V.55,N3,p.442–446,2010.
  20. Abramochkin D.V., Kuzmin V.S., Sukhova G.S., Rosenshtraukh L.V. Cholinergic modulation of activation sequence in the atrial myocardium of non-mammalian vertebrates. *Comp. Biochem. a. Physiol., part A.* V.155:231–236,2010.
  21. Кузьмин В.В., Розенштраух Л.В. Современные представления о механизмах возникновения фибрилляции предсердий. Роль миокардиальных рукавов в легочных венах. *Успехи Физиологических наук* 41(4):3–26,2010.
  22. Egorov Y., Kuzmin V.V., Glukhov A.V., Rosenshtraukh L.V. Electrophysiological characteristics, rhythm disturbances and conduction discontinuities under autonomic stimulation in rat pulmonary myocardial vein. *Journal Cardiovascular Electrophysiology*, 26(10):1130–9,2015.

Окончание. Начало на стр. 17

В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2).

**ВНИМАНИЕ!** Вместе с тезисами необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу или по почте, рассматриваться не будут.

**ВНИМАНИЕ!** Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов будут представлены на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) с 10 мая по 10 июня 2016 года. В квитанции необходимо указать назначение платежа: Взнос за публикацию тезисов Иванова М.М. на Конференцию «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2016».

Факт оплаты просим подтвердить отправкой копии квитанции об оплате на электронный адрес Оргкомитета ([cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru)).

#### Конкурс молодых ученых

К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет. Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу, которую следует выслать в Оргкомитет до 10 апреля 2016 года с пометкой «На Конкурс молодых ученых». Необходимо приложить следующие документы:

- сканированная копия паспорта
- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии)
- тезисы конкурсной работы (для включения в сборник научных материалов)
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта)
- направление от учреждения (сканированная копия)
- рекомендация научного руководителя (сканированная копия)

Каждая из представленных работ рецензируется тремя экспертами, независимо друг от друга. Результаты экспертизы будут размещены на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) не позднее 10 мая 2016 года. Финалисты Конкурса молодых ученых получают возможность сделать устный доклад (время выступления до 10 минут).

**Адрес Оргкомитета:** ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10; каб. 247. Тел/факс +7(499) 553 69 32; e-mail:[cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru). Ответственный секретарь Конференции – Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 915 284 19 40; [ausheva@gnicpm.ru](mailto:ausheva@gnicpm.ru).



## Высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.68-75>

<sup>1</sup>В.Н. ЛАРИНА, <sup>1</sup>Б.Я. БАРТ, <sup>2</sup>В.Г. ЛАРИН, <sup>3</sup>А.С. ДОНСКОВ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ, МО; <sup>3</sup>Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва

Контактная информация: Ларина В.Н. E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

В статье обсуждается роль бессимптомной гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Приведены данные ряда эпидемиологических исследований, подтверждающих независимость связи между повышенной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови и возникновением ХСН, а также неблагоприятным прогнозом для больных. Обсуждаются немедикаментозные и медикаментозные возможности влияния на нарушение обмена мочевой кислоты.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сердечная недостаточность, прогноз

## High Serum Concentrations of Uric Acid: Clinical and Prognostic Significance in Chronic Heart Failure

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.68-75>

<sup>1</sup>V.N. LARINA, <sup>1</sup>B.Y. BART, <sup>2</sup>V.G. LARIN, <sup>3</sup>A.S. DONSKOV

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Clinical sanatorium Barvikha of the Business Administration of the President of the Russian Federation, Moscow region, Barvikha, Russia; <sup>3</sup>Medical Department of the Business Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contact information: Larina V.N. E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

The article is devoted to the value of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic heart failure (CHF). The review summarizes results of a number of epidemiological reports that have increasingly linked elevated serum uric acid with an increased risk of incident CHF and adverse outcomes in CHF patients. Pharmacological and non-pharmacological approaches to influencing disturbances of uric acid metabolism are discussed.

Key words: uric acid; hyperuricemia; cardiovascular risk; heart failure; prognosis.

Бессимптомная гиперурикемия представляет собой состояние, сопровождающееся повышением концентрации мочевой кислоты (МК) в крови в отсутствие симптомов организации кристаллов в каком-либо органе. Гиперурикемия определяется при уровне МК в сыворотке (или плазме) 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин и 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин [1]. К гиперурикемии ведет любое нарушение метаболизма МК: повышение ее продукции; нарушение экскреции почками или сочетание этих процессов. В большинстве случаев — при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической почечной недостаточности, инсулинорезистентности, пожилom возрасте, избыточной массе тела, нарушении функции щитовидной железы, злоупотреблении алкоголем — повышение уровня МК обусловлено уменьшением урикозурической функции почек. Повышенный синтез МК наблюдается у лиц с врожденными ферментопатиями и пороками сердца, онкологическими заболеваниями, эритроцитозом, при лучевой болезни, чрезмерном употреблении богатой пуринами пищи и некоторых заболеваниях печени [2–4]. Ряд лекарственных препаратов может вызывать изменение уровня МК в крови [5].

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 68–75

### Лекарственные препараты, влияющие на уровень МК в крови

#### 1. Увеличивают уровень МК

Диуретики (петлевые, тиазидные):

салицилаты (<1 г/сут), никотиновая кислота, циклоsporин, свинец, леводопа, этанол, пиразинамид, контрастные вещества, витамин В<sub>12</sub>.

#### 2. Уменьшают уровень МК:

аскорбиновая кислота, кальцитонин, верапамил, диклума-рол, эстрогены, фенофибрат.

Глюкокортикостероиды

Салицилаты (≥3 г/сут).

Урикозурические препараты

Лозартан.

На протяжении многих лет известна связь между повышенным уровнем МК и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Многолетние наблюдательные исследования показывают, что концентрация МК в сыворотке крови у пациентов с установленной ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выше, чем в группе здоровых лиц. В последнее время возобновились дебаты о природе ассоциации повышенной концентрации МК в сыворотке крови и осложнениями ССЗ, в частности, ХСН [6]. Многие исследователи пытаются найти ответ на вопрос, вносит ли МК независимый вклад в развитие осложнений ССЗ или является лишь компонентом атерогенного метаболического состояния.

**Метаболизм МК.** МК представляет собой конечный продукт метаболизма пуриновых нуклеотидов у человека, являющихся как основными составными частями клеточных энергетических запасов, таких как АТФ, так и компонентами ДНК и РНК (рисунок, см. цв. вклейку) [7]. МК является слабой органической кислотой, более 98% которой ионизируется в моносодиевый урат, по концентрации которого и определяется уровень МК. Распад пуриновых нуклеотидов происходит во всех органах, но МК синтезируется главным образом в печени, затем поступает в общий кровоток, где менее 4% ее связывается с белком. В синтезе МК важная роль принадлежит тонкой кишке и сосудистому эндотелию. Однако неполностью определен вклад этих органов в синтез МК, хотя очевидно их большое значение при патологическом процессе.

У большинства млекопитающих печеночный фермент оксидоредуктаз уриказы превращает ураты в растворимый аллантоин — конечный продукт метаболизма пуринов, что уменьшает уровень МК в плазме. В ряде исследований показано, что ген человеческой уриказы является нефункционирующим, поэтому у людей уровень МК в сыворотке крови более высокий чем у большинства млекопитающих. Полагают, что, благодаря мутации человеческого гена уриказы в процессе эволюции, МК у человека обладает антиоксидантными свойствами, а преимущество гиперурикемии заключается в поддержании уровня артериального давления (АД) при низкосолевой диете [8, 9]. Трансформация гипоксантина в ксантин, а последнего в МК катализируется ферментом ксантиноксидазой, представляющей собой молибденсодержащий флавоноид, состоящий из двух одинаковых субъединиц молекулярной массой 145 кДа [10, 11]. Именно активностью ксантиноксидазы определяется интенсивность продукции МК в физиологических условиях.

МК выводится из плазмы посредством клубочковой фильтрации. Около 99% фильтрованной МК реабсорбируется из проксимальных почечных канальцев, при этом в общий клиренс вклад вносит активная секреция в дистальных канальцах посредством АТФ-зависимого механизма. Из организма МК в основном выделяется почками, и меньшая ее часть (1/4) — через желудочно-кишечный тракт [12].

Большое значение в возникновении гиперурикемии при ХСН отводится нарушенной функции почек. Гипонатриевая диета, лечение диуретиками, метаболический синдром и инсулинорезистентность могут увеличивать реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона почки, что подтверждается наличием гиперурикемии у ряда больных с ХСН без сопутствующей дисфункции почек.

Глюкозурия при наличии сахарного диабета (СД) дает урикозурический эффект, который появляется при уровне глюкозы в крови более 10 ммоль/л (180 мг/дл) и наряду с ослаблением воспалительного ответа может уменьшать гиперурикемию [13]. Увеличение уровня МК в крови при СД происходит одновременно с увеличением уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) до 6–6,9%, при более высоких его значениях концентрация МК снижается. Показано, что уровень  $HbA_{1c} \geq 9\%$  ассоциируется с более низким уровнем МК (на 1,1 мг/дл у мужчин и на 0,4 мг/дл у женщин;  $p < 0,0001$ ), чем уровень  $HbA_{1c} < 5\%$  [14].

Ангиотензин II увеличивает реабсорбцию МК в канальцах нефрона и уменьшает экскрецию ее почками. Норадrenalин

уменьшает урикозурию, возможно, за счет гемодинамических изменений в почках, при ХСН. Реабсорбция МК и натрия происходит в проксимальном отделе нефрона, к тому же этот процесс усиливается стимуляцией  $\alpha_1$ -адренорецепторов и ангиотензином II, имеющих тропность к этому отделу нефрона. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как результат систолической дисфункции сердца приводит к уменьшению экскреции МК почками и может быть ведущим компонентом гиперурикемии при прогрессировании ХСН [15].

При лечении больных с ХСН необходимо учитывать, что практически все диуретики, включая петлевые, большинство тиазидных, а также калийсберегающих (в том числе антагонисты минералокортикоидных рецепторов — спиронолактон и эплеренон), и их комбинация увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона почки при применении их в дозах, вызывающих натрийурез и, как следствие, это приводит к повышенной концентрации МК в сыворотке крови [16, 17]. Существует небольшая разница между классами диуретиков по их способности задерживать ураты в организме человека. Повышение уровня МК происходит более существенно при приеме петлевых, чем тиазидных диуретиков, а спиронолактон может вызывать меньшее повышение концентрации уратов, чем тиазидные диуретики. Повышение уровня МК начинается при приеме низких доз диуретиков (12,5 мг/сут гидрохлоротиазида и хлорталидона), особенно у лиц с ожирением и употребляющих алкоголь, и ее концентрация обеспечивает дозозависимый эффект. Поэтому очень важно у больных с ХСН выявлять и контролировать факторы риска (ФР) развития ССЗ, особенно при гиперурикемии и постоянном приеме диуретиков.

**Возможные пути влияния МК на сосудистую стенку: МК и дисфункция эндотелия.** Гипоксия тканей при ХСН активизирует активность фермента ксантиноксидаза, синтезируемого из ксантиндегидрогеназы, что способствует повышению концентрации МК в сыворотке крови. Ксантиноксидаза стимулирует продукцию свободных радикалов и супероксидных анионов, которые способствуют усилению окислительного стресса и ослаблению системы оксида азота, оказывающих негативное воздействие на функцию микрососудистого русла, включая эндотелий, повреждают мембрану клеток и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов [12].

Дисфункция эндотелия является одним из важных путей реализации взаимосвязи ХСН и гиперурикемии, при которой наряду с нарушением продукции оксида азота и образования брадикинина снижается способность клеток эндотелия к регенерации, потенцируется продукция тканевого фактора, участвующего в процессе атерогенеза. Помимо этого происходит экспрессия молекул адгезии сосудистых клеток (sVCAM — молекула адгезии сосудистого эндотелия I типа), молекул межклеточной адгезии (sICAM), обеспечивающих клеточное взаимодействие и адгезию клеток на эндотелии и играющих не последнюю роль в поддержании функции сосудов, что в дальнейшем приводит к структурно-функциональным изменениям в органах [18–20]. При ХСН высокая концентрация МК также ассоциируется с более высокой активностью супероксиддисмутазы и эндотелийзависимой вазодилатацией [21].

Одной из негативных сторон дисфункции эндотелия и повышенной активности симпатико-адреналовой системы являются снижение чувствительности ткани к инсулину и

развитие инсулинорезистентности, представляющей собой нарушенный метаболический ответ на экзогенный и эндогенный инсулин. Резистентность к инсулину играет важную роль в патофизиологии ССЗ, а ряд генетических факторов и факторов окружающей среды, безусловно, вносят дополнительный вклад в формирование этого процесса. Концепция инсулинорезистентности применима к другим биологическим эффектам инсулина, включая его влияние на функцию эндотелия сосудов, обмен белков, липидов и пуринов, способствуя развитию гиперурикемии. Дисфункция эндотелия и снижение выработки оксида азота усугубляют инсулинорезистентность, лежащую в основе метаболического синдрома. Повышение уровня МК у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек [22]. Еще в 1991 г. F. Facchini и соавт., изучая взаимоотношения между резистентностью тканей к инсулину и содержанием МК в моче и в крови у здоровых лиц без СД и подагры, показали, что уменьшение клиренса МК, развивавшееся пропорционально нарастанию резистентности тканей к инсулину, сочеталось с увеличением концентрации МК в плазме. Отношения между этими показателями сохранялись при внесении среди обследованных поправок по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Особенно отмечено то, что эти закономерности выявлены у здоровых лиц с относительно небольшим содержанием МК в плазме (161–387 мкмоль/л). В качестве причины увеличения концентрации МК авторы рассматривали как возможность изменения обмена нуклеиновых кислот и увеличение поступления нуклеопротеинов с пищей, так и влияние изменения резистентности тканей к инсулину на выведение почками МК [23].

Взаимосвязь гиперурикемии и ХСН может реализоваться и через воспалительные реакции, поскольку гиперурикемия ассоциируется с повышением в сыворотке крови концентрации С-реактивного белка, фибриногена,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли и его рецепторов, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18), лейкоцитов и нейтрофилов [24–26]. Другие потенциальные механизмы включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладких мышечных клеток и дисфункцию митохондрий, лежащую в основе изменения свойств эндотелиоцитов.

При ХСН гиперурикемия обусловлена не только повышением активности ксантиноксидазы, но и сниженной функцией почек, которая встречается у большинства больных с ХСН, особенно в пожилом возрасте. Популяционные исследования, выполненные в последние годы, показали обоснованность включения хронической болезни почек (ХБП) в перечень ФР развития осложнений от ССЗ. Особенно уязвимой является группа больных с ХСН и сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у которых начинают действовать одновременно с традиционными нетрадиционные ФР развития осложнений (гипергликемия, альбуминурия, анемия, гиперурикемия, окислительный стресс, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др.). Согласно данным D. Weiner и соавт. [27], при повышении уровня МК в сыворотке крови вероятность развития ХБП возрастает на 7–11%. Анализируя данные 2554 участников эпидемиологического популяционного исследования (911 мужчин, 1643 женщины, возраст 58,4±15 лет), при применении логистической регрессионной модели было показано, что гиперурикемия (отношение шансов — ОШ 3,084;  $p < 0,001$ )

наряду с возрастом, центральным ожирением, АГ, СД, анемией и нефролитиазом способствует развитию ХБП [28]. Перегрузка уратами почечного тубулоинтерстиция приводит к усилению миграции и активации макрофагов, экспрессии медиаторов воспаления (в том числе моноцитарного хемотаксического протеина 1-го типа) и вазоконстрикции, в итоге — к нарастающему тубулоинтерстициальному фиброзу, проявляющемуся снижением концентрационной и в дальнейшем фильтрационной функции почек [29]. Кроме того, избыток МК индуцирует расстройство функции эндотелиоцитов почечного клубочка, вызывает афферентную артериопатию с последующей внутриклубочковой гипертензией [30]. Нарушение функции почек и выраженный натрийурез увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона, что может быть одним из механизмов формирования гиперурикемии при прогрессировании ХСН [15, 17].

**Высокая концентрация МК в сыворотке крови как ФР возникновения ХСН.** Некоторые авторы не признают независимой ассоциации между высокой концентрацией МК в сыворотке крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и считают, что данная связь обусловлена влиянием общепризнанных ФР, таких как АГ, ожирение, СД. В последние годы получено достаточное количество данных, подтверждающих независимость связи между повышенной концентрацией МК в сыворотке крови с последующими ССО как в общей популяции, так и у пациентов с АГ, СД и ХСН. В обсервационном популяционном исследовании 4912 жителей Фрамингема (исходно средний возраст 36 лет, отсутствие дисфункции почек, медиана наблюдения 29 лет) было показано, что гиперурикемия является независимым ФР развития ХСН, вероятность формирования которой наиболее очевидна при концентрации МК в крови более 6 мг/дл [31]. Участники исследования, у которых сформировалась в процессе наблюдения ХСН, были старше, имели больше ФР развития ССЗ и значительно повышенный уровень МК в сыворотке крови, чем те, у которых ХСН не развилась. Тесная независимая ассоциация между гиперурикемией и возникновением ХСН была выявлена и подтверждена с помощью разных статистических анализов в подгруппах участников исследования, в том числе у тех, кто не принимал диуретики и гипотензивные препараты; у которых в процессе наблюдения не развились дисфункция почек и метаболический синдром.

Проспективное когортное исследование AMORIS, в которое были включены 417 734 мужчины и женщины без ССЗ в анамнезе в возрасте от 30 до 85 лет в период с 1985 по 1986 г. (наблюдение длилось 11,8 года), также показало тесную связь между повышенным уровнем МК в крови и риском возникновения ХСН [32].

Результаты обсервационного исследования The Framingham Offspring Cohort ( $n=2169$ , средний возраст 57,3 года, 55,4% — женщины) длительностью 24 года позволили авторам рассматривать гиперурикемию в качестве маркера возникновения субклинической сердечной недостаточности — СН (дисфункции миокарда) [33]. В группе лиц, уровень МК в сыворотке крови которых соответствовал высшему квартилю этого показателя (более 6,1 мг/дл), по сравнению с группой лиц, у которых уровень МК соответствовал нижнему квартилю (менее 2,5 мг/дл), частота развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) к

концу наблюдения была статистически значимо выше. Увеличение риска снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ у лиц без ХСН, связанного с повышением МК в сыворотке крови (после внесения поправки на возраст, ИМТ, общий холестерин, дисфункцию почек, употребление алкоголя, диуретиков и гипотензивных препаратов, систолическое АД, СД) было особенно выражено у лиц с уровнем МК, соответствующим верхнему квартилю (6,2 мг/дл и более). При этом ОШ составило 9,01 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 2,05 до 39,60.

Количественный анализ объединенных результатов 5 крупных клинических исследований ( $n=427\ 917$ , возраст от 36 до 73 лет, средний период наблюдения от 2 до 29 лет) также представил данные, согласно которым гиперурикемия сочеталась с повышенным риском возникновения СН (ОШ 1,65 при 95% ДИ от 1,41 до 1,94), который возрастал на 19% при увеличении уровня МК на каждые 1 мг/дл (ОШ 1,19 при 95% ДИ от 1,17 до 1,21) [34].

О. Ekundayo и соавт. [35] регистрировали новые случаи развития ХСН у 5461 пожилого человека, наблюдавшегося в течение 8 лет: ХСН возникла у 21% лиц с повышенным уровнем МК и у 18% без гиперурикемии. Несмотря на практически одинаковую частоту возникновения ХСН, эта небольшая разница оказалась статистически значимой ( $p=0,015$ ). По результатам проведенного исследования было показано, что при увеличении содержания МК на 1 мг/дл (59,7 мкмоль/л) риск развития ХСН возрастал на 12%. Авторы обратили внимание на то, что связь между концентрацией МК и развитием ХСН определялась в группе больных с сохраненной функцией почек, не имевших АГ, гиперинсулинемии и не лечившихся тиазидными диуретиками. Авторы предположили, что статистически значимая связь гиперурикемии с развитием СН имеется в том случае, когда в основе формирования гиперурикемии лежит увеличенная активность ксантинооксидазы, которая возрастает в условиях гипоксии и при участии провоспалительных цитокинов.

**Гиперурикемия при ХСН как фактор неблагоприятного течения заболевания и прогноза.** Гиперурикемия встречается у 47,6–60% больных с ХСН, что зависит от категории больных и тяжести состояния [8, 36, 37]. Поскольку ХСН является конечным этапом многих ССЗ, уровень МК может играть жизненно важную роль при данном заболевании. В литературе представлены работы, в которых сообщается о том, что одновременно с нарастанием тяжести ХСН происходит увеличение не только частоты развития гиперурикемии, но и повышение уровня МК в сыворотке крови [38–41]. L. Manzano и соавт. в ретроспективном анализе данных исследования SENIORS (2128 больных в возрасте 70 лет и старше с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) представили данные, согласно которым высокая концентрация МК в сыворотке наряду с ФК по NYHA, инфарктом миокарда в анамнезе, размером левого предсердия, низким ИМТ является предиктором неблагоприятного клинического исхода при ХСН [42]. P. Uber оценивал значение уровня МК ( $\geq 7,5$  мг/дл против  $< 7,5$  мг/дл) как прогностического признака у пациентов с тяжелой СН (возраст  $52 \pm 11$  года, ФВ ЛЖ  $20 \pm 9\%$ , мужчин 80%, период наблюдения от 12 до 72 мес), ожидающих пересадки сердца. При построении модели пропорционального риска Кокса гиперурикемия ( $\geq 7,5$  мг/дл) наряду с IV функциональным классом ХСН по NYHA и мужским полом проявилась как

наиболее важный предиктор госпитализации и летального исхода у пациентов этой категории [43].

Связь высокой концентрации МК и неблагоприятного прогноза при ХСН была подтверждена в недавнем систематическом мета-анализе ряда когортных проспективных и ретроспективных исследований, а также исследований случай—контроль. В анализ вошло 28 исследований с участием 41 935 больных с ХСН и 9617 больных с острой СН. Возраст больных колебался от 54,6 до 77 лет, и средний период наблюдения каждого исследования длился от 1 года до 5 лет. Проведенный анализ показал статистически значимую связь между повышением концентрации МК в сыворотке крови и риском летального исхода (все случаи смерти) у больных с ХСН, который возрастал на 4% при увеличении уровня МК на каждые 1 мг/дл (ОШ 1,04 при 95% ДИ от 1,02 до 1,06). Смертность от декомпенсации СН увеличивалась до 13% при увеличении уровня МК на каждые 1 мг/дл (ОШ 1,13 при 95% ДИ от 1,07 до 1,02) [34].

В настоящее время остается актуальным вопрос: «Связь между гиперурикемией и неблагоприятным прогнозом при ХСН опосредуется прямым действием МК или непосредственно повышенной активностью ксантинооксидазы?». Поскольку МК выводится почками, гиперурикемия у больных с ХСН без ХБП может быть обусловлена повышенной продукцией МК и рассматриваться в качестве маркера высокой активности ксантинооксидазы. Однако гиперурикемия у больных с ХБП в большинстве случаев может быть обусловлена сниженной экскрецией МК почками и, следовательно, не связана с высокой активностью ксантинооксидазы. В ретроспективном анализе исследования BEST оценивался прогноз у 2645 больных с гиперурикемией и без нее при наличии ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ в зависимости от наличия ХБП [44]. У 32% больных, принимавших участие в исследовании, была выявлена ХБП. Концентрация МК в сыворотке крови у больных с ХБП и без нее составила 8 и 7,7 мг/дл соответственно ( $p=0,005$ ). В группе больных без ХБП общая смертность составила 30% при гиперурикемии и 23% — без гиперурикемии (ОШ для гиперурикемии 1,4 при 95% ДИ от 1,08 до 1,82;  $p=0,011$ ). Среди больных с ХБП общая летальность достигла 41% при гиперурикемии и 40% в ее отсутствие (ОШ для гиперурикемии 0,96 при 95% ДИ от 0,70 до 1,31;  $p=0,792$ ). Аналогичные результаты получены при анализе всех случаев смерти от ССО. По результатам данного исследования было показано, что гиперурикемия часто встречается у больных с ХСН с систолической дисфункцией (54%) и ассоциируется с высокой летальностью именно у тех больных, у которых нет нарушения функции почек, несмотря на более высокую концентрацию МК в сыворотке крови среди больных с дисфункцией почек. Поскольку больные без ХБП имеют нормальный почечный клиренс МК, гиперурикемия у них, вероятно, первично обусловлена повышенной продукцией ксантинооксидазы и является атрибутом ее высокой активности. В то же время у больных с ХБП гиперурикемия может быть обусловлена сниженным почечным клиренсом и повышенной продукцией МК. Тесная ассоциация гиперурикемии с неблагоприятным течением заболевания, когда гиперурикемия обусловлена именно повышенной продукцией ксантинооксидазы, предполагает, что гиперурикемия может выступать в роли предиктора неблагоприятного про-



гноза только в случае, когда она является маркером повышенной активности ксантинооксидазы.

Существует различное мнение относительно того, какой уровень МК у больных с ХСН считать прогностически неблагоприятным. Показано, что уровень МК, равный или  $>565$  мкмоль/л (9,5 мг/дл), тесно связан с повышенной смертностью больных с ХСН и обладает наибольшей прогностической способностью в плане выживаемости в течение 12–18 мес. С повышением уровня МК на 100 мкмоль/л (1,7 мг/дл) риск летального исхода этих больных возрастал на 53% [45]. Позже Н. Alcaïno и соавт. [46] рассматривали уровень МК 435 мкмоль/л и более как маркер неблагоприятного прогноза у больных на ранних стадиях ХСН, поскольку именно на этом этапе гиперурикемия служит индикатором повышенной продукции ксантинооксидазы. Аналогичные данные представлены в других работах, показавших, что уровень МК, равный 477,6 мкмоль/л (8 мг/дл) или более, наряду с повышенным уровнем натрийуретического пептида, СД и высоким ФК является предиктором низкой выживаемости больных с ХСН [37, 47–49].

**Немедикаментозные и медикаментозные возможности влияния на нарушение обмена МК.** В возникновении гиперурикемии, гиперурикозурии, дислипидемии, гиперинсулинемии, повышенной массы тела невозможно отрицать влияние условий окружающей среды, значения характера пищи и фармакологических назначений. Немедикаментозные методы включают снижение массы тела, изменение стереотипов питания, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем (особенно пивом), который, метаболизируясь до молочной кислоты, препятствует выведению уратов. Больным с гиперурикемией рекомендуется воздерживаться от приема продуктов, богатых пуринами, шавелевой кислотой и придерживаться низкокалорийной диеты (1600 ккал/сут) [50]. Употребление более двух порций в день сладких газированных напитков и продуктов, содержащих большое количество кукурузного сиропа и фруктозы, является ФР развития подагры независимо от возраста, ИМТ, АГ, ХБП, приема диуретиков и алкоголя [51].

Поскольку антигиперурикемическая терапия не лишена риска развития нежелательных явлений, в настоящее время медикаментозная терапия рекомендована больным с гиперурикемией, у которых в течение года было не менее двух обострений подагры или при наличии тофусов. Особая осторожность должна быть в отношении лиц с нефролитиазом и ХБП. Профилактическое применение гипоурикемических средств при бессимптомной гиперурикемии показано лишь для профилактики острой мочекислой нефропатии у больных со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков.

Существует 3 класса препаратов, применяемых для снижения уровня МК: ингибиторы ксантинооксидазы, урикозурические средства и уриказы.

Ингибиторы ксантинооксидазы влияют на биосинтез МК. Наиболее часто из этой группы препаратов используется аллопуринол. Этот препарат уменьшает генерацию ксантина, МК и образование свободных радикалов; к тому же, его активный метаболит оксипуринол непосредственно подавляет свободные радикалы [52]. Благоприятные эффекты аллопуринола при гиперурикемии объясняются его возможнос-

тью уменьшать окислительный стресс и улучшать функцию эндотелия, что и было продемонстрировано при его применении у больных с разными ССЗ, в том числе ХСН [53]. Суточная доза аллопуринола колеблется от 100 до 800 мг, в среднем 300 мг, с учетом клиренса креатинина. К сожалению, аллопуринол не лишен недостатков, включающих синдром гиперчувствительности, который возрастает до 20% при сочетанном применении с ампициллином; неэффективность при достижении максимальной дозы у некоторых больных и отсутствие селективности в отношении ингибирования ксантинооксидазы. К тому же токсичность аллопуринола увеличивается при приеме тиазидных диуретиков, что важно помнить при ведении больных с ХСН.

В отличие от аллопуринола фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет рассматривать его как селективный ингибитор ксантинооксидазы [54]. При сравнении с аллопуринолом в суточной дозе 300 мг фебуксостат в дозе 80 и 120 мг был, соответственно, в 2,5 и 3 раза эффективнее аллопуринола при достижении целевого уровня МК в сыворотке крови [55]. Начальная доза препарата составляет 40 мг/сут с последующим повышением до 80 мг/сут через 2 нед для достижения целевого уровня МК  $<360$  мкмоль/л. В случае развития нежелательных эффектов (умеренные транзиторные нарушения функции печени, желудочно-кишечного тракта, головная боль) возможно рекомендовать прием аллопуринола или пробенецида. Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов фебуксостат в 2009 г. был одобрен для лечения гиперурикемии у больных с подагрой, которые не чувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания к назначению его или урикозурических препаратов [56].

Бензбромарон, как и пробенецид, является урикозурическим препаратом, поскольку тормозит всасывание МК в проксимальных канальцах почек и усиливает ее выведение с мочой. Бензбромарон способен ингибировать активность ферментов, участвующих в синтезе пуринов. Урикозурические препараты применяются для контроля уровня МК гораздо реже, чем ингибиторы ксантинооксидазы. Одной из причин является противопоказание к применению у больных с мочекаменной болезнью [36]. Пробенецид рекомендовано рассматривать как альтернативу ингибиторам ксантинооксидазы у пациентов с нормальной функцией почек, но этот препарат относительно противопоказан при нефролитиазе и неэффективен при нарушении функции почек [56].

Уриказы являются препаратами выбора при рефрактерности к обычной терапии подагры. Пеглотиказа применяется парентерально каждые 2 нед в дозе 8 мг и обладает неблагоприятным профилем безопасности. Перспективными направлениями в лечении подагры считают разработки в области генной инженерии по созданию рекомбинантного гена уриказы и применение антагонистов ИЛ-1: ингибитор ИЛ-1 (анакинра), ингибитор растворимого белка ИЛ-1 (рилопасепт), ингибитор ИЛ-1 $\beta$  (канакинумаб). Предварительные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности канакинумаба и рилопасепта для профилактики обострения подагры [57, 58].

Большое значение в ведении больных с ХСН и гиперурикемией приобретает метаболическая безопасность патогенетической медикаментозной терапии. На основании результатов имеющихся немногих исследований было показано,

что эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II, в частности лозартана, по отношению к экскреции МК с мочой имеют важные клинические последствия. Лозартан оказывает небольшой урикозурический эффект как у здоровых лиц, так и у больных АГ с ХСН [59—61], в связи с чем лозартан может рассматриваться как препарат выбора у больных с ХСН и гиперурикемией. Урикозурическая активность лозартана является следствием особенностей строения исходной молекулы, а не механизма его действия [62, 63]. Лозартан блокирует реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почки, значительно снижая ее уровень, способствует увеличению рН мочи, повышению растворимости МК и помогает избежать побочных эффектов в виде острой уратной нефропатии. Урикозурический эффект лозартана сохраняется и при его комбинации с диуретиками, в частности с гидрохлоротиазидом, предупреждая чрезмерное увеличение уровня МК в сыворотке крови, что особенно актуально для больных с ХСН и сопутствующей гиперурикемией.

Гиперурикемия и гиперлипидемия всегда привлекали внимание врачей как факторы прогрессирования ХБП. Влияние гиперлипидемии на прогрессирование дисфункции почек и ССЗ также хорошо известно и доказано во многих клинических исследованиях [64]. В одном из ранних исследований сочетанного применения фенофибрата и лозартана у лиц с АГ и гиперурикемией без СД (уровень МК в сыворотке крови >7 мг/дл) сообщалось, что комбинация этих препаратов значительно снижала уровень МК за счет увеличения ее экскреции. Наблюдались 25 пациентов (15 мужчин, 10 женщин) в возрасте 21—66 лет. У всех пациентов определяли липиды, фибриноген, МК, экскрецию МК перед лечением, через 8 нед после лечения фенофибратом и через 8 нед после комбинированной терапии фенофибратом и лозартаном. Фенофибрат статистически значимо снижал уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, фибриногена и МК (с  $7,6 \pm 0,6$  до  $5,6 \pm 0,5$  мг/дл;  $p < 0,001$ ) и повышал уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и экскрецию МК (с  $6,5 \pm 1,8$  до  $12,2 \pm 4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Авторами было сделано заключение о благоприятном действии комбинации фенофибрата и лозартана у пациентов с множественными метаболическими нарушениями, включая гиперурикемию [65].

Аторвастатин рассматривается как препарат, оказывающий нефропротективное и урикозурическое действие [66]. В иссле-

довании Е. Kose и соавт. подтвердились нефропротективные и гипоурикемические эффекты аторвастатина (средняя доза  $8,8 \pm 2,2$  мг/сут) у больных с ХБП III стадии, которые не принимали препараты, влияющие на уровень МК (лозаратан, ирбесаратан, петлевые и тиазидные диуретики, урикозурические препараты и фенофибраты). При применении аторвастатина (доза 5—10 мг/сут) уровень МК статистически значимо снизился с  $6,38 \pm 1,11$  до  $5,48 \pm 1,44$  мг/дл, а частота достижения уровня МК в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл составила 70%. Помимо снижения уровня МК при применении аторвастатина наблюдалось увеличение СКФ [67].

## Заключение

Существующие данные позволяют рассматривать гиперурикемию в качестве компонента патофизиологических процессов сердечно-сосудистого континуума — окислительного стресса, дисфункции эндотелия, воспаления, внутриклубочковой гипертензии и артериальной гипертензии, а также хронической сердечной недостаточности. Многие крупные многолетние наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что гиперурикемия выступает в качестве независимого прогностического фактора развития бессимптомной и клинически проявляющейся хронической сердечной недостаточности, а также неблагоприятного течения заболевания. Можно полагать, что определение уровня мочевой кислоты, особенно на ранних этапах развития хронической сердечной недостаточности, поможет своевременно выработать правильную тактику ведения таких больных. При лечении пациентов с нарушением обмена мочевой кислоты большое значение имеют изменение образа жизни, ограничение энергетической ценности суточного рациона, повышение уровня физической активности, отмена лекарственных средств, нарушающих метаболические процессы. Вопрос о влиянии медикаментозной терапии, назначенной с целью воздействия на гиперурикемию и прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью, остается открытым. Если гиперурикемия действительно влияет на клинические исходы, то диетологические и фармакологические вмешательства, направленные на снижение уровня мочевой кислоты, могут быть рекомендованы в качестве метода профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности.

### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва**

*Кафедра поликлинической терапии №1 лечебного факультета*

Ларина В.Н. - д.м.н., проф. кафедры.

Барт Б.Я. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

**ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ, МО**

Ларин В.Г. - к.м.н., зам. директора по клинико-экспертной работе.

**Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва**

Донсков А.С. - к.м.н., гл. советник.

E-mail: larinav@mail.ru

### Information about the author:

**N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, Moscow, Russia**

Larina V.N. - MD, professor.

E-mail: larinav@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Nasonova E.L. *Revmatologiya: national management*. M: GEOTAR-media 2008. Page 372–380. Russian (Насонова Е.Л. *Ревматология: национальное руководство*. М.:ГЭОТАР-Медиа 2008. С. 372–380).
- Johnson R., Kang D., Feig D., Kanellis J., Watanabe S., Tuttle K., Rodrigues-Iturbe B., Herrera-Acosta J., Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41(6):1183–1190.
- Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. Sesti G., Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1466–1471.
- See L., Kuo C., Chuang F., Li H., Chen Y., Chen H., Yu K. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J Rheumatol* 2009;36(8):1691–1698.
- Spieker L., Ruschitzka F., Luscher T., Noll G. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):403–410.
- Jin M., Yang F., Yang I., Yin Y., Luo J., Wang H., Yang X. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012;17:656–669.
- Rock K., Kataoka H., Lai J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(1):13–23.
- Hediger M., Johnson R., Miyazaki H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005;20:125–133.
- Watanabe S., Kang D., Feng L., Nakagawa T., Kanellis J., Lan H., Mazzali M., Johnson R. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40(3):355–60.
- Berry C., Hare J. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease – molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555(Pt 3):589–606.
- Caldeira J., Belle V., Asso M., Guigliarelli B., Moura I., Moura J., Bertrand P. Analysis of the electron paramagnetic resonance properties of the [2Fe-2S]<sup>1+</sup> centers in molybdenum enzymes of the xanthine oxidase family: assignment of signals I and II. *Biochem* 2000;39(10):2700–2707.
- Hare J., Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003;107(15):1951–1953.
- Rodríguez G., Soriano L., Choi H. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2090–2094.
- Choi H., Ford E. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):713–717.
- Leyva F., Chua T., Anker S., Coats A. Uric Acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* 1998;47(9):1156–1159.
- Reungjui S., Roncal C., Mu W., Srinivas T., Sirivongs D., Johnson R., Nakagawa T. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10):2724–2731.
- Ochiai M., Baretto A., Oliveira M. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):468–474.
- Lapkina N.A., Baranov A.A., Barskov V.G., Abaitova N., Lakunina I.A. Activation markers an endoteliya of vessels at gout. *Therapeutic Archive* 2005;5(77):62–65. Russian (Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г., Абайтова Н.Е., Лакунина И.А. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре. *Терапевтический архив* 2005;5(77):62–65).
- Feofanova E.S., Knyazeva L.A. Indicators of endotelialny function of a vascular wall at patients with the gout associated with coronary heart disease. *Scientific and practical rheumatology* 2007;3:21–27. Russian (Феофанова Е.С., Князева Л.А. Показатели эндотелиальной функции сосудистой стенки у больных подагрой, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Научно-практическая ревматология* 2007;3:21–27).
- Leyva F., Anker S., Godsland I., Teixeira M., Hellewell P., Kox W., Pool-Wilson P., Coats A. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998;19(12):1814–1822.
- Kang D., Park S., Lee I., Johnson R. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3553–3562.
- Puig J., Martine M. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(2):187–191.
- Facchini F., Chen I., Hollenbeck C., Reaven G. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;21(226):3008–3011.
- Baker J., Krishnan E., Chen L., Schumacher H. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118 (8):816–826.
- Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med Hypotheses* 2008;70(3):578–581.
- Doehner W., Springer J., Anker S. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts. Letter to the Editor. *Eur J Heart Fail* 2008;10(12):1269–1270.
- Weiner D., Tighiouart H., Elsayed E. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19 (6):1204–1211.
- Chen N., Wang W., Huang Y., Shen P., Pei D., Yu H., Shi H., Zhang Q., Xu J., Lv Y., Fan Q. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant* 2009;24(7):2117–2123.
- Kang D., Nakagawa T., Feng L., Watanabe S., Han L., Mazzali M., Truong L., Harris R., Johnson R. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(12):2888–2897.
- Sanchez-Lozada L., Tapia E., Santamaria J., Avila-Casado C., Soto V., Nepomuceno T., Rodrigues-Iturbe B., Johnson R., Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67(1):237–247.
- Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):556–562.
- Holme I., Aastveit A., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk Study (AMORIS). *J Intern Med* 2009;266(6):558–570.
- Krishnan E., Hariri A., Dabbous O., Pandya B. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012;18(3):138–143.
- Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H., Jing X., Chen J., Wang J. Uric Acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16(1):15–24.
- Ekundayo O., Dell'italia L., Sanders P., Arnett D., Aban I., Love T., Filippatos G., Anker S., Lloyd-Jones D., Bakris G., Mujib M., Ahmed A. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2010;142(3):279–285.
- Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):73–81.
- Larina V.N., Bart B.Ya., Brodsky M.S. Clinical and predictive value of a hyperuricemia at chronic heart failure patients of advanced age. *Heart failure*

- 2011;5(67):277–281. Russian (Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Сердечная недостаточность 2011;5(67):277–281).
38. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. Uric acid and inflammatory markers. *Eur J Heart Fail* 2006;27(10):1174–1181.
  39. Gullu H., Erdogan D., Caliskan M., Bos A., Maggio M., Dixit V., Lauretani F., Bandinelli S., Senin U., Ferrucci L. Elevated serum acid level impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007;9(5):466–468.
  40. Larina V.N., Bart B.Y., Brodskiy M.S. Hyperuricemia in chronic heart failure. *Kardiologiya* 2011;3(51):68–73. Russian (Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2011;3(51): 68–73).
  41. Kittleson M., John M., Bead V., Champion H., Kasper E., Russell S., Wittstein I., Hare J. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007;93(3):365–367.
  42. Manzano L., Babalis D., Roughton M. on behalf of SENIORS investigators. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(5):528–536.
  43. Uber P., Mehra M., Park M., Ventura H., Scott R. Does hyperuricemia predict adverse clinical outcome while awaiting heart transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2001;2(20):164–165.
  44. Filippatos G., Ahmed M., Gladden J., Mujib M., Aban I., Love T., Sanders P., Pitt B., Anker S., Ahmed A. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011;32(6):712–720.
  45. Anker S., Doehner N., Raucchaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla D., Davos C., Cicoira M., Shamim W., Kemp M., Segal R., Osterziel K., Leyva F., Hetzer R., Ponokowski P., Coats A. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107(15):1991–1997.
  46. Alcaïno H., Greig D., Chiong M., Verdejo H., Miranda H., Concepcion R., Vukasovic J., Diaz-Araya G., Mellado R., Garcia L., Salas D., Gonzales L., Godoy I., Castro P., Lavandero S. Serum acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10(7):646–651.
  47. Hamaguchi S., Furumoto T., Tsuchihashi-Makaya M. on behalf of JARE\_CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2011;151(2):143–147.
  48. Wasserman A., Shnell M., Boursi B., Guzner-Gur H. Prognostic significance of serum uric acid in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci* 2010;339(1):15–21.
  49. Jankowska E., Ponikowska B., Majda J., Zymlinski R., Trzaska M., Reczuch K., Borodulin-Nadzieja L., Banasiak W., Ponikowski P. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007;115(2):151–155.
  50. Dessein P., Shipton E., Stanwix A., Joffe B., Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59(7): 539–543.
  51. Choi H., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7639):309–312.
  52. Desco M., Asensi M., Marques R., Martinez-Valls J., Vento M., Pallardo F., Sastre J., Vina J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes* 2002;51(4):1118–1124.
  53. George J., Carr E., Davies J., Belch J., Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114(23):2508–2516.
  54. Barskova V.G., Ilinykh E.V., Nasonov E.L. Febuksostat – a new preparation in therapy of gout. *Scientific and practical rheumatology* 2011;2:52–58. Russian (Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. *Научно-практическая ревматология* 2011;2:52–58).
  55. Becker M., Schumacher H., Wortmann R., MacDonald P., Eustace D., Palo W., Streit J., Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353(23): 2451–2460.
  56. Hamburger M., Baraf H., Adamson T. on behalf of European League Against Rheumatism. Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med* 2011;123(6):3–36.
  57. Jang X., Yuan Y., Zhan C., Liao F. Uricase as therapeutic agents to treat refractory gout: Current states and future directions. *Drug Dev Res* 2012;73(2):66–72.
  58. Neogi T. Gout. *N Engl J Med* 2011;364(5):443–452.
  59. Alderman M., Aiyer K. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin* 2004;20(3):369–379.
  60. Hamada T., Hisatome I., Kinugasa Y., Matsubara K., Shimizu H., Tanaka H., Furuse M., Sonoyama K., Yamamoto Y., Ohtahara A., Igawa O., Shigemasa C., Yamamoto T. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 2002;41(10):793–797.
  61. Wurzner G., Gerster J., Chioloro A., Maillard M., Fallab-Stubi C., Brunner H., Burnier M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001;19(10):1855–1860.
  62. Gilyarevsky S.R., Kuzmin I.M., Kelekshayev H.R. Uric acid and cardiovascular diseases: new C-reactive protein? *System hypertension* 2011;3(8):18–21. Russian (Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., Келехсаев Х.Р. Мочевая кислота и сердечно-сосудистые заболевания: новый C-реактивный белок? *Системные гипертензии* 2011; 3(8):18–21).
  63. Kobalava Zh.D., Tolkachyova V.V. Uric acid – an independent predictor of cardiovascular events. Urikozurichesky potential of a losartan. *Clinical pharmacology and therapy* 2011;20(3):9–16. Russian (Кобалава Ж.Д., Толкачёва В.В. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. *Клиническая фармакология и терапия* 2011;20(3):9–16).
  64. Palmer S., Craig J., Navaneethan S., Tonelli M., Pellegrini F., Strippoli G. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(4):263–275.
  65. Elisaf M., Tsimichodimos V, Bairaktari E., Siamopoulos K. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34(1):60–63.
  66. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):565–570.
  67. Kose E., An T., Kikkawa A., Matsumoto Y., Hayashi H. Effects on uric acid by difference of the renal protective effects with atorvastatin and rosuvastatin in chronic kidney disease patients. *Biol Pharm Bull* 2014;37(2):226–231.

Поступила 01.12.15 (Received 01.12.15)



## Роль метаболической терапии в современной кардиологии

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.76-80>

В.В. РЕЗВАН, И.С. ВАСИЛЬЕВА

Кафедра госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Резван В.В. E-mail: [vladimir.rezvan@mail.ru](mailto:vladimir.rezvan@mail.ru)

## Role of Metabolic Therapy in Modern Cardiology

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.76-80>

V.V. REZVAN, E.S. VASILIEVA

The Department of hospital therapy №2 of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Rezvan V.V. E-mail: [vladimir.rezvan@mail.ru](mailto:vladimir.rezvan@mail.ru)

Развивающийся на ранних этапах ишемического каскада при ряде заболеваний и патологических состояний дисбаланс энергетического метаболизма негативно сказывается на функциональном состоянии и морфологии клеточных структур, приводя к апоптозу и гибели клеток. Основными факторами, повреждающими клеточные мембраны, являются свободные радикалы и активные формы кислорода, имеющие высокое сродство к липидам и фосфолипидам клеточных мембран [1–3].

Несмотря на многолетний опыт использования, схемы назначения антигипоксических и антиоксидантных препаратов остаются эмпирическими, не имеют убедительного объяснения, которое базировалось бы на данных научных исследований. С учетом этого к перспективному направлению фармакотерапии нарушений, развивающихся при описанных выше состояниях, следует отнести применение веществ, защищающих биологические мембраны от повреждения (препараты с антиоксидантной активностью), и веществ, повышающих энергетический потенциал клеток (антигипоксанты). Важнейшей проблемой современной кардиологии является разработка средств защиты миокарда за счет активации различных метаболических процессов [3–6].

Метаболическая коррекция с целью цитопротекции при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) является наиболее аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии. В международных рекомендациях имеются указания на доказательную базу целесообразности включения ряда метаболических цитопротекторов в программы лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В статье приводятся анализ данных литературы об эффективности метаболической терапии ССЗ с использованием таурина и результаты собственных исследований авторов.

**Патогенетическое обоснование метаболической терапии с использованием таурина.** Таурин представляет собой 2-аминоэтансульфоновую кислоту ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ), которая была открыта в 1827 г. Леопольдом Гмелиным в качестве основного элемента бычьей желчи. Таурин содержится во всех жизненно важных органах человека (мозг, сердце, печень, почки, поджелудочная железа, сетчатка глаза и др.), входит в состав материнского молока и плазмы крови [7, 8].

Вследствие важной роли таурина в физиологических процессах в организме человека дефицит этого вещества ассоциирован с развитием различных патологических процессов [7]. Показано, что длительный дефицит употребления пищевых продуктов, содержащих таурин, связан с развитием дегенерации сетчатки, задержкой роста и развития организма, с проявлениями ряда ССЗ, аномалий развития центральной нервной системы (ЦНС), ослаблением иммунитета и неспецифической резистентности организма и рядом заболеваний печени. Развитие большинства этих расстройств может эффективно предупреждаться или подвергаться регрессу при приеме таурина [8–10].

Анализ данных литературы свидетельствует о наличии целого ряда эффектов, описанных в фармакологических, физиологических и биохимических исследованиях при изучении этого вещества. Отмечено отсутствие токсичности этой аминокислоты, что позволяет считать перспективным использование данного природного соединения при разработке лекарственных средств для лечения ряда заболеваний, в том числе болезней сердца и сосудов.

К настоящему времени показано участие таурина в ряде физиологических процессов, в частности, показано его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [8], обмен липидов в печени [10], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [11], иммунологическую память [12], осмотическое равновесие клеток [13].

По своей химической природе таурин также способен действовать как поглотитель свободных радикалов и антиоксидант [9]. Кроме того, тауриновые хлорамины, которые формируются в ходе химического взаимодействия таурина с высокотоксичной хлорноватистой кислотой, служат в качестве внутриклеточных сигнальных молекул, способных снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, повышая при этом экспрессию эндогенной NO-синтазы (eNOS) [14].

Внутриклеточный таурин реализует электростатические взаимодействия с полярными группами фосфолипидов в составе клеточных мембран, что может влиять на такие свойства мембран, как проницаемость и текучесть, что в свою очередь влияет на подверженность структурных и функциональных мембраносвязанных белков различным ковалентным модификациям и модулирующим воздействиям [15, 16].

Активная тауриновая транспортная система является стереоспецифичной и подавляется в присутствии прочих  $\beta$ -аминокислот и некоторых других веществ, например,  $\beta$ -аланина, гуанидинэтансульфоната и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Сделано предположение, что этот транспортер помогает поддерживать опреде-

ленную внутриклеточную концентрацию таурина. Распределение таурина может значительно различаться в зависимости от типа клеток и тканей, при этом высокие уровни данной аминокислоты выявляются в желчи, тканях кишечника, сердца и почек, в сетчатке и лейкоцитах [15, 17].

**Метаболические нарушения при инфаркте миокарда и возможность их коррекции.** К настоящему времени описан лечебный эффект этого вещества при ряде ССЗ.

Мы изучили клиническую эффективность и безопасность таурина при лечении больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). В исследование были включены 95 больных с ПИКС и со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК) [18]. Пациенты были распределены случайным образом на 2 группы: основную группу составили 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $65,8 \pm 7,2$  года), которым к стандартной терапии добавлен таурин (дибикор, «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут); в группу сравнения вошли 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $63,6 \pm 6,9$  года), которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 мес.

Для оценки стойкости терапевтического эффекта лечения измеряли показатели спустя 3 мес после окончания лечения.

Было установлено, что клиническая эффективность таурина у больных ПИКС при ежедневного приеме 750 мг в течение 3 мес подтверждается более значимыми изменениями по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса: уменьшением выраженности утомляемости в 2 раза, снижением интенсивности жалоб на сердцебиение на 72,3%, уменьшением выраженности одышки на 30% и выраженности болей в области сердца на 50% по сравнению с исходным уровнем [18].

У больных, в курсе лечения которых был использован таурин, отмечены повышение толерантности к физической нагрузке, нормализация ритма сердца (уменьшение количества желудочковых экстрасистол на 45%, уменьшение частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 57%) и статистически значимое увеличение фракции выброса по данным эхокардиографии.

У пациентов с признаками ПИКС прием таурина в течение 3 мес способствует повышению качества жизни, что проявляется значимым повышением показателей большинства шкал Сизтлского опросника.

Следует отметить, что выявленные изменения клинических и инструментальных показателей у больных ПИКС сохраняются в течение 3 мес после окончания приема таурина [18].

A. Venturini и соавт. полагают, что кардиопротекторная роль таурина связана с его способностью влиять на ток  $\text{Ca}^{2+}$ . При ишемии анаэробный метаболизм приводит к увеличению продукции лактата и снижению внутриклеточного pH. В свою очередь уменьшение pH инициирует обмен  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , повышая внутриклеточную концентрацию  $\text{Na}^+$ . Реперфузия, следующая за продолжительной ишемией, может привести к необратимым изменениям, вызванным накоплением  $\text{Ca}^{2+}$  за счет обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  и образования активных форм кислорода (АФК). При этом таурин защищает миокард от повреждений за счет предотвращения избыточного накопления  $\text{Ca}^{2+}$  вследствие ингибиции обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  [19]. В постинфарктном периоде таурин помогает стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов. По данным J. Das и соавт., кардиопротекторная роль таурина реализуется благодаря его антиоксидантным эффектам [20].

**Метаболические нарушения при атеросклерозе.** В настоящее время исследователи полагают, что в отношении профилактики и лечения ССЗ большое значение имеет действия препарата на липидный обмен. Так, T. Yanagita и соавт. приводят данные о его гипохолестеринемических свойствах. Показано, что таурин усиливает биотрансформацию холестерина в желчные кислоты, в свою очередь, увеличенное количество желчных кислот может усилить выведение холестерина из организма [21].

Влияние таурина на уровень холестерина в сыворотке крови ассоциировано с изменением активности 7- $\alpha$ -гидроксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в печени. В экспериментах установлено, что таурин тормозит секрецию одного из основных индивидуальных факторов риска атеросклероза и ИБС — аполипопротеина В, незаменимого структурного компонента липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, необходимого для внутриклеточной сборки и секреции этих липопротеинов.

M.J. Choi и соавт. представили убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное действие таурина на организм, которое проявляется помимо конъюгации с желчными кислотами способностью стимулировать синтез оксида азота (NO), а также улучшением регуляции соотношения липидов крови и состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [10].

По мнению T. Ito, J. Azuma, прием таурина предотвращает возникновение дисфункции эндотелия — начального события формирования атеросклеротического поражения за счет улучшения функции моноцитов [22]. G. Ulrich-Merzenich и соавт. указывают, что развитие дисфункции эндотелия, вызванной высоким уровнем глюкозы и окисленными липопротеидами низкой плотности, может предотвращаться при приеме таурина за счет снижения регуляции апоптоза и молекул адгезии [23].

**Метаболические нарушения при ХСН и их коррекции при использовании таурина.** Показана эффективность применения таурина у больных с ХСН. В исследовании M. Sinha и соавт. показано, что благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия, таурин проявляет инотропное действие на миокард. Авторы полагают, что эффект таурина при ХСН обусловлен следующими механизмами: усилением выведения натрия; секрецией натрийуретического фактора и вазопрессина; повышением активности кальциевых потоков; усилением инотропной и адренергической активности за счет влияния на уровень цАМФ [24].

В исследовании И.Г. Гордеева и соавт. установлено, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA на фоне ПИКС приводит к достоверному уменьшению дисперсии интервала QT по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы и оказывает положительное воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA, получавших стандартную терапию [25].

В работе М.Е. Стаценко и соавт. обследовали 60 больных мужчин и женщин в раннем постинфарктном периоде с ХСН II—III ФК по классификации NYHA и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 30 человек: 1-я — получавшие базисную терапию сердечной недостаточности и базисную антидиабетическую терапию, и 2-я группа — принимавшие дополнительно к базисному лечению таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Была проведена оценка влияния 16-недельной терапии таурином на ФК сердечной недостаточности, структурно-функциональные параметры сердца,

углеводный, липидный обмен, показатели вариабельности ритма сердца и микроциркуляцию, эластические свойства магистральных сосудов у больных с ХСН и сопутствующим СД-2 [26]. Авторами показано, что включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД-2 статистически значимо увеличивает фракцию выброса ЛЖ, снижает уровни глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Отмечается снижение инсулинорезистентности наряду со снижением концентраций липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Установлено, что выявленные изменения способствуют нормализации деятельности вегетативной нервной системы, при этом уменьшается доля больных с гиперсимпатикотонией, что способствует клинически значимому снижению жесткости стенки магистральных артерий, достоверно улучшая ее функцию эндотелия. Авторы делают заключение о целесообразности включения таурина в состав базисной терапии ХСН и СД-2 в раннем постинфарктном периоде [26].

**Метаболические нарушения при СД, их влияние на сердечно-сосудистую систему и роль таурина.** В течение последних лет в России проведен ряд исследований, в которых показано, что включение в комплексную терапию больных с СД-2 и метаболическим синдромом препарата дибикор, содержащего таурин, приводит к достоверному снижению уровней базальной гликемии, HbA<sub>1c</sub> и индекса инсулинорезистентности НОМА. У ряда больных применение дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов [27, 28].

В открытом сравнительном исследовании, проведенном Т.И. Севериной и соавт., оценивалась эффективность применения таурина при лечении больных СД-2 на фоне базисной терапии. Методом рандомизации сформированы контрольная группа ( $n=20$ ) и группа лечения таурином ( $n=20$ ). Пациенты обеих групп получали метформин и препараты сульфонилмочевины. Через 3 мес после начала лечения выявлены статистически значимые позитивные изменения метаболических показателей углеводного, липидного и пуринового обмена в группе, получавшей таурин. Изменения в контрольной группе были статистически незначимыми [29].

С целью изучения влияния таурина на состояние углеводного и липидного обмена, состояние сердечно-сосудистой системы, клинический статус и показатели качества жизни пациентов с СД-2, Г.И. Нечаевой и соавт. были обследованы 195 больных. В плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 80 пациентов с установленным диагнозом СД-2 с ранее диагностированным СД-2 в возрасте 45–60 лет [30].

Авторами показано, что применение дибикора на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов и при соблюдении рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность), способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов, снижению индекса массы тела, улучшению показателей углеводного и липидного обмена, умеренному снижению артериального давления и частоты сердечных сокращений, улучшению процессов реполяризации миокарда и нормализации диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата [30, 31].

#### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета**

Резван В.В. – д.м.н., проф. кафедры.

Васильева И.С. – ст. лаборант кафедры.

E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru

В работе У. Yamoto и соавт. установлено, что прием таурина оказывает адреналинсохраняющее действие на надпочечники при стрессе, в среднем на 30% подавляет подъем уровня глюкозы в крови [32].

В работе Т.А. Зыковой и соавт. представлены результаты исследования использования таурина у женщин в группах высокого риска развития гестационного СД при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и семейном анамнезе СД-2. Препарат таурина (дибикор в дозе 1 г) использовали у женщин с СПКЯ в связи с его известными модулирующими эффектами на углеводный и липидный метаболизм [33]. Было показано, что у большинства женщин с СПКЯ имеется инсулинорезистентность, лабораторным проявлением которой является гиперинсулинемия разной степени выраженности, а в патогенезе заболевания имеют значение нарушения секреции и действия инсулина. Результаты работы подтвердили, что таурин у женщин без избыточной массы тела снижает степень инсулинорезистентности натощак и усиливает функцию  $\beta$ -клеток за счет повышения секреции инсулина.

Авторы показали, что у женщин с избыточной массой тела улучшилась функция  $\beta$ -клеток со снижением абсолютной гиперинсулинемии на фоне повышения чувствительности к инсулину и его метаболического клиренса. Исследователи делают вывод о том, что таурин модулирует метаболические нарушения у пациенток с СПКЯ, уменьшая степень гиперинсулинемии, а его применение в течение 3 мес сопровождается улучшением функции  $\beta$ -клеток за счет коррекции I фазы секреции инсулина со снижением степени гиперинсулинемии. Перечисленные сдвиги в свою очередь обуславливают ассоциированное с ними улучшение функции яичников у пациенток с ановуляторной дисфункцией [30].

О.Н. Овсянниковой и Л.А. Звенигородской проведено двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное клиническое исследование, в котором продемонстрирована клиническая эффективность таурина у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и СД-2 по сравнению с плацебо [34].

## Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, что таурин (дибикор) обладает выраженными сосудорасширяющим, антиагрегантным, гипогликемическим, антиоксидантным свойствами, регулирует активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Установлено, что препарат влияет на сосудистое русло путем воздействия на различные мишени.

Показано, что таурин может выступать в качестве антипролиферативного и антиоксидантного агента в гладких мышечных клетках сосудов. В клетках эндотелия таурин способен подавлять апоптоз и воспалительные процессы, а также снижать окислительный стресс путем повышения образования NO. Прием таурина облегчает симптомы артериальной гипертензии и обращает процессы развития ригидности артериальной стенки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

**Information about the author:**

**First Moscow State Medical University named after IM Sechenov of the Health Ministry, Moscow, Russia**

*Department of Hospital Therapy №2 of medical faculty*

Rezvan V.V. – MD, Professor

E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. BCE АВТОРЫ! Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:79–91.
- Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? *Cardiovasc Res* 2004;61(2):218–226.
- Mihin V.P. Cardiocytoprotectors — new direction of clinical cardiology. *Archives of Internal Medicine* 2011;1:21–28. Russian (Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии. *Архив внутренней медицины* 2011;1:21–28).
- Evseveva M.E., Nikulin G.P., Rostovtseva M.V. The use of metabolic drugs at the main cardiovascular disease in patients of different ages. *Polyclinic* 2008;4:72–75. Russian (Евсевьева М.Е., Никулина Г.П., Ростовцева М.В. Применение метаболических препаратов при основной сердечно-сосудистой патологии у больных различного возраста. *Поликлиника* 2008;4:72–75).
- Statsenko M.E., Turkin, S.V., Shilin N.N., Dudchenko G.P. Additional features of myocardial cytoprotection when used in the combination therapy of chronic heart failure of ischemic etiology in patients with impaired carbohydrate metabolism. *Volgograd Medical Scientific Journal* 2014;3:29–34. Russian. (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Дудченко Г.П. Дополнительные возможности миокардиальных цитопротекторов при их использовании в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена. *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2014;3:29–34).
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Borodin D.D. Comparative efficacy of mildronat, mexidol and trimetazidin in chronic heart failure caused by occlusion of the descending branch of the left coronary artery. *Volgograd Medical Scientific Journal* 2011;4:20–25. Russian (Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Бородин Д.Д. Сравнительная эффективность применения милдроната, мексидола и триметазидина при хронической сердечной недостаточности, вызванной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии. *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2011;4:20–25).
- Militante J.D., Lombardini J.B. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids* 2002;23:381–393.
- Li X.L., An Y., Jin Q. H., Kim M.S., Park B.R., Jin Y.Z. Changes of some amino acid concentrations in the medial vestibular nucleus of conscious rats following acute hypotension. *Neurosci Lett* 2010;477:11–14.
- Abebe W., Mozaffari S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1(3):293–311.
- Choi M.J., Kim J.H., Chang КюJ. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *Adv Exp Med Biol*. 2006;583:235–242.
- Ochoa-de la Paz L.D., Martinez-Davila I.A., Miledi R., Martinez-Torres A. Modulation of human GAB- Arho 1 receptors by taurine. *Neurosci Res* 2008;61(3):302–308.
- Bosgelmez I., Soylemezoglu T., Guvendik G. The protective and antidotal effects of taurine on hexavalent chromium-induced oxidative stress in mice liver tissue. *Biol Trace Elem Res* 2008;125(1):46–58.
- Bres V., Hurbini A., Duvoid A., Orzel H., Moos F.C., Rabic A., Hussy N. Pharmacological characterization of volume-sensitive, taurine permeable anion channels in rat supraoptic glial cells. *Br J Pharmacol* 2008;130:1976–1982.
- Sener G., Ozer Sehirli A., Ipci Y., Cetinel S., Cikler E., Gedik N., Alican I. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:155–164.
- Egan B.M., Abdih H., Kelly C.J., Condron C., Bouchier-Hayes D.J. Effect of intravenous taurine on endotoxin induced acute lung injury in sheep. *Eur J Surg* 2001;167:575–580.
- McCarty M.F. Complementary vascularprotective actions of magnesium and taurine: a rationale for magnesium taurate. *Med Hypothes* 1996;46:89–100.
- Hansen S.H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:330–346.
- Vasilieva I.S., Gordeev I.G. Effect of taurine on the clinical course of angina in patients with post-infarction atherosclerosis. *Physician*. 2014;7:20–25. Russian. (Васильева И.С., Гордеев И.Г. Влияние таурина на клиническое течение стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Терапевт* 2014;7:20–25).
- Venturini A., Ascione R., Lin H., Polesel E., Angelini G.D., Suleiman M.S. The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease. *Mol Cell Biochem* 2009;330(1–2):63–70.
- Das J., Vasan V., Sil P. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;258:296–308.
- Yanagita T., Han S.Y., Hu Y., Nagao K., Kitajima H., Murakami S. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. *Lipids Health Dis* 2008;7:38.
- Ito T., Fujio Y., Schaffer S.W., Azuma J. Involvement of transcriptional factor TonEBP in the regulation of the taurine transporter in the cardiomyocyte. *Adv Expt Med Biol* 2009;643:523–532.
- Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H., Bionde R.R. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007;46(8):431–438.
- Sinha M., Manna P., Sil P.C. Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice. *BMB Reports*. 2008;41(9):657–663.
- Gordeev I.G., Pokrovskaya E.M., Luchinkina E.E. Effect of taurine on the incidence of cardiac arrhythmias, QT interval dispersion in patients with heart failure due to myocardial infarction: results of a comparative, randomized study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(1):65–70. Russian. (Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(1):65–70).



26. Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaya A.M. Dibikor features in correction of metabolic and vascular disorders in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. *Farmateka* 2014;5:33–40. Russian. (Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека* 2014;5:33–40).
27. Kryuchkova I.V., Adamczyk A.S. Correction of disorders of carbohydrate metabolism and metabolic syndrome. *Russian Cardiology Journal* 2009;2:44–48. Russian (Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал* 2009;2:44–48).
28. Mkrtumian A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibikor – an effective and safe drug for treatment of diabetes. *Effective Pharmacotherapy in endocrinology* 2008;2:34–39. Russian. (Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии* 2008;2:34–39).
29. Severina T.I., Popkova E.N., Trelskaya N.Y., Emelyanov V.V. Clinical and metabolic efficiency of Dibikor in patients with type 2 diabetes. *Farmateka* 2011;5:126–129. Russian (Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека* 2011;5:126–129).
30. Nechayeva G.I., Ryapolova E.A., Druk I.V. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes, and left ventricular diastolic dysfunction. *Attending Physician*. 2011;11:1–5. Russian (Нечаева Г.И., Ряполова Е.А., Друк И.В. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Лечащий врач* 2011;11:1–5).
31. Nechayeva G.I., Druk I.V., Ryapolova E.A. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes, and left ventricular diastolic dysfunction. *Polyclinic* 2015;1:58–62. Russian. (Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Поликлиника* 2015;1:58–62).
32. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori H., Mori M. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl. 1):6.
33. Zykova T.A., Strelkova A.V., Zykov I.N., Uledeva L.V. Changes in metabolism and the state of reproductive function using Dibikor in women with polycystic ovary syndrome. *Farmateka* 2010;3:79–80. Russian (Зыкова Т.А., Стрелкова А.В., Зыков И.Н., Уледева Л.В. Изменения метаболизма и состоянии репродуктивной функции при использовании Дибикора у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Фарматека* 2010;3:79–80).
34. Ovsyannikova O.N., Zvenigorodskaya L.A. Usefulness of taurine in treating nonalcoholic fatty liver disease. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology* 2012;2:4–9. Russian (Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология* 2012;2:4–9).

Поступила 01.02.16 (Received 01.02.16)

## Результаты мониторинга плана мероприятий по сокращению смертности от ишемической болезни сердца в республиках Северного Кавказа.

### Анализ динамики сердечно-сосудистой смертности

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.81-84>

М.Н. МАМЕДОВ

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Мамедов М.Н. E-mail: [mmamedov@gnicpm.ru](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

В обзорной статье проводится сравнительный анализ динамики сердечно-сосудистой смертности в России и зарубежных странах. Представлены основные направления развития российской кардиологической службы за последние годы. В 2015 г. разработан план мероприятий по сокращению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), состоящий из 4 основных частей: оценка проведения мероприятий, направленных на совершенствование первичной профилактики ИБС; комплекс мер, направленных на вторичную профилактику осложнений ИБС, в том числе острого коронарного синдрома; комплекс мер, направленных на повышение эффективности оказания медицинской помощи больным с ИБС; мониторинг некоторых демографически-статистических показателей. В статье представлены результаты мониторинга реализации плана по снижению ИБС в республиках Северного Кавказа. Для реализации программы по здоровому образу жизни нет координационных взаимодействий между министерствами, а средства массовой информации недостаточно задействованы в пропаганде. Достижение целевых уровней основных факторов риска в среднем составляет не более 30–35%. Первый этап диспансеризации выполнен на 65%. Высокотехнологичные методы помощи выполняются как в федеральных, так и в региональных сосудистых центрах. Организация эффективной экстренной медицинской помощи, лекарственное обеспечение и реабилитация кардиологических пациентов являются важными аспектами улучшения вторичной профилактики в регионе.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, ишемическая болезнь сердца, мониторинг.

## Results of Monitoring of the Plan of Measures Directed at Reduction of Ischemic Heart Disease in North Caucasus Republics. Analysis of Dynamics of Cardio-Vascular Mortality

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.81-84>

M.N. MAMEDOV

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Mamedov M.N. E-mail: [mmamedov@gnicpm.ru](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

Comparative analysis of dynamics of cardiovascular mortality in Russia and foreign countries as well as main directions of development of cardiological service in Russia are presented in this review article. Plan of measures for reduction of mortality from ischemic heart disease (IHD) was created in 2015. This plan comprises 4 blocks of assessment of the following measures: directed at improvement of primary IHD prevention (1), directed at secondary prevention of complications of IHD (2); directed at improvement of efficacy of medical care of patients with IHD (3), and directed at monitoring of some demographic parameters (4). The article also contains results of monitoring of realization of the plan of IHD reduction in republics of North Caucasus. Realization of the program on healthy life style (HLS) lacks coordination between ministries. Mass information media are not sufficiently involved in propaganda of HLS. Mean achievement of target levels of main risk factors does not exceed 30–35%. First stage of prophylactic medical examination (dispanserization) has been fulfilled in 65%. High technology care is available both in federal and regional centers. Organization of effective urgent medical service, drug supply, and rehabilitation of patients with IHD are important aspects of improvement of secondary prevention in the region.

Key words: cardiovascular mortality; ischemic heart disease; monitoring.

**Динамика сердечно-сосудистой смертности в России.** Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирают около 17,5 млн человек и в первую очередь от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. По уровню смертности от ИБС наша страна занимает одно из лидирующих мест. В общей структуре смертности около 56% обусловлены осложнениями заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным Росстата, в 2014 г. в Российской Федерации (РФ) умерли 64 548 человек от осложнений ССЗ. Это в 2–3 раза больше, чем от дорожно-транспортных происшествий и осложнений инфекционных заболеваний [3].

В последнее время появилась информация о росте смертности населения по итогам первого квартала 2015 г. — она соста-

вила 3,7%. По данным Минздрава РФ, в 2014 г. ожидаемая продолжительность жизни в России составила 71,6 года, что на 0,8 года больше, чем в 2013 г. [4]. В разные годы продолжительность жизни в России динамично изменялась, и в целом ее можно охарактеризовать как волнообразное медленное увеличение.

На рисунке представлена динамика смертности взрослого населения в РФ, Европе и США. В 90-х годах прошлого столетия отмечалось увеличение смертности в РФ. Однако, начиная с 2000 г., наблюдается некоторое ее снижение. В США и Европе с 70-х годов выявляется медленное, но стойкое снижение смертности взрослого населения.

В 70–80-х годах XX века средняя продолжительность жизни населения СССР составила 68–69 лет, начиная с 1990 г. отмечалось снижение этого показателя до 65 лет. Повторный пик ее увеличения зарегистрирован в 2011 г., составив 69,4 года [5]. Для сравнения, по данным Всемирного банка, в развитых

© М.Н. Мамедов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 81–84

(США — 78,7 года, Япония — 83,1 года) и в некоторых развивающихся (Китай — 75,2 года) странах наблюдается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни [6].

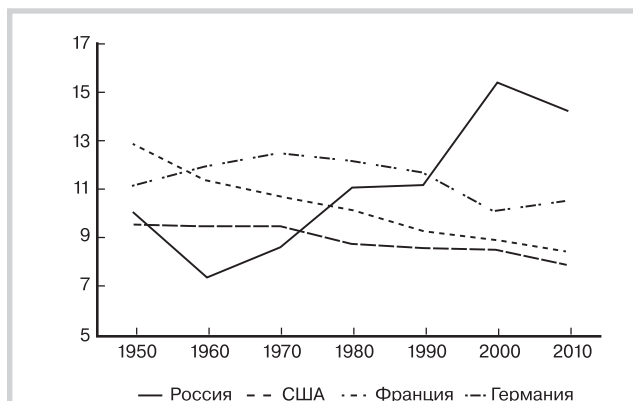
Называют различные причины роста смертности населения в России. В их числе неэффективная работа территориальных руководителей органов здравоохранения, не оптимизированная система социальных пособий, недостаточное лекарственное обеспечение и медицинская помощь и т.д. Можно предположить, что в основе этой тенденции лежат комплексные причины, включая социально-экономические факторы.

**Кардиологическая помощь в России: внедрение новых технологий.** За минувшие 15 лет в стране увеличилась частота выявления и улучшилась диагностика ССЗ. Была введена система оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) населению. За последние 8 лет в России создано 112 региональных сосудистых центров, 348 первичных сосудистых отделений в 80 субъектах РФ [7]. Во всех 85 субъектах закончено формирование трехуровневой системы оказания помощи сосудистым больным из расчета один центр на 500 тыс. населения. В крупных городах, включая Москву, Краснодар, Кемерово, Пермь, Новосибирск, Санкт-Петербург, Тюмень, организована круглосуточная и доступная помощь. Это, безусловно, снижает смертность от инфаркта миокарда и мозговых инсультов. В последнее время испытываются некоторые ограничения в финансировании ВМП, но это компенсируется ростом ее объемов через систему обязательного медицинского страхования [8].

В США на нужды медицины расходуется 18% внутреннего валового продукта (ВВП). По мнению американских коллег, при сохранении таких темпов развития уже в ближайшем будущем необходимо будет тратить на кардиохирургию более 40% ВВП США. [9]. Поэтому профилактика ССЗ и их осложнений — один из важнейших и экономически менее затратных методов сохранения здоровья населения.

За последние 2 года по всей стране восстанавливается система диспансеризации населения. Функционируют многочисленные центры здоровья для выявления факторов риска (ФР) в амбулаторных условиях на бесплатной основе.

**Национальный план по снижению ИБС.** Целевые проекты являются важными звеньями общего плана борьбы с хроническими неинфекционными заболеваниями. Борьба с ССЗ является приоритетной задачей в ближайшей и долгосрочной перспективе [4, 5].



**Рисунок.** Смертность населения РСФСР, РФ, Германии, Франции и США (на 1000 человек/год).

Президент России объявил 2015 г. годом борьбы с ССЗ. Для решения этой проблемы в своем обращении подчеркнул необходимость объединения усилий медицинских работников, представителей культуры, образования, средств массовой информации (СМИ), общественных и спортивных организаций. Отметим, что успешные результаты долгосрочных программ, реализованные на государственном уровне, приносят существенные позитивные результаты. Такой опыт продемонстрировали в Финляндии (в 70-х годах там отмечена довольно высокая смертность от ССЗ) в проекте «Северная Карелия», показав в совокупности существенное снижение частоты развития сердечно-сосудистых и других социально значимых осложнений до 60% [10] (табл. 1).

В начале 2015 г. Минздрав РФ совместно с группой научных экспертов разработал план мероприятий по сокращению смертности от ИБС, состоящий из 4 блоков: 1) оценка проведения мероприятий, направленных на совершенствование первичной профилактики ИБС; 2) комплекс мер, направленных на вторичную профилактику осложнений ИБС, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС); 3) комплекс мер, направленных на повышение эффективности оказания медицинской помощи больным с ИБС; 4) мониторинг некоторых демографически-статистических показателей. Необходимо подчеркнуть, что каждый раздел имеет не менее 10 пунктов, которые могут служить индикаторами для оценки комплексных мер улучшения оказания кардиологической помощи населению [11].

**Таблица 1.** Динамика смертности в Северной Карелии в период с 1969—1971 гг. по 2006 г. (мужчины 35—64 лет)

Показатель	Частота изменений (на 100 000 человек)		
	1969—1971 г.	2006 г.	с 1969—1971 г. по 2006 г.
Все причины	1509	572	62%
ССЗ	855	182	79%
ИБС	672	103	85%
Рак	271	96	65%
Рак легких	147	30	80%

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

В реализации комплексного плана существует ряд трудностей, связанных не только с недостаточным финансированием и уровнем оказания медицинской помощи, но и неудовлетворительной пропагандой и мотивацией населения к здоровому образу жизни, кадровым обеспечением отдельных звеньев здравоохранения и т.д. По нашему мнению, выполнение этих комплексных мероприятий даже в условиях умеренного финансирования может существенно снизить заболеваемость и смертность от ИБС. Для этого требуются длительная работа и эффективный контроль системы здравоохранения.

**Мониторинг реализации плана в отдельно взятом регионе России: в центре внимания Северный Кавказ.** Демографические показатели регионов Северного Кавказа несколько отличаются от среднестатистических показателей РФ. По данным Росстата, коэффициенты смертности населения в трудоспособном возрасте на 100 000 лиц по основным классам причин смерти и ССЗ в 2 раза меньше, чем средние показатели РФ. Если средний возраст смерти от ССЗ по субъектам

РФ составляет 71 год, то на Северном Кавказе — 74 года. Старение населения, урбанизация, ряд серьезных социально-экономических проблем в перспективе могут негативно отразиться на заболеваемости и частоте развития осложнений от ССЗ, что приведет к демографической катастрофе в регионе. Для предотвращения этих возникших изменений необходимо уже сейчас начинать проведение комплекса мер для долгосрочной профилактики.

Мониторинг ситуации по выполнению плана борьбы с ССЗ, в частности ИБС, продемонстрировал одновременно некоторые успехи и ряд серьезных недостатков.

Комплекс мероприятий по первичной профилактике предусматривает проведение активной работы в СМИ, акции по популяризации здорового образа жизни среди населения, диспансеризацию, в том числе выезд мобильных бригад в сельские местности, достижение целевых уровней основных ФР, в частности контроль артериального давления (АД).

Со слов руководителей центров здоровья, по местным каналам СМИ без оплаты не представляется эфирное время для демонстрации сюжетов по выявлению и профилактике таких ФР, как артериальная гипертония, высокий уровень глюкозы и холестерина в крови. Этот вопрос успешно решен в Кабардино-Балкарии, где Министерство здравоохранения с начала года подготовило 5 видеосюжетов об инсульте и инфаркте миокарда, которые регулярно демонстрируются по местному каналу. В Ингушетии активно развивается мобильная реклама с призывом контроля ФР развития ССЗ.

Одной из важных проблем являются контроль и достижение целевых уровней АД. Проверка первичной медицинской документации продемонстрировала, что такой показатель, как целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.), достигается и поддерживается не более чем в 35% случаев. Аналогичная ситуация наблюдается и по контролю уровня холестерина. В целом федеральная программа диспансеризации взрослого населения была выполнена в среднем на 65%. В этом направлении предстоит огромная работа, так как именно диспансеризация позволяет выявить скрытые или недиагностированные случаи ССЗ. Так, результаты диспансеризации продемонстрировали, что степень выявления ССЗ в 3,5 раза выше, чем обращаемость в первичное звено здравоохранения.

Для агитации за здоровый образ жизни необходимо наладить сотрудничество с духовенством, а также систематически проводить акции в общественных объектах. К сожалению, на местах этот ресурс практически не используется.

По данным Министерства здравоохранения Северокавказских республик, высокотехнологичная помощь оказывается на 70%. Причем пациенты имеют возможность выбора обращения в центральные федеральные научно-исследовательские институты Москвы, Санкт-Петербурга и Новосибирска. Во всех республиках функционируют сосудистые центры. На местном уровне в сосудистых центрах чрескожные вмешательства в плановом порядке проводятся до 20% от необходимого числа процедур. Примечательно, что в Республике Ингушетия бригада специалистов оказывает круглосуточную помощь по проведению коронарографии и ангиопластики. Осложнения этих процедур составляют не более 1%, что соответствует международным показателям.

При ОКС доля выездов бригад скорой медицинской помощи (СМП) со временем приезда к пациенту до 20 мин составляет около 80% от всех выездов СМП. Доля больных с ОКС, госпитализированных в стационар в сроки менее 1 ч от начала заболевания, достигает 30%. Безусловно, для снижения вероятности развития осложнений в первые часы этот показатель необходимо увеличивать. Главной проблемой оказания экстренной помощи остается проведение тромболитического лечения. На догоспитальном этапе службы СМП его проводят примерно в 5% случаев. Это обусловлено недостаточным опытом бригад СМП в проведении процедуры и высокой стоимостью современных тромболитических препаратов. В стационарных условиях эта процедура проводится не более чем в 15% случаев. Одной из серьезных проблем является отсутствие второго и третьего этапов реабилитации, имеющих большое значение для прогноза заболевания. Лекарственное обеспечение пациентов, перенесших обострение ССЗ, также является серьезной проблемой. В большинстве республик этот вопрос ждет своего решения. Позитивным моментом является укомплектованность медицинских организаций во всех республиках штатными кардиологами от 90 до 100% (табл. 2).

**Таблица 2. Основные показатели по первичной и вторичной профилактике ССЗ в Северокавказских республиках**

Показатель	Усредненный показатель по 5 республикам Северного Кавказа*
Доля граждан, охваченных кампанией и мотивированных на ведение здорового образа жизни, из числа всех постоянных жителей субъекта РФ	47
Доля посещений врача с профилактической целью от общего числа всех посещений	25
Доля больных АГ, достигших и поддерживающих целевые уровни АД	33
Доля больных с ИБС, находящихся на диспансерном наблюдении, которые прошли обучение в школах пациентов	29
Доля больных ИБС, регулярно принимающих статины	31
Доля выездов бригад СМП со временем приезда к пациенту менее чем за 20 мин от всех выездов бригад СМП при ОКС	До 80
Доля больных с ОКС, госпитализированных в стационар в сроки менее 1 ч от начала заболевания	До 30
Тромболитическое лечение до и на стационарном этапе	5 и 15
Оказание высокотехнологичной медицинской помощи из числа нуждающихся в ней	70
Укомплектованность штатных должностей кардиологов медицинских организаций	90—100

*Примечание.* \* — данные представлены в процентах. РФ — Российская Федерация; АГ — артериальная гипертония; АД — артериальное давление; СМП — скорая медицинская помощь; ОКС — острый коронарный синдром.

Реализация плана борьбы с ССЗ в регионе затруднена по ряду причин: отсутствие комплексного подхода в снижении смертности от ССЗ на межведомственном уровне, административные и материальные ограничения, включая лекарствен-



ное обеспечение, ограничение тромболитической и экстренной интервенционной помощи, нарушение этапов лечения, реабилитации и профилактики ИБС.

### Заключение

Специалисты сходятся во мнении, что использование только медицинских способов влияния на уровень смертности и сохранение здоровья населения недостаточно. Подобный путь приводит к умеренному снижению уровня смертности и к значительному увеличению расходов на здравоохранение. Позитивным является то, что Министерство здравоохранения Российской Федерации в перспективе до 2030 г. не планирует сокращение государственных гарантий

бесплатного оказания медицинской помощи. По мнению экспертов, резервы для снижения смертности населения Российской Федерации есть, в частности, по направлению лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Работу системы здравоохранения необходимо улучшать за счет правильной организации, улучшения взаимодействия с населением, повышения квалификации, ответственности врачей. Для эффективной борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, ишемической болезнью сердца, требуется комплексный подход в оптимизации первичной и вторичной профилактики, а также реабилитация, система контроля на всех уровнях реализации федеральных программ и законодательств, взаимодействия локальных медицинских и социальных служб.

### Сведения об авторе:

**ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва**

Мамедов М.Н. – д.м.н., проф., руков. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний.

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

### Information about the author:

**National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia**

Mamedov M.N. – MD, professor.

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

### ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–171.
2. Townsend N., Williams J., Bhatnagar P. Cardiovascular disease statistics 2014. London: British Heart Foundation, 2014.
3. The report of the Federal State Statistics Service 2014 [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1137674209312](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312). (Отчет Федеральной службы государственной статистики 2014. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1137674209312](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312)).
4. Report of Skvortsova V.I. «On the implementation of the Concept of demographic policy» <http://www.rosminzdrav.ru/news/2015/06/10/2388-ministr-veronika-skvortsova-vystupila-s-dokladom-na-soveschani-ohode-realizatsii-kontseptsii-demograficheskoy-politiki>. Russian (Доклад Скворцовой В.И. «О ходе реализации Концепции демографической политики». <http://www.rosminzdrav.ru/news/2015/06/10/2388-ministr-veronika-skvortsova-vystupila-s-dokladom-na-soveschani-ohode-realizatsii-kontseptsii-demograficheskoy-politiki>).
5. Oganov R.G. Vascular comorbidity: a common approach to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;1(11):4–7. Russian (Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;1(11):4–7).
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950–2959.
7. Belenkov Y.N. Why heart disease and blood vessels in the lead in the world ranking of diseases? <http://m.rg.ru/2015/04/23/serdce.html> Russian (Беленков Ю.Н. Почему болезни сердца и сосудов лидируют в мировом рейтинге заболеваний? <http://m.rg.ru/2015/04/23/serdce.html>).
8. Artyuhov I.P., Sakovich V.A., Valik O.V., Lyspak E.V., Drobot D.B. The introduction of modern medical technologies in cardiovascular surgery. *Siberian medical review* 2014;6:91–94. Russian (Артюхов И.П., Сакович В.А., Валик О.В., Лыспак Е.В., Дробот Д.Б. Внедрение современных медицинских технологий в сердечно-сосудистую хирургию. *Сибирское медицинское обозрение* 2014;6:91–94).
9. Bokeria L.A., Stupakov I.N., Afanasyeva E.Y. Methods of payment for health services and the factors affecting the cost of health care facilities providing high-tech surgical care in cardiovascular diseases. *Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;3:66–70. Russian (Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Афанасьева Е.Ю. Методы оплаты медицинских услуг и факторы, влияющие на затраты медицинских учреждений, оказывающих высокотехнологичную хирургическую помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2007;3:66–70).
10. Vartiainen E., Laatikainen T., Peltonen M., Juolevi A., Männistö S., Sundvall J., Jousilahti P., Salomaa V., Valsta L., Puska P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol* 2010;39(2):504–518.
11. Epidemiological methods for identifying major chronic non-communicable diseases and risk factors in the mass of the population surveyed (Toolkit). Edited by Boytsov S.A. [http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metodposobie\\_Epid\\_metody\\_viyavleniya\\_HNIZ\\_pri\\_massovih\\_obsledovaniyah.pdf](http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metodposobie_Epid_metody_viyavleniya_HNIZ_pri_massovih_obsledovaniyah.pdf) Russian (Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения (Методическое пособие). Под ред. С.А. Бойцова [http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metodposobie\\_Epid\\_metody\\_viyavleniya\\_HNIZ\\_pri\\_massovih\\_obsledovaniyah.pdf](http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metodposobie_Epid_metody_viyavleniya_HNIZ_pri_massovih_obsledovaniyah.pdf)).

Поступила 12.10.15 (Received 12.10.15)

## Дилатация камер сердца, вызванная мутацией гена ламина (*LMNA*)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.85-96>

<sup>1</sup>Т.Г. ВАЙХАНСКАЯ, <sup>1</sup>Л.Н. СИВИЦКАЯ, <sup>2</sup>Н.Г. ДАНИЛЕНКО, <sup>1</sup>И.В. СИДОРЕНКО, <sup>1</sup>Т.В. КУРУШКО, <sup>2</sup>О.Г. ДАВЫДЕНКО

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь; <sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАНБ, Минск, Беларусь

Контактная информация: Вайханская Т.Г. E-mail: [tat\\_vaikh@mail.ru](mailto:tat_vaikh@mail.ru)

В статье представлена проблема дифференциальной диагностики и верификации ламин-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). ДКМП, обусловленная мутациями ядерного гена ламина (*LMNA*), часто связана с нарушениями ритма сердца, проводимости и различными скелетно-мышечными расстройствами. Представленный клинический случай новой ламиновой миссенс-мутации, ассоциированной с тяжелой формой ДКМП с «перекрывающимся» фенотипом аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии, демонстрирует лечебно-диагностические сложности и преимущества применения в такой ситуации новой классификационной системы «MOGE(S)». Важным аспектом в клинической практике кардиолога является генетическая диагностика ламиновых мутаций, позволяющая своевременно определить оптимальную тактику лечения и необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: ген ламина (*LMNA*), дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, кардиовертер-дефибриллятор, классификационная система MOGE(S).

## Dilatation of the Chambers of the Heart Caused by Mutation in Lamin Gene (*LMNA*)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.85-96>

<sup>1</sup>T.G. VAIKHANSKAYA, <sup>2</sup>L.N. SIVITSKAYA, <sup>2</sup>N.G. DANILENKO, <sup>1</sup>I.V. SIDORENKO, <sup>1</sup>T.V. KURUSHKA, <sup>2</sup>O.G. DAVYDENKO

<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus; <sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus

Contact information: Vaikhanskaya T.G. E-mail: [tat\\_vaikh@mail.ru](mailto:tat_vaikh@mail.ru)

Dilated cardiomyopathy (DCM) caused by mutations in the lamin A/C (*LMNA*) gene is often associated with conduction disorders, cardiac arrhythmias and various skeletal muscle abnormalities. We present here a case of severe form of DCM with overlapping phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with a novel *LMNA* mutation. This case demonstrates difficulties of diagnostics and management, as well as benefits of the use of a new phenotype-genotype-based classification of the «MOGE(S)» system. We stress practical importance of identification of carriers of *LMNA* mutation allowing to determine optimal strategy of management of patients, especially timing for prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator.

Key words: lamin gene (*LMNA*); dilated cardiomyopathy; arrhythmia; right ventricular cardiomyopathy; defibrillator; classification MOGE(S) system.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — наиболее часто встречающееся среди первичных поражений миокарда заболевание, характеризующееся высокой смертностью. По данным Европейского общества кардиологов, летальность при ДКМП составляет 20% в течение 5 лет после установления диагноза. Распространенность заболевания в европейской популяции составляет более 37 случаев на 100 тыс. населения [1]. Основными причинами смерти при ДКМП являются внезапная сердечная смерть (ВСС) или смерть от декомпенсированной застойной сердечной недостаточности (СН). ДКМП может быть результатом вирусных миокардитов, системных заболеваний, токсических воздействий, метаболических и аутоиммунных расстройств, а также генетических нарушений. Заболевание отличается выраженной клинической и генетической гетерогенностью [1–3].

В настоящее время известно более 50 генов, мутации которых ассоциированы с ДКМП [4–7]. По данным разных авторов, на долю первичных ДКМП, обусловленных мутациями генов, которые кодируют структурные белки миокарда, приходится не менее 25–40% зарегистрированных случаев, по некоторым данным — до 60% [5–8]. В последнее десятилетие активно изучается ламиновый генотип ДКМП, прогностически наиболее неблагоприятный среди других генных мутаций. Впервые мутации в гене ламина (*LMNA*), вызывающие развитие ДКМП

с нарушением проводимости, выявлены D. Fatkin в 1999 г., затем это открытие инициировало целый ряд аналогичных исследований [9–12]. Согласно результатам мета-анализа, проведенного Van Berlo и С. Meune, у пациентов — носителей ламиновых генных аномалий, отмечается высокая летальность: в течение 3-летнего периода наблюдения зарегистрировано 46% случаев ВСС, несмотря на наличие пейсмекеров в группе больных брадиаритмиями [11]. В исследовании M. Pasotti период наблюдения пациентов с ламин-ассоциированной ДКМП составил 36–107 (медиана 57) мес: в 55,1% случаев выявлены желудочковые тахикардии, в 24,5% имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (КД), в 32,7% зарегистрирована ВСС, а в 30,6% случаев проведена трансплантация сердца [12]. В период с 2009 по 2012 г. европейскими кардиологами (рабочие группы специалистов по проблеме) и Американской ассоциацией по сердечной недостаточности обновлены практические рекомендации по генетической диагностике кардиомиопатий (КМП) с включением специальной позиции по лечению и диагностике ламин-связанной ДКМП [13–15]. 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 КД для профилактики ВСС [16–18].

Ламин А/С — структурный белок ядерной ламина, относящийся к классу промежуточных филаментов V. Ядерная ламина — это структурный элемент ядра, который противостоит силам деформации и

© Коллектив авторов, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 5: 85–96

защищает хроматин от физических повреждений. Ламина предопределяет размер, форму и прочность ядерной оболочки. Свойства этого элемента зависят не только от структурного строения ламинов, но и от способа его взаимодействия с компонентами цитоскелета клетки [19]. С помощью основного домена ламины формируют димер и взаимодействуют с хроматином и другими ключевыми белками внутренней ядерной мембраны, ламиновые комплексы принимают участие и в регуляции транскрипционных процессов. Снижение (потеря) функции, в частности ламина А, ведет к дегенерации, снижению нормальной регенерации клеток в различных тканях и к преждевременной клеточной гибели — апоптозу [20].

Мутации гена *LMNA* служат причиной 9 различных наследственных заболеваний, получивших название «ламинопатии» (в том числе мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса, поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В типа, ДКМП 1А типа, болезнь Шарко—Мари—Тута типа 2В1, семейная липодистрофия Даннигана, акромандибулярная дисплазия, синдром прогерии Хатчинсон—Гилфорда). Ламинопатии отличаются значительной фенотипической и генетической гетерогенностью. Они являются результатом миссенс-мутаций (замена аминокислоты в белке) в кодирующих частях гена ламина (72% всех изученных мутаций *LMNA*), в сайтах сплайсинга на границе экзон—интрон (7%), а также вставок/делений нуклеотидов в кодирующих (9%) и некодирующих (9%) частях гена. Встречаются также нонсенс-мутации (5%), приводящие к преждевременному обрыву синтеза цепи белка — «стоп кодон» [21—24]. Практически все идентифицированные в гене *LMNA* мутации зарегистрированы и доступны для ознакомления в европейской базе данных UMD-LMNA мутаций ([www.umd.be/LMNA](http://www.umd.be/LMNA)) и американской базе данных ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org); Human Intermediate Filament Database LMNA; IPN Mutations LMNF; LMNA homepage — Leiden Muscular Dystrophy pages).

Наряду с дилатацией и снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) ламинный фенотип почти всегда сопровождается клинически значимыми нарушениями проводимости и ритма [10—13, 16—18]. Болезнь может дебютировать (и в раннем возрасте, и в 3—4-й декадах жизни) с манифестации дефектов проводящей системы (чаще атриовентрикулярные — АВ-блокады и клинически проявляющиеся брадиаритмии, в том числе синдром слабости синусового узла) или аритмии (наджелудочковые тахикардии — фибрилляция/трепетание предсердий; желудочковые тахикардии — тахикардия/фибрилляция/трепетание желудочков). Нередко синкопальные состояния являются первыми и последними клиническими проявлениями заболевания, отмечаются случаи ВСС даже при незначительной (или в ее отсутствие) систолической дисфункции ЛЖ [24—31]. КМП, вызванные мутациями *LMNA*, часто сопровождаются скелетно-мышечными расстройствами (периферические миопатии) различной степени выраженности. Чаще встречается мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, но может — и по аутосомно-рецессивному типу, и поясно-конечностная мышечная дистрофия с нарушением АВ-проводимости типа 1В. Иногда отмечаются изолированные скелетно-мышечные типогипертрофии конечностей [21—24].

Мы представляем клинический случай смешанного фенотипа ДКМП, ассоциированной с новой мутацией гена *LMNA*, тяжелыми нарушениями ритма сердца и проводимости, бивентрикулярной дисфункцией и незначительными изменениями скелетных мышц нижних конечностей.

### Клинический случай

Пациентка К., 23 года, без семейного анамнеза ДКМП, наблюдалась до 16 лет у педиатра по поводу вегетососудистых и миасте-

нических жалоб (предполагалась поясно-конечностная миопатия, но диагноз не был верифицирован из-за отказа родителей от обследования). В подростковом возрасте клинически значимых нарушений ритма сердца и проводимости не отмечалось; по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) была выявлена одиночная предсердная экстрасистолия и интермиттирующая АВ-блокада I степени; по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), структурно-функциональных аномалий (дисфункция миокарда, изменения размеров камер) сердца также не отмечалось. В последующие 5 лет пациентка за медицинской помощью не обращалась.

Первые жалобы на сердцебиение и нарушения ритма сердца появились в 21-летнем возрасте. На ЭКГ выявлены низкий вольтаж комплексов QRS в стандартных и левых грудных отведениях, электрическая ось сердца типа QI — QII — QIII, плохо визуализируемый низкоамплитудный зубец Р, синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 50 уд/мин, АВ-блокада I степени, одиночные предсердные экстрасистолы, в том числе с заблокированным проведением. При ЭхоКГ видимой патологии не обнаружено: конечный диастолический диаметр (КДД) ЛЖ 48 мм, конечный систолический диаметр (КСД) ЛЖ 29 мм, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ 123 мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ 47 мл; КДО правого желудочка (ПЖ) 63 мл, КСО ПЖ 28 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 62% (по Симпсону), ФВ ПЖ 55%. При холтеровском мониторировании (ХМ) ЭКГ выявлены признаки бинодальной дисфункции: синусовая брадикардия (средняя ЧСС 53 уд/мин, максимальная ЧСС 89 уд/мин, минимальная ЧСС 33 уд/мин); интермиттирующая АВ-блокада I и II степени (Мобитц 1—2); патологическое число (40 в час) наджелудочковых экстрасистол с постэкстрасистолическим угнетением функции синусового узла (максимальные паузы до 2,1 с); заблокированные (в том числе парные и групповые) предсердные экстрасистолы с паузами до 2,7—2,8 с; пароксизмы неустойчивой фибрилляции/трепетания предсердий от 2 до 15 с. Субъективно синдром бинодальной слабости был бессимптомным (отсутствие одышки, головокружения и синкопе), и молодая женщина отказалась от имплантации электрокардиостимулятора.

Через 2 года пациентка госпитализирована в республиканский кардиологический центр с клиническими признаками СН, соответствующими III—IV функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с жалобами на одышку, приступы удушья по ночам, тяжесть и боли в правой подреберной области, синкопе и предобморочные состояния. Клиническая картина СН развивалась быстро — в течение 3 мес с момента появления первых симптомов. Со слов пациентки, обмороки появились ранее — в течение последнего года (4 синкопе), а одышка при ходьбе и наклонах туловища вперед («bendopnea») — 2—3 мес назад.

Объективно при осмотре: одышка в покое — частота дыхательных движений 21 в 1 мин, легкий акроцианоз, пульс 51, ЧСС 60 уд/мин, артериальное давление 100/60 мм рт.ст., тоны сердца аритмичные; перкуторно — расширение границ сердца вправо, разлитой верхушечный толчок; аускультативно — систолический шум над мечевидным отростком, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких; пальпаторно — увеличение правой доли печени на 2,5 см от края реберной дуги; периферические отеки стоп и голеней, признаки гипертрофии икроножных мышц, умеренно выраженная гипотрофия бедренных мышц с незначительным снижением мышечной силы и без аномалии периостальных рефлексов. На ЭКГ: фибрилляция предсердий (ФП) с ЧСС 51—60 уд/мин, неполная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНППГ) — альтернирующие блокады передневерхнего и задне нижнего разветвления, интермиттирующая полная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНППГ) (рис. 1, 2). При ЭхоКГ выявлены дилатация и глобальная систолическая дисфункция обоих желудочков с дилатацией предсердий: ФВ ЛЖ 27%, продольная



деформация ЛЖ (mean global strain — GS) — 8,6%; ФВ ПЖ 39%, продольная деформация ПЖ (GS) — 9,8%; КДД ЛЖ 56 мм (индекс 28 мм/м<sup>2</sup>), КСД ЛЖ 46 мм, КДО ЛЖ 171 мл, КСО ЛЖ 124 мл; КДО ПЖ 122 мл, КСО ПЖ 74 мл, конечный диастолический размер выходного тракта (ВТ) ПЖ по длинной оси 40 мм (индекс 24 мм/м<sup>2</sup>); недостаточность митрального и трикуспидального клапанов с митральной регургитацией II степени и трикуспидальной регургитацией III степени; объем левого предсердия 78 мл, объем правого предсердия 200 мл; среднее давление в легочной артерии (срДЛА) 28 мм рт.ст. Обнаружены признаки трабекуляроострой верхушки ЛЖ, заднебоковых отделов ЛЖ, верхушки ПЖ, межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ, выявлен некомпактный миокард свободной стенки ПЖ. Толщина миокарда ПЖ 7 мм, толщина миокарда ЛЖ 10 мм.

С помощью кардиореспираторного теста определен максимальный объем потребления кислорода (VO<sub>2</sub>) в последние 30 с физической нагрузки, пик VO<sub>2</sub> составил 15,5 мл/кг/мин (диапазон половозрастной нормы 29—42 мл/кг/мин). При ХМ ЭКГ выявлены следующие нарушения ритма и проводимости сердца: ФП брадисистолической формы со средней ЧСС 45 уд/мин; частая полиморфная

желудочковая экстрасистолия (>300/ч), в том числе парная (345 куплетов/сут) и групповая (13 триплетов/сут); в ночное и утреннее время зарегистрированы альтернирующие эпизоды синдрома Фредерика (АВ-блокада III степени дистального типа общей длительностью 15 ч/сут с минимальной ЧСС 24 уд/мин) и 40 пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) двух морфологий (паттерны в виде БПНПГ и задненижнего разветвления ЛНПГ). Фрагменты ХМ ЭКГ представлены на рис. 3, 4.

По данным анамнеза, объективных, лабораторных, инструментальных методов исследования были исключены экстракардиальные причины ФП: метаболические и электролитные нарушения, заболевания легких, интоксикации и патология щитовидной железы (уровни гормонов Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, тиреотропного гормона и антитела к нему в норме).

При лабораторном биохимическом исследовании крови выявлено повышение уровней сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) — 293 ед/л (норма 24—190 ед/л) и натрийуретического пептида — 789 пг/ммоль (норма 0—50 пг/ммоль). При вирусологическом (метод полимеразной цепной реакции) исследовании генетические маркеры (РНК, ДНК) 8 кардиотропных вирусов (энтеровирус, вирус

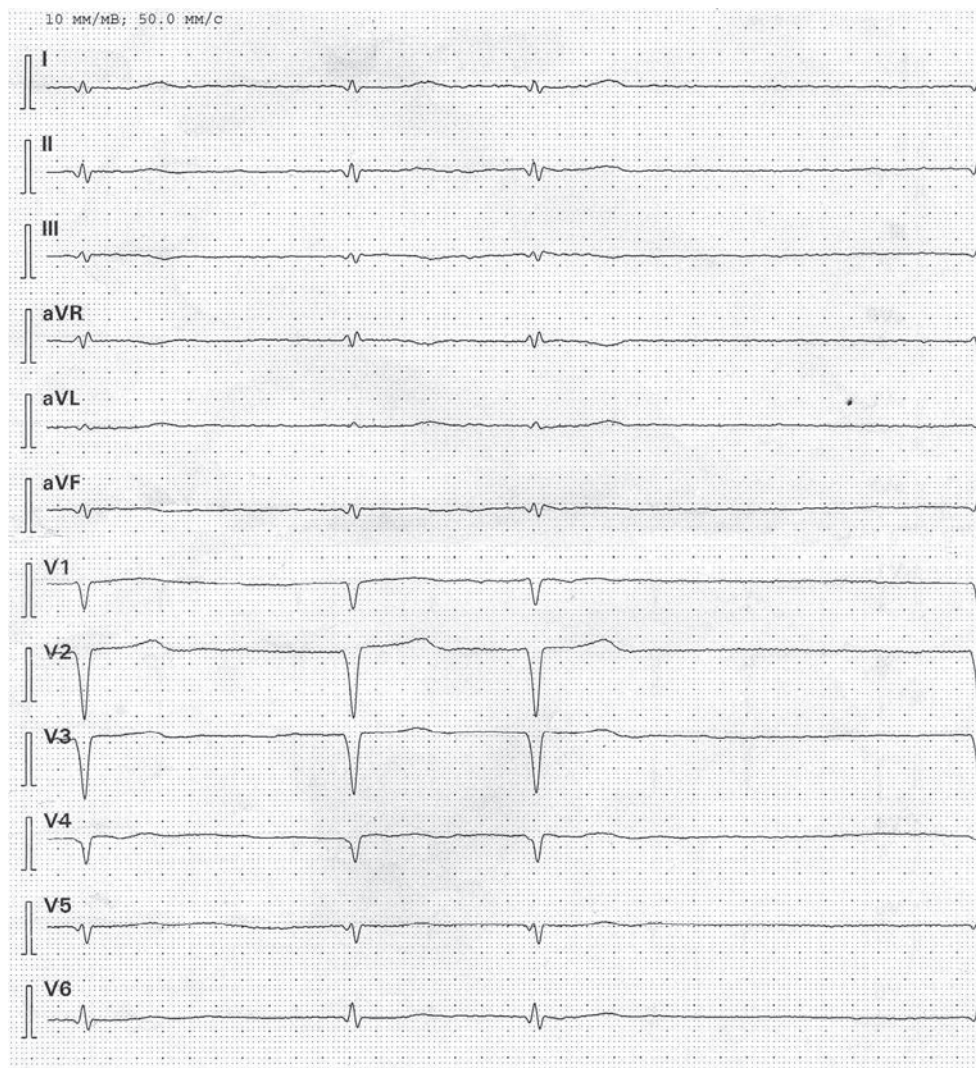


Рис. 1. ЭКГ в покое пациентки К.: электрическая ось сердца QI — QII — QIII, низкий вольтаж QRS в стандартных и левых грудных отведениях, брадисистолическая фибрилляция предсердий с ЧСС 40—65 уд/мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Здесь и на рис. 3—5: ЧСС — частота сердечных сокращений.



Эпштейна—Барр, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, аденовирус, вирус простого герпеса, вирус герпеса человека 6-го типа и цитомегаловирус) в сыворотке и клеточных элементах крови не обнаружены, серологические тесты (титры антител к антигенам кардиомиоцитов и вирусов) были отрицательными.

При селективной ангиографии коронарных артерий видимых патологических изменений коронарного русла не обнаружено. С помощью скintiграфии миокарда (в состоянии покоя) выявлены зоны гипоперфузии в передней, переднебоковой, передневерхушечной и задней областях ЛЖ (рис. 5, см. цв. вклейку).

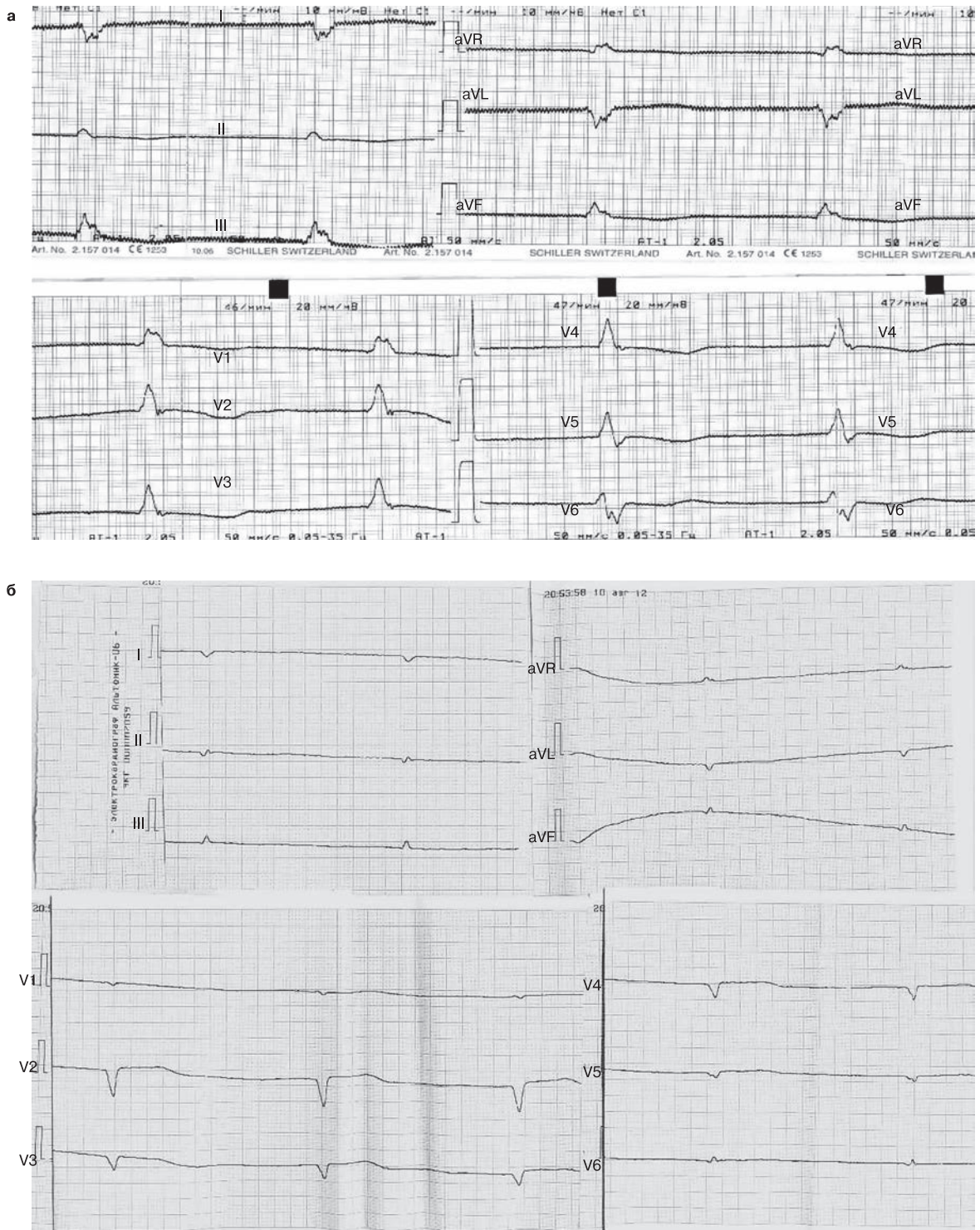


Рис. 2. ЭКГ в покое пациентки К. в двухчасовом промежутке времени.

а — признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса; б — признаки блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса.

Магнитно-резонансное исследование (МРИ) выполнено пациентке на абдоминальной катушке в неполном объеме из-за значительных клинических проявлений левожелудочковой СН в горизонтальном положе-

нии в условиях сканирования. На полученных срезах выявлены диффузная дилатация всех камер сердца (в большей степени правых отделов); расширение легочного ствола до 44 мм (превышение диаметра аорты);

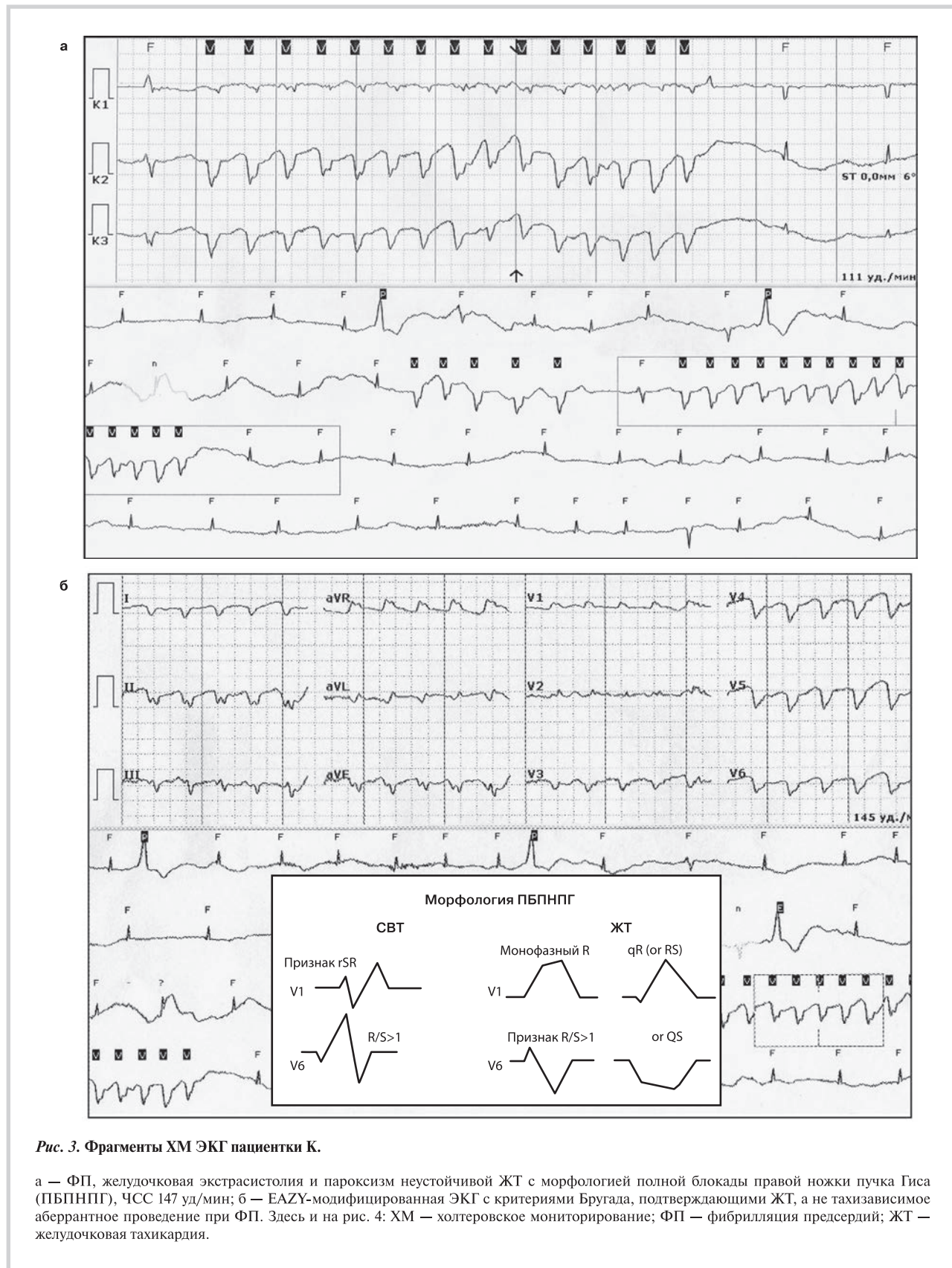


Рис. 3. Фрагменты ХМ ЭКГ пациентки К.

а — ФП, желудочковая экстрасистолия и пароксизм неустойчивой ЖТ с морфологией полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБППГ), ЧСС 147 уд/мин; б — EAZY-модифицированная ЭКГ с критериями Бругада, подтверждающими ЖТ, а не тахизависимое aberrantное проведение при ФП. Здесь и на рис. 4: ХМ — холтеровское мониторирование; ФП — фибрилляция предсердий; ЖТ — желудочковая тахикардия.



снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ; локальные мелкие аневризматические выпячивания свободной стенки ПЖ без признаков истончения, без жировой инфильтрации миокарда и эпикарда; выраженная трабекулярность миокарда ПЖ (отношение некомпактной к компактной части миокарда составило более 2:1); жидкость в полости перикарда и в видимых отделах брюшной полости. Заключение: МР-признаки ДКМП, нельзя исключить аритмогенную правожелудочковую кардиомиопатию (АПЖК)/дисплазию ПЖ.

С согласия пациентки ее биологический материал был направлен на молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций в гене ламина. Еще до подтверждения информации о ламинальном генотипе пациентке проведена имплантация однокамерного КД.

Несмотря на проведение адекватной медикаментозной терапии (лечение СН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, диуретиками), наблюдалось дальнейшее прогрессирование симптомов СН с развитием асцита и гидроперикарда. При контрольном ЭхоКГ через 2,5 мес после имплантации КД выявлены признаки прогрессирующего негативного ремоделирования сердца: увеличение КДО ЛЖ до 180 мл и КСО ЛЖ до 140 мл; снижение ФВ ЛЖ до 22% и срGS ЛЖ до -5,2%; увеличение КСО ПЖ до 93 мл и КДО ПЖ до 131 мл; уменьшение ФВ ПЖ до 29% и GS ПЖ до -4,9%; появление признаков выраженной легочной гипертензии (срДЛА 46 мм рт.ст.).

Пациентку включили в лист ожидания трансплантации сердца и через 90 дней после имплантации КД проведена успешная ортотопическая трансплантация сердца.

В гистологических образцах биоптатов миокарда эксплантационного сердца выявлены неспецифические изменения, характерные для ДКМП: диффузные изменения миоцитов (включая вариации размера миоцитов и ядер), интерстициальный фиброз, жировая

инфильтрация. При морфометрии в двух образцах из отделов ПЖ выявлено фиброзно-жировое замещение до 40% кардиомиоцитов.

**Генетическое типирование.** Молекулярно-генетическое исследование заключалось в поиске мутаций в гене *LMNA* методами анализа однонуклеотидного конформационного полиморфизма (SSCP) и прямого секвенирования. По результатам анализа было выявлено гетерозиготное носительство мутации Arg190Pro в 3-м экзоне. Согласно базам данных SNP, эта замена соответствует rs267607571, в которой ранее были описаны другие мутации — Arg190Gln, Arg190Trp, Arg190fsX22, связанные с ДКМП [32].

Тяжесть проявления идентифицированной нами мутации, возможно, связана с особенностями пролина, включенного в так называемый rod-домен ламина А/С. Этот домен непосредственно участвует в димеризации ламин А/С с образованием суперспиральной структуры (coiled-coil). Следует отметить, что все аминокислоты характеризуются разной способностью образовывать  $\alpha$ -спирали, среди них пролин обладает крайне низким потенциалом к формированию  $\alpha$ -закрученных структур [33]. В связи с этим его включение в положение 190 аминокислотной цепочки белка изогнет  $\alpha$ -спираль на  $30^\circ$  от основной оси. Такие молекулярные изменения во вторичной структуре ламина А/С неизбежно приведут к нарушению процесса димеризации, а в дальнейшем и полимеризации этого белка в единую сеть. Изменение вторичной структуры ламина А/С и вероятность образования суперспиралей rod-доменами были проанализированы с помощью специальных алгоритмов Jpred3 и NetSurfP [34, 35].

По результатам анализа оказалось, что мутация Arg190Pro с большой вероятностью будет препятствовать образованию суперспиральной структуры. Такие молекулярные изменения в структуре ламина А/С могут снижать механическую стабильность миоцитов, что является критичным во время мышечного, в том числе кардиального, сокращения.

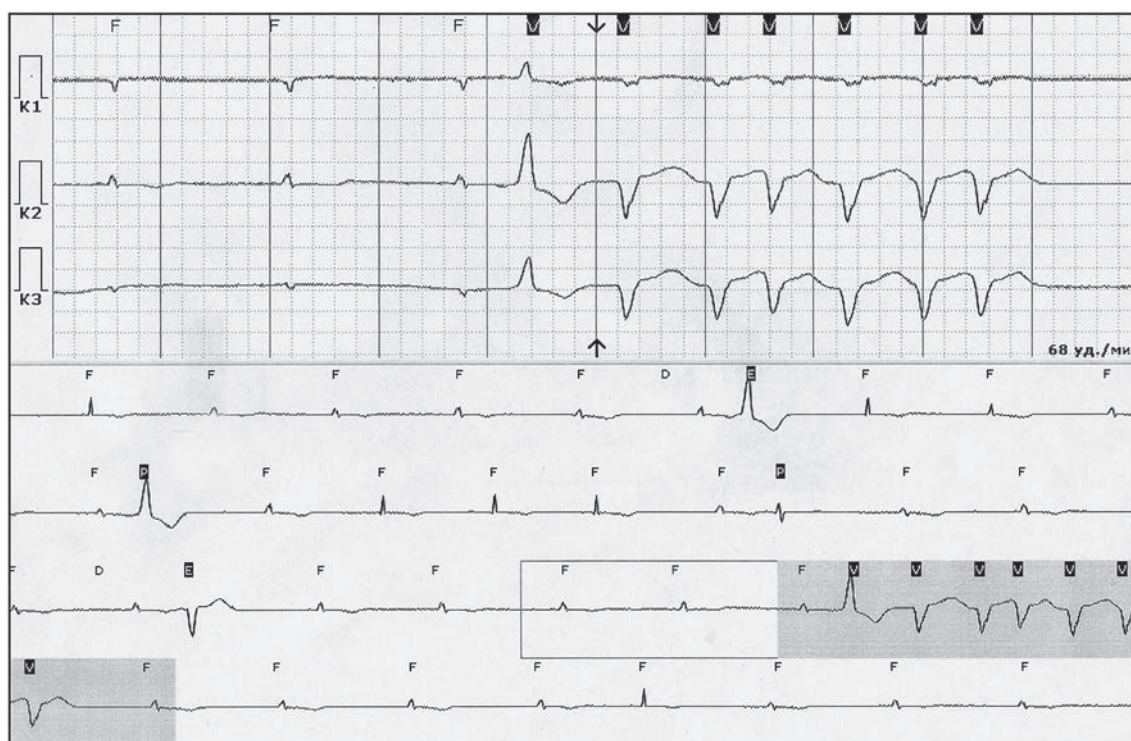


Рис. 4. Фрагмент ХМ ЭКГ пациентки К.: брадисистолическая ФП, желудочковая экстрасистолия двух морфологий и эпизоды замещающего узлового ритма с ЧСС 27 уд/мин, эпизод неустойчивого ускоренного идиовентрикулярного ритма с ЧСС 66 уд/мин.

## Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует весьма актуальную проблему трансформирующихся, «смешанных», «полиморфных» и «перекрывающихся» фенотипов КМП и связанные с этим сложности в диагностике и лечении таких заболеваний. Пациентка до 16 лет являлась бессимптомным носителем ламинальной мутации, затем заболевание дебютировало с нарушениями АВ-проводимости I степени, а к 21-му году жизни выявлены признаки бессимптомной бинодальной дисфункции без видимой морфофункциональной патологии сердца. В 23-летнем возрасте стремительное развитие КМП с бивентрикулярной дисфункцией и прогрессированием СН за короткий период времени (3–6 мес) ускорило проведение ургентной трансплантации сердца пациентке.

Представленный клинический случай сложно классифицировать по нескольким причинам. Первая — это парадигма единого клинического фенотипа. Наличие морфофункционально смешанных и «перекрывающихся» форм КМП не предусмотрено ни в одной из существующих нозологических классификаций. В представленном случае наблюдается ламинальный фенотип ДКМП, бивентрикулярный подтип АПЖК с вовлечением ЛЖ и сомнительная форма некомпактного строения миокарда ЛЖ. Описанный случай демонстрирует все клинические признаки ламинально-ассоциированной ДКМП: 1) критерии L. Mestroni [36, 37]: ФВ ЛЖ 27% (<45%); фракция укорочения 20% (<25%); КДД ЛЖ 56 мм и индекс КДД ЛЖ 28 мм/м<sup>2</sup> (корректированный по возрасту и площади поверхности тела индекс КДД>117%); 2) манифестация болезни, предшествующая дилатации

и дисфункции сердца, в виде дефектов проводимости и нарушения ритма: интермиттирующая АВ-блокада I и II степени (Мобитц 1–2), наджелудочковая экстрасистолия, хронотропная дисфункция синусового узла, пароксизмы неустойчивой ФП; 3) скелетная миопатия, часто сопутствующая ламинально-связанной ДКМП (гипотрофия мышц нижних конечностей и повышение уровня сывороточной КФК); 4) брадиаритмии с прогрессирующим нарушением АВ-проводимости до полной поперечной блокады сердца, появление синкопе и неустойчивой ЖТ также характерны для ДКМП IA и IB типов [38].

Однако на основании модифицированных европейских критериев (F.I. Marcus, W.J. McKenna, 2010 г) выявлены 1 «большой» и 2 «малых» критерия, позволяющие верифицировать диагноз дисплазии ПЖ [39]. По данным ЭхоКГ, подтвержденным результатами МРИ, выявлен «большой» признак АПЖК: КДР ВТ ПЖ (длинная ось) 40 мм с индексом 24 мм/м<sup>2</sup> (критерий — ПЖ в конце диастолы ≥32 мм, индекс ≥19 мм/м<sup>2</sup>) и локальные мелкие аневризматические выпячивания свободной стенки ПЖ. По данным ХМ ЭКГ и результатам гистологической морфометрии определены 2 «малых» признака: 1) частая полиморфная желудочковая экстрасистолия >300 в час (критерий >500 правожелудочковых экстрасистол в сутки) и пароксизмы неустойчивой ЖТ с морфологией полной БПНПГ и блокады задневетвистого разветвления ЛНПГ (критерий — пароксизмы ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ); 2) наличие ≥60% остаточного количества кардиомиоцитов с 40% фиброзно-жировым замещением миокарда свободной стенки ПЖ (по результатам морфометрии в двух образцах эксплантационного сердца). При применении критериев W.J. McKenna (1994) наличия двух «больших» признаков (выражен-

**Таблица. Буквенное кодирование ключевых категорий, характеризующих КМП, по системе MOGE(S)**

Ключевой параметр и его буквенный код	Ключевой параметр и его буквенный код
<b>M — фенотип</b>	<b>O — вовлеченные органы или системы</b>
(D) — ДКМП	H — сердце
(H) — ГКМП	M — скелетные мышцы
(R) — РКМП	N — нервная система
(A) — АПЖК	C — кожные покровы
(NC) — некомпактный миокард	E — глаза
(NS) — неспецифический фенотип	A — слух
(NA) — информация не доступна	K — почки
(0) — без поражения (не подвергшийся воздействию)	G — гастроинтестинальная система
	S — скелет
	Lu — легкие
	Li — печень
	(0) — отсутствие поражения
	<b>E — этиология</b>
	G — генетическая
	G-OC — носитель мутации
	G-DN — генетическая новая
	G-C — более 1 мутаций
	G-Neg — генетический тест отрицательный
	G-NA — генетическое исследование недоступно
	G-A — генетический амилоидоз (A—TTR) или гемохроматоз (HFE)
	(0) — нет генетического теста (нет образцов крови, нет информированного согласия и др.)
	M — миокардит
	V — вирусные инфекции
	AI — аутоиммунный
	A — амилоидоз
	I — инфекции, кроме вирусных
	T — токсическая
	Eo — гиперэозинофилия
	A-K — амилоидоз тип K
	<b>S — стадия сердечной недостаточности</b>
	ACC/AAC: A; B; C; D
	NYHA class: I; II; III; IV



ная дилатация ПЖ со снижением ФВ ПЖ и локальными аневризмами ПЖ, фиброзно-жировое замещение миокарда по данным микрокопии) также достаточно для достоверного определения диагноза АПЖК. Достоверность диагноза определяется при наличии 2 «больших» критериев, 1 «большого» и 2 «малых» или 4 «малых» критериев дисплазии ПЖ [40]. Однако в нашем случае нет важных «больших» ЭКГ-критериев дисплазии ПЖ [39] в виде характерных изменений реполяризации миокарда в правых грудных отведениях (эпсилон-волна или инверсия зубца Т в отведениях  $V_1-V_3$  при отсутствии полной БПНПГ), а морфологический паттерн выявленной неустойчивой ЖТ не соответствует форме блокады ЛНПГ (в том числе передневерхнего разветвления).

Так какой же фенотип КМП у нашей пациентки? Это бивентрикулярный подтип АПЖК со стадией болезни, имитирующей ДКМП [41, 42], или ДКМП с правожелудочковой дилатацией, дисфункцией и гипертрабекулярностью [43]. В представленном случае на этой стадии болезни довольно сложно выделить доминирующий фенотип КМП. При ДКМП чаще поражается ЛЖ или оба желудочка с развитием дилатации всех полостей сердца и кардиомегалии [44]. Для дисплазии ПЖ характерно поражение преимущественно ПЖ, при этом кардиомегалия и легочная гипертензия наблюдаются редко [39, 40]. Основными клиническими проявлениями дисплазии ПЖ служат нарушения ритма сердца (правожелудочковая экстрасистолия, ЖТ из выходного отдела ПЖ, фибрилляция желудочков), манифестирующие признаки ламинавой ДКМП — дефекты проводящей системы, брадиаритмии, пароксизмы ЖТ и СН. Необходимо еще учитывать особенности некомпактного строения миокарда ЛЖ (в нашем случае наблюдалась бивентрикулярная гипертрабекулярность доминированием трабекулярности ПЖ, критерий отношения некомпактной и компактной частей миокарда более  $\frac{2}{1}$ , но не в классической форме, когда доминирует некомпактность строения ЛЖ с незначительным вовлечением ПЖ, а наоборот). При КМП некомпактного ЛЖ часто встречаются и сопутствующие скелетные миопатии (Эмери—Дрейфуса, поясно-конечностная и др.). Но в нашем случае этот фенотип сомнителен, так как не подтверждается диагностическими критериями R. Jenni (соотношение N/C более 2, где N — некомпактный слой миокарда ЛЖ, C — компактный слой миокарда ЛЖ; отсутствие других сопутствующих аномалий сердца; наличие много-

численных, чрезмерно выступающих в полость ЛЖ трабекул с глубокими межтрабекулярными пространствами; наличие сообщающихся с полостью ЛЖ межтрабекулярных пространств, визуализируемых с помощью цветового доплер-кардиографического метода) [45].

Вторая причина — это «парадигма» строгой фенотипическо-генотипической корреляции КМП. У пациентки выявлен клинический симптомокомплекс ламинавой ДКМП: скелетно-мышечная гипотрофия с повышением уровня сывороточной КФК, клинически проявляющиеся брадиаритмии с дефектами проводимости в виде АВ-блокады (сначала проксимальная, затем дистальная) и дисфункции синусного узла, появление наджелудочковой (ФП) и желудочковой тахикардии. Патогномоничные клинические признаки позволили предположить диагноз ДКМП с ламинопатией, а молекулярно-генетическое исследование с выявлением миссенс-мутации в 3-м экзоне ламинавого гена — верифицировать эту патологию. Но так ли все просто и однозначно? С учетом интерпретации некоторых данных МРИ и ЭхоКГ, а также результатов морфометрии образцов эксплантированного сердца вероятность ДКМП в качестве единственного фенотипа снижается. Тем более что некоторые авторы полагают, что ЛЖ сердца вовлекается в патологический процесс более чем в половине случаев заболеваний АПЖК [46—48], реже встречается преимущественное поражение ЛЖ [48—51], связанное с дефектом гена десмоплакина [51]. Известно, что и жировая инфильтрация ПЖ не считается достаточным морфологическим признаком АПЖК, так как небольшие отложения жира в эпикарде и миокарде переднебоковой и апикальной областей ПЖ, увеличивающиеся с возрастом и по мере возрастания массы тела, наблюдают у здоровых лиц [52]. В литературе последних лет встречаются множественные сообщения о клинических формах КМП со смешанными и перекрывающимися фенотипами. Авторы детально представляют клинические наблюдения с сочетающимися морфофункциональными фенотипами ГКМП и АПЖК с некомпактным строением ЛЖ, с трансформацией гипертрофического и некомпактного фенотипов в ДКМП, а также клинические ситуации с динамическими фенотипами АПЖК, некомпактной КМП и ДКМП, вызванными различными формами миокардитов [43, 53—55]. Многие исследователи полагают, что АПЖК часто сочетается как с другими генетическими КМП, так и с инфекционно-иммунным миокардитом (почти 50% больных) [53, 54, 56].



Рис. 7. Клинический и генетический статус семьи с эволюцией болезни пробанда К. (2009—2013 гг.), представленной в виде схематической диаграммы по классификации системы MOGE (расшифровка аббревиатуры и пояснение в тексте).

Эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования последнего десятилетия произвели революционный переворот в понимании патофизиологии КМП и в диагностических генетических возможностях. Уже известно, что клиническая и генетическая структура ДКМП крайне сложна и гетерогенна, существуют значительные перекресты между фенотипами и генотипами. На рис. 6 графическое изображение демонстрирует генетическое разнообразие и степень «перекреста» генотипов КМП, известные к настоящему времени [5]. По данным литературы, у 5—15% пациентов с ДКМП выявляются генетические десмосомальные аномалии [57], у 6—9% — ламиновые аномалии [24]. Мутации генов, кодирующих десмосомальные белки, считаются одной из основных причин наследственных (аутосомно-доминантных) АПЖК [5, 6, 52]. Патогномичному АПЖК фиброзно-жировому замещению кардиомиоцитов ПЖ предшествуют изменения в десмосомах и ассоциированные с ними нарушения соединений между клетками [51, 52, 57]. В 2012 г. появились первые сообщения (G. Quarta) о ламиновых мутациях, связанных с фенотипом АПЖК, и в последние годы нередко регистрируются случаи ламиновых мутаций (в том числе *de novo*), приводящих к развитию АПЖК и КМП некомпактного миокарда [41, 43], но ламиновые генные аномалии встречаются значительно чаще в случаях ДКМП [24]. Возможно, клиническое сходство фенотипов АПЖК и ДКМП (подтип АПЖК с бивентрикулярным поражением имитирует фенотип ДКМП, а у пациентов с ДКМП довольно часто встречаются правожелудочковая дилатация и дисфункция с гипертрабекулярностью ПЖ) может быть обусловлено их общей генетической патологией. В 2013 г. ученые из Хельсинки и Торонто сообщили о трех новых мутациях ламина, ассоциированных с бинодальной дисфункцией и фенотипом ДКМП, по некоторым критериям сходным с АПЖК (преимущественное поражение правых отделов сердца); в том числе миссенс-мутация LMNA [p.Phe237Ser], выявленная у 5 членов семьи с наследственной формой ДКМП, по клиническим и морфофункциональным признакам оказалась похожей на представленный нами клинический случай [43].

Ситуации со смешанными и перекрестными фенотипами КМП являются сложными и неоднозначными для классификационной диагностики, так как до настоящего времени в нашей стране (как и в других странах СНГ) используется классификация КМП, принятая ВОЗ в 1995 г. Классификации Американской ассоциации кардиологов (2006) и Европейского общества кардиологов (2008) в таких клинических ситуациях также не соответствуют потребностям специалистов, так как непреодолимым ограничением всех перечисленных классификаций КМП является «перекрест» различных категорий (этиологическая причина, структурная анатомия, морфофункциональный фенотип, тип наследования, генетический дефект, функциональный статус), в которые сгруппированы эти заболевания [58, 59].

В таких случаях все сложности нивелирует новая система классификации КМП «MOGE(S)», впервые опубликованная в официальном журнале Всемирной федерации сердца (ВФС) в декабре 2013 г. Эта система отличается от всех предыдущих классификаций своей универсальностью, легкостью модификации, динамичностью, глубиной детализации и емкостью. Новая классификация включает все формы КМП, а также категорию бессимптомных носителей, ранних форм и перекрывающихся фенотипов [60]. Сами ученые признались, что на создание новой классификации их вдохновила TNM — общепринятая клиническая классификация злокачественных опухолей. Появление новой системы классификации, предложенной ВФС, свидетельствует о накоплении большого объема новой информации об этиологии КМП и глубоком изучении патофизиологических и генетических механизмов этой группы некоронарогенных заболева-

ний. Разработчики классификации (кардиологи, генетики, патологоанатомы и специалисты по лучевой диагностике из Америки, Италии, Канады, Индии и Австралии) предложили обновить определение КМП и рассматривать под ними «нарушения, характеризующиеся морфологическими и функциональными аномалиями миокарда на фоне отсутствия какой-либо другой болезни, способной самой по себе стать причиной развития наблюдаемого фенотипа» [60].

Система классификации получила название «MOGE (S)» по первым буквам 5 ключевых категорий: M — Morpho-functional (морфофункциональные признаки или внешние клинические проявления, так называемый клинический фенотип); O — Organ/system involvement (вовлеченные органы/системы); G — Genetic (тип наследования и доля наследственного компонента); E — Etiological Annotation (этиология — вирусная, аутоиммунная, генетическая и др.); S — Stage (стадия СН).

Основные параметры кодирования в MOGE(S) системе классификации МФС (2013 г.) представлены в таблице.

Сочетание букв и цифр позволяет создать для каждого пациента индивидуальный код заболевания, позволяющий любому участнику медицинского сообщества получить максимум информации о больном. Новая система представлена также в виде интерактивного инструмента в виде веб-приложения для врачей, которое размещено на сайте: <http://moges.biomeris.com>. При использовании этой системы классификации построение клинического диагноза в представленном клиническом случае становится логичным, точным, детальным и кратким, а буквенный индивидуальный код заболевания нашей пациентки будет выглядеть следующим образом:

M D+A[CHB+slowAF+nsVT]O H+M[†sCPK] GN E G-DN-LMNA[3exon:p.Arg190Pro] SD-IV, где клинический морфофункциональный фенотип — M D+A[CHB+slowAF+nsVT] — представляет смешанный (перекрывающийся) вариант КМП (D — дилатационный фенотип+A — АПЖК/дисплазия), slow AF — брадисистолическая ФП с CHB (complete heart block — полная поперечная блокада сердца, симптом Фредерика); nsVT — неустойчивые пароксизмы ЖТ; O H+M [†sCPK] — пораженные органы: доминирующая патология сердца — H и вовлечение скелетных мышц — M с повышенным уровнем сывороточной КФК — †sCPK; GN — форма заболевания несемейная (ненаследственная) — N; E G-DN-LMNA[3 exon:p.Arg190Pro] этиология — генетическая, выявлен генетический дефект ядерного гена ламина в виде миссенс-мутации в 3-м экзоне (мутация *de novo* p.Arg190Pro); SC-III СН соответствует III стадии и IV ФК по классификации NYHA; эволюция болезни пациентки представлена на рис. 7 в виде схематической диаграммы по классификации системы MOGE.

Что же все-таки нового в данной системе классификации? Основными ее принципиальными отличиями от предшествующих перечисленных классификаций являются: а) принципиально новое определение КМП; б) впервые примененное в официальной классификации КМП буквенное кодирование одновременно 5 ключевых «перекрестных» категорий (этиология, клинко-морфологический фенотип, выявленная генетическая аномалия, механизм наследования; изолированность или системность поражения органов, стадия СН); в) возможность замены буквенного символа при изменении фенотипа КМП в течение болезни и дополнения кода символом после целенаправленного молекулярно-генетического, вирусологического, иммуногистохимического (и т.д.) обследования; г) по предложенной классификации можно достаточно кратко и полно описать сложные гено- и фенотипические проявления заболевания: смешанные и перекрывающиеся фенотипы (сочетание гипертрофического и дилатационного фенотипов — MH+D, сочетание в виде АПЖК и КМП с некомпактным строением миокарда ЛЖ — MA+NC),

отличительные клинические признаки (такие, как АВ-блокада: М D [AVB], синдром WPW: М Н [WPW], повышение уровня КФК: М D [СРК] или наличие эpsilon-волны: М А [ε], семейные бессимптомные носители: М0 и ранние формы КМП: М Е [Н]); д) в системе предусмотрена возможность дополнительного введения символов, цифр и букв в индивидуальный код болезни пациента по мере появления новых данных.

С этих позиций в представленном нами случае вполне оправдано было бы проведение детального геномного анализа нашей пациентки (набор генов, ответственных за КМП), так как смешанные фенотипические формы КМП нередко имеют несколько генных мутаций,

а иногда одна мутация гена связана с более чем 1 фенотипом [61–63]. И в качестве дополнительных потенциальных генов-кандидатов в нашем случае можно рассматривать все десмосомальные гены, дистрофин, тайтин и ген, кодирующий альфа-субъединицу натриевого канала (*SCN5A*).

В настоящее время нам представляется индивидуальный код болезни пациентки в виде MD+A[CHB+slowAF+nsVT]Он+м[↑sСРК]GN EG-DN-LMNA[3exon:p.Arg190Pro], но вполне вероятно возможность замены этих буквенных символов после расширения спектра генетического анализа. Мы с интересом ждем новых находок в продолжающихся исследованиях.

#### Сведения об авторах:

**Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь**

*Функциональная группа клинической патофизиологии кровообращения*

Вайханская Т.Г. – к.м.н., ст.н.с.

Сидоренко И.В. – к.м.н., врач-кардиолог 1-го кардиохирургического отделения.

Курушко Т.В. – врач отделения функциональной диагностики.

**Институт генетики и цитологии НАНБ Минск, Беларусь**

*Лаборатория нехромосомной наследственности*

Сивицкая Л.Н. – к.биол.н., ст.н.с. лаборатории.

Даниленко Н.Г. – к.биол.н., вед.н.с. лаборатории.

Давыденко О.Г. – д.м.н., чл.-корр. НАНБ, гл.вед.с. лаборатории.

E-mail: tat\_vaikh@mail.ru

#### Information about the author:

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

Vaikhanskaya T.G. – PhD.

E-mail: tat\_vaikh@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Charron P., Arad M., Arbustini E., Basso C., Bilinska Z., Elliott P., Helio T., Keren A., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Perrot A., Rapezzi C., Ristic A., Seggewiss H., van Langen I., Tavazzi L. 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;31(22):2715–2726.
- Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J., Olsen E., Thiene G., Goodwin J., Gyrfas I., Martin I., Nordet P. WHO/ISFC Task Force definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
- Frey N., Katus H.A. Dilated cardiomyopathy as a genetic disease: molecular and clinical aspects. *Internist* 2008;49:43–50.
- Hershberger R.E., Morales A., Siegfried J.D. 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, Maarten P. Van Den Berg. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res* 2014;101:571–578.
- Jacoby D., McKenna W.J. 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.
- Meder B., Haas J., Keller A., Heid C., Just S., Borries A., Boisguerin V., Scharfenberger-Schmeer M., Stahler P., Beier M., Weichenhan D., Strom T.M., Pfeufer A., Korn B., Katus H.A., Rottbauer W. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circulation Cardiovasc Genet* 2011;4(2):110–122.
- Karkkainen S., Peuhkurinen K. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Ann Med* 2007;39(2):91–107.
- Fatkin D., MacRae C., Sasaki T., Wolff M.R., Porcu M., Frenneaux M., Atherton J., Vidaillet H.J., Spudich S., De Girolami U., Seidman J.G., Seidman C.E. 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;34:1715–1724.
- van Berlo J.H., de Voogt W.G., Kooi A.J., van Tintelen J.P., Bonne G., Yaou R.B., Duboc D., Rossenbacker T., Heidbüchel H., de Visser M., Crijns H.J., Pinto Y.M. 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., Marziliano N., Rapezzi C., Serio A., Mannarino S., Gambarin F., Favalli V., Grasso M., Agozzino M., Campana C., Gavazzi A., Febo O., Marini M., Landolina M., Mortara A., Piccolo G., Viganò M, Tavazzi L., Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(15):1250–1260.
- Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D., Burgess D., Ludwigsen S., Peterson A., Li D., Jakobs P., Litt M., Porter C., Rahko P., Hershberger R.E. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;156:161–169.
- Hugh Watkins, Houman Ashrafian, Phil D., Charles Fedwood. Inherited Cardiomyopathies. *New Engl J Med* 2011;364(17):1643–1656.

15. Hershberger R.E., Siegfried J.D. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1641–1649.
16. van Rijsingen I.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F., van der Kooi A.J., van Tintelen J.P., van den Berg M.P., Pilotto A., Pasotti M., Jenkins S., Rowland C., Aslam U., Wilde A.A., Perrot A., Pankuweit S., Zwinderman A.H., Charron P., Pinto Y.M.. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):493–500.
17. Meune C., Van Berlo J.H., Anselme F., Bonne G., Pinto Y.M., Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutation. *N Engl J Med* 2006;354(2):209–210.
18. Fernández X., Dumont C.A., Monserrat L., Hermida-Prieto M., Castro-Beiras A. 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.
19. Dechat T., Pflieger K., Sengupta K., Shimi T., Shumaker D.K., Solimando L., Goldman R.D.. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev* 2008;22:832–853.
20. Davies B.S.J., Fong L.G., Yang S.H., Coffinier C., Young S.G. The posttranslational processing of prelamin A and disease. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:153–174.
21. Benedetti S., Menditto I., Degano M., Rodolico C., Merlini L., D'Amico A., Palmucci L., Berardinelli A., E Pegoraro E., Trevisan C.P., Morandi L., Moroni I., Galluzzi G., Bertini E., Toscano A., Olivè M., Bonne G., Mari F. Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients. *Neurology* 2007;69(12):1285–1292.
22. Jimenez-Escrig A., Gobernado I., Garcia-Villanueva M., Sanchez-Herranz A. Autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by a novel mutation (R225Q) in the lamin A/C gene identified by exome sequencing. *Muscle Nerve* 2012;45:605–610.
23. Bertrand A.T., Chikhaoui K., Ben Yaou R.B., Bonne G. Clinical and genetic heterogeneity in laminopathies. *Biochem Soc Trans* 2011;39:1687–1692.
24. Charron Ph., Arbustini E., Bonne G. What Should the Cardiologist know about Lamin Disease? *Arrhythmia & Electrophysiology* 2012;1:22–28.
25. Hegele R. LMNA mutation position predicts organ system involvement in laminopathies. *Clin Genet* 2005;68:31–34.
26. Wolf C.M., Wang L., Alcalai R., Pizard A., Burgon P.G., Ahmad F., Sherwood M., Branco D.M., Wakimoto H., Fishman G.I., See V., Stewart C.L., Conner D.A., Berul C.I., Seidman C.E., Seidman J.G. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44(2):293–303.
27. Ehlermann P., Lehrke S., Papavassiliu T., Meder B., Borggrefe M., Katus H.A., Schimpf R. 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.
28. Taylor M.R., Fain P.R., Sinagra G., Robinson M.L., Robertson A.D., Carniel E., Di Lenarda A., Bohlmeier T.J., Ferguson D.A., Brodsky G.L., Boucek M.M., Lascor J., Moss A.C., Li W.L., Stetler G.L., Muntoni F., Bristow M.R., Mestroni L. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(5):771–780.
29. Arbustini E., Pilotto A., Repetto A., Grasso M., Negri A., Diegoli M., Campana C., Scelsi L., Baldini E., Gavazzi A., Tavazzi L. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:981–990.
30. Marsman R.F., Bardai A., Postma A.V., Res J.C., Koopmann T.T., Beekman L., van der Wal A.C., Pinto Y.M., Lekanne Deprez R.H., Wilde A.A., Jordaens L.J., Bezzina C.R. A complex double deletion in LMNA underlies progressive cardiac conduction disease, atrial arrhythmias, and sudden death. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:280–287.
31. Bécane H.M., Bonne G., Varnous S., Muchir A., Ortega V., Hammouda E.H., Urtizberea J.A., Lavergne T., Fardeau M., Eymard B., Weber S., Schwartz K., Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1661–1666.
32. UND-LMNA mutation database- <http://www.umd.be/LMNA>
33. Parry D.A. Coiled coils in alpha-helix-containing proteins: analysis of the residue types within the heptad repeat and the use of these data in the prediction of coiled coils in other protein. *Biosci Rep* 1982;2:1017–1024.
34. Cole C., Barber J.D., Barton G.J. The Jpred 3 secondary structure prediction server. *Nucleic Acids Res* 2008;36:W197–W201.
35. Petersen B., Petersen T.N., Andersen P., Nielsen M., Lundegaard C. A generic method for assignment of reliability scores applied to solvent accessibility predictions. *BMC Struct Biol* 2009;9:51–53.
36. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., Schwartz K., Charron P., Rocco C., Tesson F., Richter A., Wilke A., Komajda M. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999;20:93–102.
37. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., Gimeno-Blanes J., Heliö T., Linhart A., Mogensen J., Pinto Y., Ristic A., Seggewiss H., Sinagra G., Tavazzi L., Elliott P.M. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(19):1448–1458.
38. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Davydenko O.G., Sidorenko I.V., Kurushka T.V. What should the cardiologist to know today about Lamin (LMNA)-related dilated cardiomyopathy. *Kardiologiya v Belarusi* 2013;4(29):64–81. Russian (Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Давыденко О.Г., Сидоренко И.В., Курушко Т.В. Что должен знать сегодня кардиолог о дилатационной кардиомиопатии, связанной с мутацией гена ламина (LMNA). *Кардиология в Беларуси* 2013;4(29):64–81).
39. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Basso C., Bauce B., Bluemke D.A., Calkins H., Corrado D., Cox M.G.P.J., Daubert J.P., Fontaine G., Gea K. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533–1541.
40. McKenna W.J., Thiene G., Nava A., Fontaliran F., Blomstrom-Lundqvist C., Fontaine G., Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;1:215–218.
41. Quarta G., Syrris P., Ashworth M., Jenkins Sh., Zuborne K.A., Morgan J., Muir A., Pantazis A., McKenna W.J., Elliott P.M. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1128–1136.
42. Fontaine G.H. The multiple facets of right ventricular cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2011;32:1049–1051.
43. Laura Ollila, Johanna Kuusisto, Keijo Peuhkurinen, Satu Kärkkäinen, Petri Tuomainen, Maija Kaartinen. Lamin A/C mutation affecting primarily the right side of the heart. *Cardigenetics* 2013;3:e1–e7.
44. Plehn G., Vormbrock J., Lefringhausen L., Marc van Bracht, Plehnet A. Prevalence of ventricular discordance and its relation to functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2009;98:371–378.
45. Jenni R., Oechslin E.N., van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007;93:11–15.



46. Lobo F.V., Silver M.D., Butany J., Heggtveit H.A. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 1999;15:1239–1247.
47. Delmar M., McKenna W.J. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circ Res* 2010;107:700–714.
48. Herren T., Gerber P.A., Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia: a not so rare «disease of the desmosome» with multiple clinical presentations. *Clin Res Cardiol* 2009;98:141–58.
49. Suzuki H., Sumiyoshi M., Kawai S. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an initial manifestation of severe left ventricular impairment and normal contraction of the right ventricle. *Jpn Circ J* 2000;64:209–213.
50. Sen-Chowdhry S., Syrris P., Prasad S.K., Hughes S.E., Merrifield R., Ward D. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175–2187.
51. Navarro-Manchón J., Fernández E., Igual B., Asimakide A., Syrris P., Osca J., Salvadora A., Zorio E. Left Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy Caused by a Novel Nonsense Mutation in Desmoplakin. *Rev Esp Cardiol* 2011;3:30–39.
52. James C.A., Bhonsale A., Tichnell C., Murray B., Russell S.D., Tandri H., Tedford R.J., Judge D.P., Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290–1297.
53. Matsukuma S., Eishi K., Hashizume K., Oshitomi T., Ariyoshi T., Taniguchi S., Hisatomi K., Hayashi T., Kuniko Abe. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy associated with noncompaction. *Ann Thorac Surg* 2010;9:2044–2046.
54. Pieroni M., Dello Russo A., Marzo F., Pelargonio G., Casella M., Bellocchi F., Crea F. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:P.681–689.
55. van der Zwaag P.A., van Rijsingen I.A.W., Asimaki A., Jongbloed J.D.H., van Veldhuisen D.J., Wiesfeld A.C.P., Moniek G.P.J. Cox, Laura T van Lochem, Rudolf A de Boer, Robert M.W. Hofstra, Imke Christiaans, Karin Y van Spaendonck-Zwarts, Ronald H. Lekanne dit Deprez, Daniel P. Judge, Hugh Calkins, Albert J.H. Suurmeijer, Richard N. Hauer W., Jeffrey E. Saffitz, Arthur A.M. Wilde, Maarten P. van den Berg, J. Peter van Tintelen. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1199–1207.
56. Blagova O.V., Nedostup A.V., Morozova R.S., Kogan E.A., Sedov V.P., Zaklyazminskaya E.V., Frolova Yu.V., Dzemeshevich S.L., Alexandrova S.A. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Polymorphism of clinical manifestations. *Kardiologiya* 2012; 4(52):85–94. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Р.С., Коган Е.А., Седов В.П., Залязьминская Е.В. Фролова Ю.В., Дземешкевич С.Л., Александрова С.А. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений. *Кардиология* 2012;4(52):85–94).
57. Lahtinen A.M., Lehtonen E., Marjamaa A., Kaartinen M., Heliö T., Porthan K., Oikarinen L., Toivonen L., Swan H., Jula A., Peltonen L., Palotie A., Salomaa V., Kontula K. Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011;8:1214–1221.
58. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.
59. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Maisch V., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29(2): 270–276.
60. Arbustini E., Narula N., William Dec G., Reddy S., Greenberg B., Kushwaha S., Marwick T., Pinney S., Bellazzi R., Favalli V., Kramer C., Roberts R., Zoghbi W.A., Bonow R., Tavazzi L., Fuster V., Narula J. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(22):2046–2072.
61. Teekakirikul P., Kelly M.A., Rehm H.L., Lakdawala N.K., Funke B.H. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn* 2013;15:158–170.
62. Hershberger R.E., Hedges D.J., Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:531–547.
63. Roncarati R., Viviani Anselmi C., Krawitz P., Lattanzi G., von Kodolitsch Y., Perrot A., di Pasquale E., Papa L., Portararo P., Columbaro M., Forni A., Faggian G., Condorelli G., Robinson P.N. Doubly heterozygous LMNA and TTN mutations revealed by exome sequencing in a severe form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2013;21:1105–1111.

Поступила 31.07.14 (Received 31.07.14)

# ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



\* Не предназначен для купирования приступов стенокардии

Триметазидин 35 мг

## ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

**СОСТАВ\***. 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой. Содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\***. Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\***. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. *Пациенты с почечной недостаточностью*. У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром во время завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\***. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\***. Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® МВ может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\***. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ\***. Не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ**. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\***. *Часто*: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астеня, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. *Редко*: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. *Неуточненной частоты*: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА\***. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937 07 00, факс: (495) 937 07 01

РЕКЛАМА



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

# XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

[www.congress2016.rnmot.ru](http://www.congress2016.rnmot.ru)

16+ Реклама



# МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН

**Верни чистоту  
сосудам!**

- Быстрое достижение целевого уровня ХС ЛПНП<sup>3,5</sup>
- Регресс атеросклеротической бляшки<sup>1,2,4</sup>
- Антиаритмический плейотропный эффект<sup>6</sup>



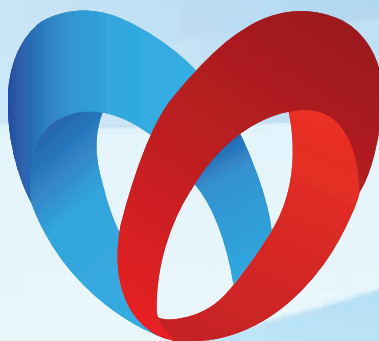
ГЕДЕОН РИХТЕР  
[www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

1. Am Heart J 2008; 155:584.e1-584.e8.
2. Circulation 2008; 117:2458-66.
3. Consilium Medicum 2011; 13(5): 4-8.
4. N Engl J Med 2011; 365:2078-87.
5. Фарматека 2014; 13: 40-46.
6. Фундаментальные исследования 2013; 7: 27-30.



ЛСР-000278/10-180814  
Реклама





**РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года  
Екатеринбург**

**[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)**



16+ Реклама

# Дибикор®

таурин

регулятор  
здоровья



Реклама

н о р м а

- снижает количество желудочковых экстрасистол
- повышает сократимость миокарда
- улучшает качество жизни

**Таурин включен в Национальные рекомендации  
ВНОК “Кардиоваскулярная профилактика”**

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

[www.dibikor.ru](http://www.dibikor.ru)





Рисунки к ст. Вайханской Т.Г. и соавт. «Дилатация камер сердца, вызванная мутацией гена ламина (LMNA)»

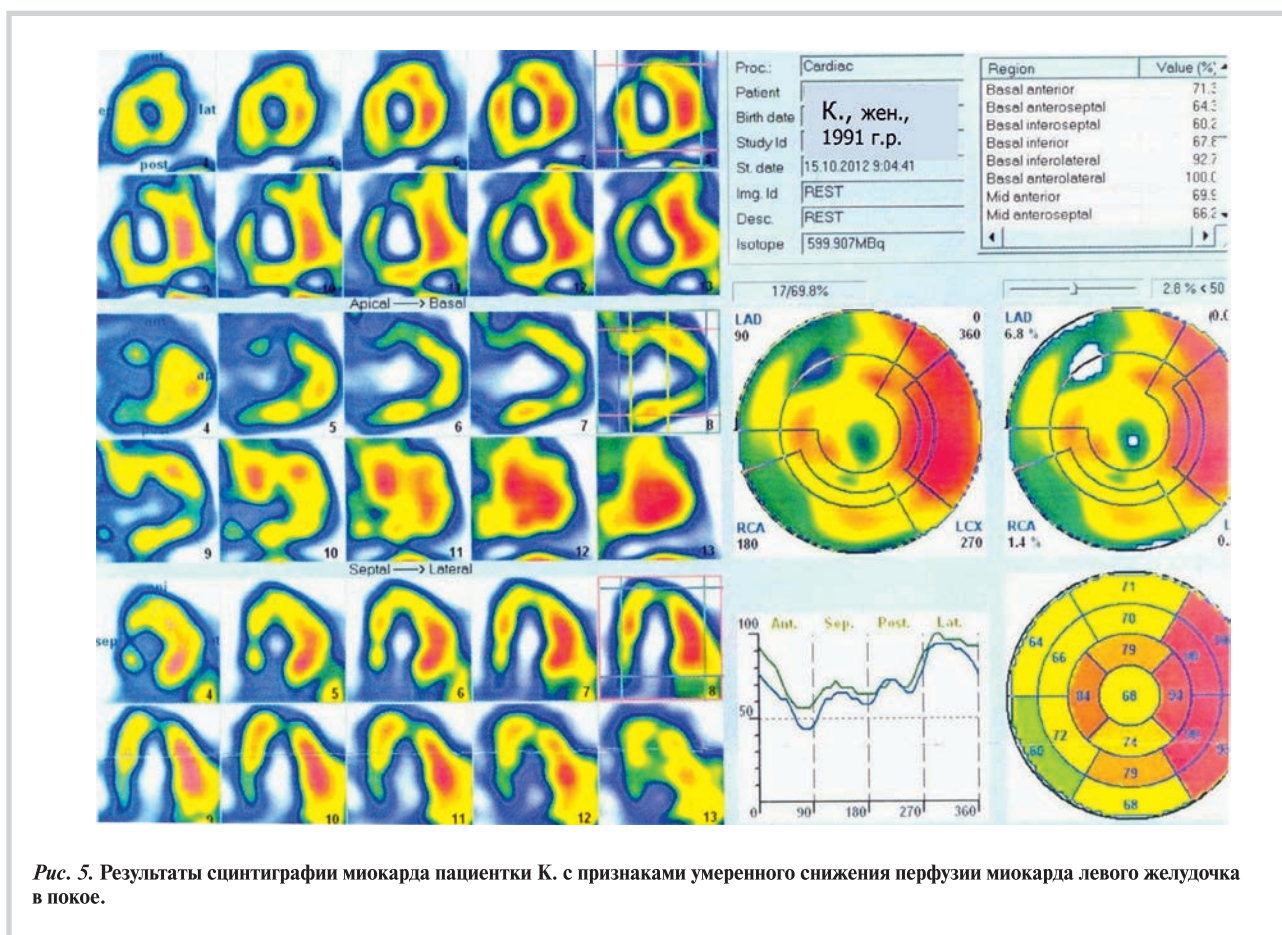


Рис. 5. Результаты сцинтиграфии миокарда пациентки К. с признаками умеренного снижения перфузии миокарда левого желудочка в покое.

Рисунок к ст. Лариной В.Н. и соавт. «Высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности»

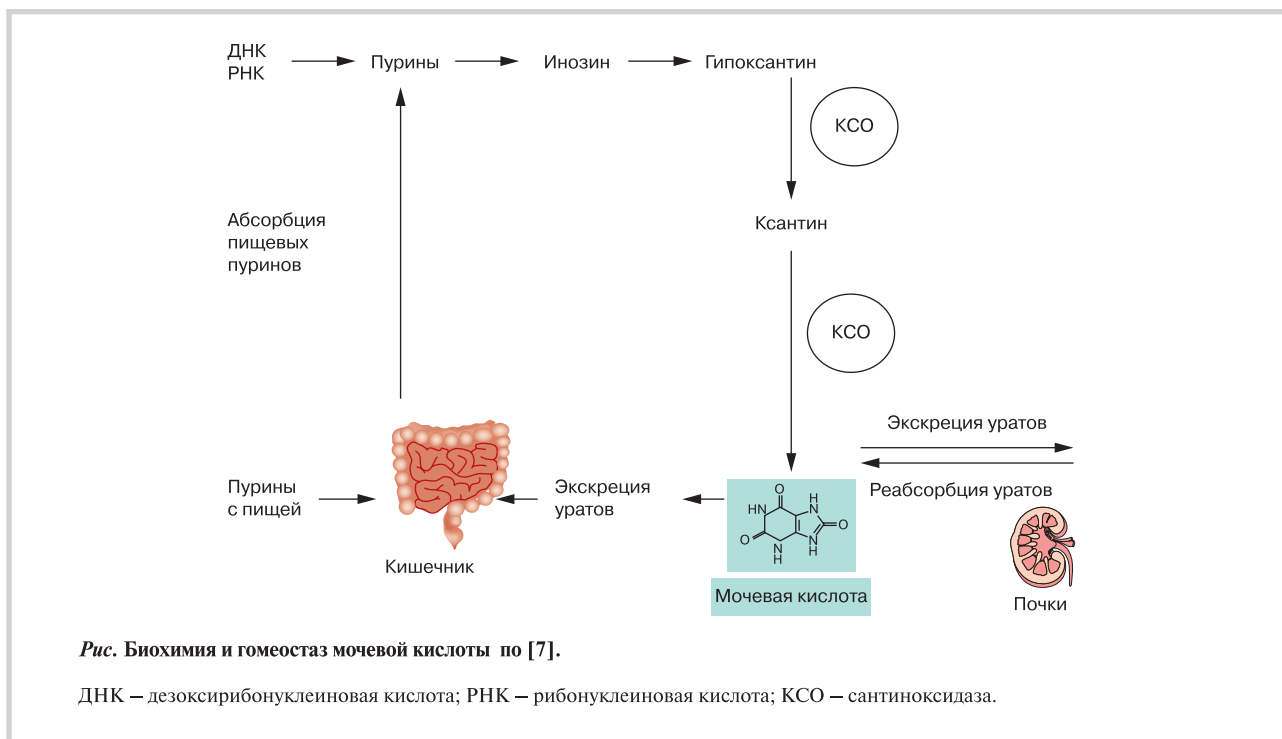


Рис. Биохимия и гомеостаз мочевой кислоты по [7].

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота; КСО – ксантиноксидаза.

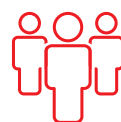
# Локрен®

бетаксолол



## Правильный взгляд на контроль АД

- Стабильный контроль АД при однократном приеме<sup>1</sup>
- Доказанная эффективность в лечении стенокардии<sup>2</sup>
- Метаболическая нейтральность<sup>3</sup>



Подходит широкому кругу пациентов<sup>3</sup>



Действует более 24 часов<sup>1,4</sup>

\* Назначение препарата пациентам пожилого возраста требует осторожности. Лечение следует начинать с малых доз и под тщательным медицинским наблюдением.

<sup>1</sup> Kunka R. I. et al. Steady-state fluctuation and variability of betaxolol and atenolol plasma levels // Therapeutic Drug Monitoring. 1989; 11: 523–527.

<sup>2</sup> Маклакова Е. В. Сравнительная эффективность кардиоселективных, пролонгированных бета-адреноблокаторов (бетаксолола и атенолола) у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология; 14.00.06 Кардиология / ГОУ ВПО «Росс. гос. мед. университет МЗ РФ» Москва, 2004. 24 с.

<sup>3</sup> Djian, J Clinical evaluation of betaxolol as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients Br J Clin Pract 1985; 39 (5): 188–191.

<sup>4</sup> Morand P, Vinti H., Melia P. Duree de l'activite clinique d'une dose unique de betaxolol // J Am Med Assoc (French edn) 1985; 10 (Suppl. 99): 19–20.

SARU.BETOL.15.12.0781



Пер. уд. П N012715/01 от 16.09.2011

Регистрация



Рисунки к ст. Вайханской Т.Г. и соавт. «Дилатация камер сердца, вызванная мутацией гена ламина (LMNA)»

