

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

13 (310) 2017



CARDIOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

КАРДИОЛОГИЯ

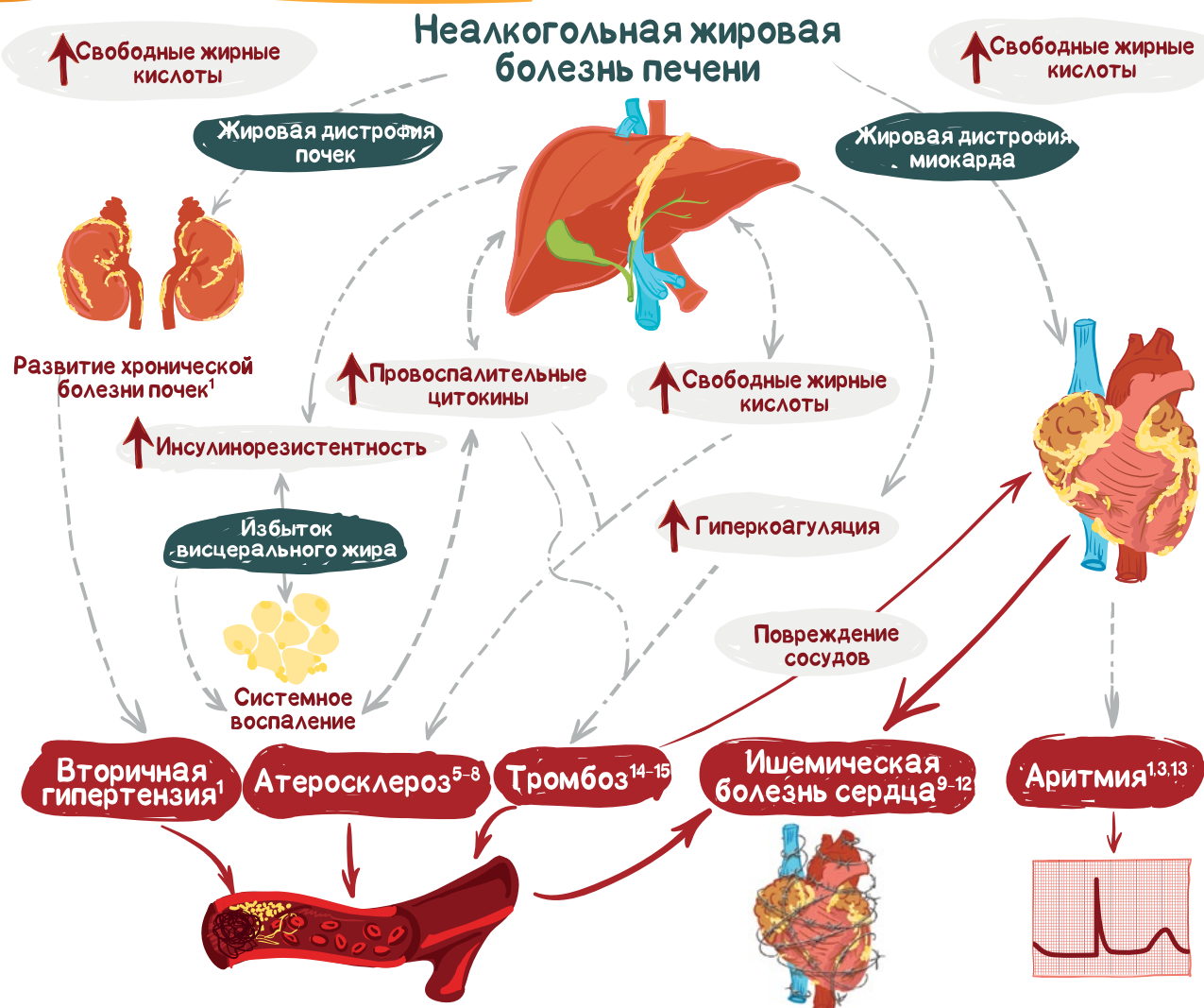
том № 1

- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36223

www.medalfavit.ru

Вклад НАЖБП в патогенез развития сердечно-сосудистых заболеваний¹



Сердечно сосудистые заболевания – основная причина преждевременной смерти пациентов с НАЖБП^{2,4}

**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ НАЖБП¹⁶**



1. Byrne CD, Targher G. Review: NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology* Vol. 62, 2015: S47–S54.
2. Bhattacharya LS et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal* (2012) 33, 1190–1200.
3. Bellotti G et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 1724–1745.
4. Colan G et al. Fatty Liver Index and Mortality: The Cremona Study in the 15th Year of Follow-Up. *Hepatology*, July 2011; 145–152.
5. Xu et al. Research advances in the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease* (2015) 14:158.
6. Markus MR et al. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(7):1690–5.
7. Fan Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with impaired endothelial function by flow-mediated dilation: A meta-analysis. *Hepatology Res*, 2016 Mar; 46(3):E165–73.
8. Hiseyin S U et al. Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronoid Atherosclerosis. *Adv Res Gastroenterol Hepatol* 2016; 2(2): 555585, 006.
9. Majumder B et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2016 Oct; 4(10):4359–4364.
10. Arslan U et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2007 Sep; 18(6):433–6.
11. Sun L, Lu SZ. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chin Med J (Engl)*, 2011 Mar; 124(6):867–72.
12. Nasir W, Shalata A, Marmor A et al. Mechanisms Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Coronary Artery Disease. *Digestive diseases and sciences*, ~2011, ~ T. 56, ~ №12, ~ C2439–2449.

13. A. J. Kárgajmáki et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). November 16, 2015, 1–13.
14. Northrup PG et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2–9.
15. Targher G et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Contributor to Hypercoagulation and Thrombophilia in the Metabolic Syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2009; 3: 277–287.
16. Gundersmann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016; 9: 105–117.
Эссенциальне фосфоліпиди допомагають відновлювати клітини печінки (проверено в експериментальних дослідженнях) – Gundersmann K.J. et al. Activity of essential Phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*, 2011; 63: 643–659.



Представительство АО «Санофи-авентис груп»
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru

Материал предназначен для медицинских работников.
SARU.PCH.17.05.0681



Кардиология. Том 1
Медицинский алфавит № 13 (310) 2017
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» **А. С. Ермолов**

Научный редактор журнала «Медицинский
алфавит» серии «Кардиология» **Р. Г. Оганов**

**Редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
В. Е. Балан, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
В. А. Голубев, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Синицын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
И. И. Чукаева, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопапов, д.м.н., проф.
С. Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга
и рекламы журнала «Кардиология»
Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности

Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без дополнительных
согласований с авторами. Мнение редакции может
не совпадать с точкой зрения авторов опубликован-
ных материалов. Редакция не несет ответствен-
ности за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Подписан в печать 30 мая 2017 года.

Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обяза-
тельна. За содержание рекламы ответственность
несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несет автор.

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 5 Оценка эффективности и безопасности метаболической терапии триметазидином у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью
М. Л. Горбунова, А. В. Вилков
- 12 Особенности первичной микроваскулярной стенокардии
Л. В. Архипова, М. А. Гуревич
- 16 Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью
Т. А. Лелявина, М. Ю. Ситникова, В. Л. Галенко, П. С. Козлов, М. А. Борцова
- 20 Факторы роста в прогнозе неблагоприятных исходов в первый год после чрескожных вмешательств на коронарных артериях
Е. Ю. Васильева, М. А. Карпенко, Е. Е. Казакова, Е. А. Стаброва, Т. В. Вавилова, В. В. Дорофейков
- 25 Иммуногистохимическая и гистологическая диагностика острого коронарного синдрома
В. С. Боташиева, Ф. А. Баротов
- 28 Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе
А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева, М. А. Гордеева, Е. А. Резникова
- 35 Поражение сердца при артериальной гипертензии. Лекарственные методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию
М. А. Гуревич
- 39 К 60-летию профессора Л. М. Макарова
- 40 Противостоять невидимой эпидемии
- 42 Подписка

Contents

- 5 *Evaluation of efficacy and safety of trimetazidine metabolic therapy in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure*
M. L. Gorbunova, A. V. Vilkov
- 12 *Features of primary microvascular angina*
L. V. Arkhipova, M. A. Gurevich
- 16 *Prolonged aerobic trainings cause reverse myocardial remodeling in heart failure patients*
T. A. Lelyavina, M. Yu. Sitnikova, V. L. Galenko, P. S. Kozlov, M. A. Bortsova
- 20 *Growth factors in prediction of adverse outcomes in first year after percutaneous interventions on coronary arteries*
E. Y. Vasilyeva, M. A. Karpenko, E. A. Stabrova, E. E. Kazakova, V. V. Dorofeykov, T. V. Vavilova
- 25 *Immunohistochemical and histological diagnosis of acute coronary syndrome*
V. S. Botasheva, F. A. Barotov
- 28 *Clinical and prognostic value of pathogenetic markers of vascular wall lesion in asymptomatic atherosclerosis*
A. A. Tarasov, A. R. Babaeva, M. A. Gordeeva, E. A. Reznikova
- 35 *Cardiac involvement in hypertension. Medicinal methods of influence on hypertension and contractile dysfunction*
M. A. Gurevich
- 42 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., проф., кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф., вице-президент РосОКР, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «ГНИЦ ПМ», г. Москва

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н., зав. кабинетом медицинской генетики ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, г. Москва

Гуревич Михаил Александрович, д.м.н., проф., кафедры терапии (кардиолог), факультет усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., проф., руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, г. Москва

Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф., член-корр. РАЕН, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей категории, член президиума и правления Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Курск

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф., академик РАН, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Разумов Александр Николаевич, д.м.н., академик РАН, проф., директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», г. Москва

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Editorial Council

Averin E. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G., MD, DMSci, professor

Vyorkin A. L., MD, DMSci, professor

Vorobyova N. M., MD, PhD

Gurevich M. A., MD, DMSci, professor

Makarov L. M., MD, DMSci, professor

Mikhin V. P., MD, DMSci, professor, RANS Corr. Member

Oganov R. G., MD, DMSci, professor, RASCI Corr. Member

Razumov A. N., MD, DMSci, professor, RASCI Corr. Member

Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor,

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый инфаркт миокарда. // *Медицинский алфавит.* — 2014. — Том 2 (Кардиология), № 11. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Оценка эффективности и безопасности метаболической терапии триметазидином у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью

М. Л. Горбунова, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, терапии и геронтологии факультета повышения квалификации врачей¹

А. В. Вилков, врач-кардиолог, врач функциональной и ультразвуковой диагностики²

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ОАО «Нижегородский кардиохирургический центр» («КорАлл»), г. Нижний Новгород

Evaluation of efficacy and safety of trimetazidine metabolic therapy in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure

M. L. Gorbunova, A. V. Vilkov

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod Cardiosurgery Centre 'KorAll'; Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель исследования: оценить клинические и гемодинамические параметры у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с использованием метаболической терапии и без нее. **Материалы.** 74 пациента с ИБС, из которых 40 получали метаболический препарат триметазидин МВ в дополнение к основной терапии в течение трех месяцев. В статье анализируется субстрат ИБС — гипоксия. Обсуждается возникновение окислительного стресса, активация таких механизмов, как перекисное окисление липидов и свободнорадикальное окисление. Проводится сравнительный анализ групп препаратов-антиоксидантов. **Результаты.** Через три месяца у пациентов, получавших триметазидин МВ, достоверно снизилось число ангинозных приступов и количество ингаляций нитроглицерина, улучшились параметры гемодинамики. **Заключение.** Триметазидин МВ целесообразно использовать для длительного приема пациентам с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, окислительный стресс, метаболическая терапия, триметазидин МВ.

Summary

Objective. To evaluate the clinical and hemodynamic parameters in patients with ischemic heart disease (IHD) with use metabolic therapy without it. **Materials.** 74 patients with IHD, of whom 40 received metabolic drug trimetazidine MB in addition to the primary therapy for three months. The article analyzes the substrate IHD — hypoxia. We discuss the occurrence of oxidative stress, activation mechanisms such as lipid peroxidation and free radical oxidation. A comparative analysis of groups of drugs — antioxidants. **Results.** After three months, patients treated with trimetazidine MB significantly decreased the number of angina attacks and nitroglycerin number of inhalations, hemodynamic parameters improved. **Conclusion.** Trimetazidine MB should be used for long-term use in patients with coronary artery disease.

Key words: coronary heart disease, oxidative stress, metabolic therapy, trimetazidine MB.

В экономически развитых странах в последние десятилетия ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смертности [1]. Среди такой группы заболеваний, как ИБС, цереброваскулярные заболевания и инфаркт миокарда (ИМ), по данным Росстата за 2015 год, в России лидируют ИБС — 29,1 % (278395 человек) и цереброваскулярные болезни — 16,9 % (161658 человек). Общее число умерших за первый квартал 2015 года составило 507 тысяч, это на 23,5 тысячи больше, чем в первом квартале 2014 года. Смертность от болезней кровообращения сделала самый большой вклад в увеличение общего числа смертей: в расчете на 100 тысяч человек на нее приходится максимальная доля — 718 человек (в 2014 году 687 человек).

ИБС часто развивается у трудоспособных лиц, значительно ограничивая их социальную и трудовую активность. В настоящее время общепризнанными механизмами развития ИБС являются нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия (АГ), малоподвижный образ жизни, ожирение.

Гипоксия — несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондрий. Образование энергии в клетке может нарушаться по разным причинам: нарушение транспорта кислорода, нарушения кровообращения и микроциркуляции, расстройства внешнего дыхания и др. Дефицит энергии составляет основу гипоксии и приводит к метаболическим и функ-

циональным нарушениям в разных органах и тканях. Непосредственной причиной гипоксии служит снижение количества кислорода в клетке. В результате угнетается митохондриальное окисление. В первую очередь происходит снижение активности NAD-зависимых оксидаз цикла трикарбоновых кислот (Кребса), при этом активность FAD-зависимой сукцинатоксидазы сохраняется, но позже ее активность снижается в условиях нарастающей гипоксии. В результате этих процессов развивается прогрессирующий дефицит молекул АТФ, которые служат источником энергии клетки. В условиях недостатка АТФ активируются процессы гликолиза как компенсаторная реакция для возмещения энергодефицита. Однако

гликолиз приводит к быстрому накоплению лактата с последующим развитием ацидоза.

Гипоксия приводит к повреждению липидного слоя клетки, повреждается клеточная мембрана. Наступает распад фосфолипидов, торможение их синтеза, что приводит к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот (ЖК). Из-за нарушения барьерной функции клеточной мембраны в цитоплазме накапливается Ca^{2+} . Митохондрии захватывают Ca^{2+} , чтобы тормозить процессы его накопления, но при этом увеличивается расход АТФ. Таким образом, гипоксия нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление и перекисное окисление липидов (ПОЛ), а активация этих механизмов усугубляет энергодифицит.

В норме кардиомиоциты получают АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот и основными источниками энергии являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). Около 80–90% ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальные 10–20% — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты. В свою очередь, примерно половина пировиноградной кислоты в клетке образуется за счет гликолиза, а вторая половина — из лактата, поступающего в клетку из крови. Катаболизм СЖК по сравнению с гликолизом требует большего количества кислорода для синтеза эквивалентного количества АТФ [1, 2].

В условиях гипоксии поступающего кислорода не хватает для окисления ЖК. В результате в митохондриях накапливаются недоокисленные активированные формы ЖК (ацилкарнитин, ацил-КоА), что приводит к нарушению транспорта АТФ в цитозоль и повреждает мембраны клеток.

Нарушенные процессы митохондриального окислительного фосфорилирования стимулируют восстановление кислорода с образованием свободных радикалов, а также оксидантов нерадикальной природы. Формируется окислительный стресс (ОС) [3].

ОС является дисбалансом между продуктами свободнорадикального окисления (СРО) и перекисного окис-

ления липидов (ПОЛ) и способностью организма к удалению этих веществ, обладающих высокой химической активностью. ОС формируется при усилении выработки продуктов СРО и ПОЛ и истощении антиоксидантных защитных механизмов [4, 5]. В условиях хронического нарушения коронарного кровообращения ОС выступает как один из основных механизмов повреждения клетки. При хронической ишемии энергетическое снабжение сердца становится недостаточным, а компенсаторные механизмы компенсации истощаются [6].

В последние годы большое внимание уделяется изучению состояния эндотелия сосудов. Дисфункция эндотелия — основной патогенетический фактор микроангиопатии, хотя атеросклероз и АГ также оказывают негативное воздействие на сосуды. Нарушение функции эндотелия ведет к развитию ишемических нарушений сердца, нарушений гомеостаза, липидного обмена по типу гиперхолестеринемии, появлению гипергликемии. Известно, что АГ, ожирение, дислипидемия во многом реализуются именно через дисфункцию эндотелия. Она в большинстве случаев сопровождается ОС [7].

В настоящее время в лечении больных ИБС наряду с антиангинальной, антиагрегационной и гиполипидемической терапией важное место занимают препараты метаболического ряда, применяемые с целью нормализации метаболизма в кардиомиоцитах [8, 9].

В течение полувека и более для метаболической терапии использовалась глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК), применение которой приводит к увеличению потребления глюкозы и уменьшению синтеза СЖК.

Метаболическая терапия направлена на улучшение усвоения кислорода миокардом в условиях ишемии. В настоящее время список препаратов метаболического действия значительно расширен. Механизмы обеспечения данного эффекта следующие: торможение окисления СЖК (триметазидин); усиление поступления глюкозы в миокард (раствор глюкоза-натрий-инсулин); стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин); восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин); улучшение трансмиокардиального транспорта

NAD⁺/NADH (аминокислоты); открытие K⁺-АТФ-каналов (никорандил).

Использование антигипоксантов достигает следующих целей: повышение эффективности использования митохондриями кислорода при стабилизации мембран митохондрий; поддержание активности сукцинатоксидазного звена цикла трикарбоновых кислот; экономия использования кислорода; увеличение образования АТФ без увеличения продукции лактата и др. [10].

В 2005 году С. В. Оковитым и А. В. Смирновым была предложена классификация антигипоксантов.

1. Ингибиторы окисления жирных кислот (ЖК).
2. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства.
3. Естественные компоненты дыхательной цепи.
4. Искусственные редокс-системы.
5. Макроэргические соединения.

Ингибиторы окисления жирных кислот (ЖК)

К этой группе относят парциальные ингибиторы окисления ЖК (ранолазин, триметазидин, мельдоний) и не прямые ингибиторы окисления ЖК (карнитин).

Триметазидин МВ (тримектал МВ). Действие препарата связано с изменениями не параметров гемодинамики, а метаболизма.

Триметазидин блокирует 3-кетацилтиолазу — один из ключевых ферментов окисления ЖК, чем достигается снижение интенсивности их окисления в митохондриях, при этом небольшое количество кислорода, которое поступает в клетку, расходуется рационально — на аэробный путь окисления глюкозы с выработкой АТФ. Окисление глюкозы требует меньшее количество молекул кислорода по сравнению с окислением жирных кислот. Следовательно, повышается энергетическая устойчивость клетки к ишемии, АТФ снова образуется, снижается количество токсичных для клетки веществ [11].

При приеме препарата увеличивается окисление пирувата и продукция АТФ, снижается концентрация АМФ и АДФ, блокируется накопление лактата, а значит, и развитие ацидоза, подавляется СРО. Принципиальной особенностью триметазидина явля-

ется прямое воздействие на ишемизированный миокард (кардиотропный эффект), которое приводит к более рациональному использованию поступающего кислорода [12, 13]. Триметазидин увеличивает количество молекул АТФ на 33 %.

В рандомизированном клиническом исследовании TEMS у больных ИБС применение триметазидина способствовало уменьшению частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда, отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке.

В настоящее время установлено, что триметазидин весьма эффективен в случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями (у больных сахарным диабетом, АГ, с терминальной хронической почечной недостаточностью). При этом следует помнить, что триметазидин не используется при купировании приступов стенокардии.

Кроме того, триметазидин используется при хориоретинальных сосудистых нарушениях, головокружениях сосудистого происхождения, кохлеовестибулярных нарушениях ишемической природы (шум в ушах, нарушение слуха). С 2014 года триметазидин отнесен к допинговым средствам, так как при приеме в больших дозах накапливается в скелетных мышцах, что необходимо учитывать при назначении спортсменам.

Ранолазин также является ингибитором окисления ЖК.

Препарат оказывает антиишемический эффект вследствие ограничения использования в качестве энергетического субстрата СЖК и увеличения использования глюкозы. Это приводит к образованию большего количества АТФ на единицу потребленного кислорода. Кроме того, ранолазин воздействует на поздний натриевый ток.

Подобно триметазидину препарат ингибирует β -окисление ЖК, однако точный механизм действия препарата не установлен. Предполагают, что он блокирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу. В эксперименте показано, что ранолазин блокирует медленно инактивируемые натриевые каналы, в связи с чем обсуждают потенциальные возможности применения препарата при систолической дисфункции ЛЖ и ХСН.

Ранолазин обычно используют в комбинированной терапии у больных ИБС вместе с антиангинальными препаратами [14].

Мельдоний обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника γ -бутиробетаина. Вследствие этого нарушается транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий. Это означает, что мельдоний не способен полностью блокировать окисление всех ЖК. Частичная блокада окисления ЖК запускает альтернативный путь производства энергии — окисление глюкозы, которая эффективнее (на 12 %) использует кислород для синтеза АТФ.

Мельдоний при стабильной стенокардии уменьшает частоту приступов стенокардии, повышает толерантность больных к физической нагрузке и снижает употребление нитропрепаратов короткого действия [15, 16].

Карнитин (витамин B_{11}) играет важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, а также ключевую роль в образовании ацетил-КоА.

Антигипоксическое действие карнитина является дозозависимым и проявляется при применении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы оказывают лишь витаминное действие.

Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства

Сукцинатсодержащие средства. К этой группе препаратов относят вещества, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатакислородного звена. Это FAD-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, которое в условиях гипоксии угнетается позже, чем NAD-зависимые оксидазы. Энергопродукция в клетке поддерживается благодаря наличию в митохондриях субстрата окисления в данном звене сукцината (янтарной кислоты).

Янтарная кислота реализует свои эффекты через рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране клеток и сопряженные с G-белками (G/Go и Gq). Эти рецепторы расположены в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), в печени, селезенке, сосудах.

При активации этих рецепторов сукцинатом увеличивается реабсорбция фосфата и глюкозы, стимулируется глюконеогенез, повышается артериальное давление [17]. Одним из представителей этого класса является *реамберин*. Препарат обладает дезинтоксикационными и антиоксидантными (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) свойствами.

Реамберин используют при перитоните с синдромом полиорганной недостаточности, тяжелых травмах, острых нарушениях мозгового кровообращения. Выявлена эффективность препарата при инфекционных заболеваниях (грипп и острые респираторные вирусные заболевания, пневмонии, острые кишечные инфекции) [18].

Использование препарата у больных при аортокоронарном шунтировании с пластикой ЛЖ или протезированием клапанов позволяет снизить частоту развития осложнений в раннем послеоперационном периоде (в том числе повторных ИМ, инсультов, энцефалопатии).

Еще один представитель этой группы — *цитофлавин*. Препарат сочетает в себе янтарную кислоту с рибофлавином, чем достигается активность сукцинатдегидрогеназы и проявляется не прямое антиоксидантное действие (за счет восстановления окисленного глутатиона). В основном цитофлавин используется при различных повреждениях центральной нервной системы (ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия), а также у больных, находящихся в критическом состоянии [19, 20].

Мексидол является комбинированным сукцинатсодержащим препаратом, представляющим собой комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином. Обладает относительно слабой антигипоксической активностью, но усиливает транспорт сукцината через мембраны.

Основные клинические испытания были проведены по изучению его эффективности при ИМ, ИБС, остром нарушении мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии.

Сукцинатобразующие средства

Оксибутират натрия способен превращаться в сукцинат, с чем связано антигипоксическое действие. Активирует обменные процессы в тканях мозга, сердца, сетчатке глаза, повышает их устойчивость к гипоксии. Улучшает сократительную способность миокарда, микроциркуляцию, клубочковую фильтрацию (стабилизирует функцию почек в условиях кровопотери).

Оксибутират натрия обладает элементами ноотропной активности; характерным является его выраженное антигипоксическое действие; он повышает устойчивость организма, в том числе тканей мозга, сердца, а также сетчатки глаза к недостаточности кислорода. Препарат оказывает седативное и центральное миорелаксантное действие, в больших дозах вызывает сон и состояние наркоза. Применяется в неврологии, а также в анестезиологии и офтальмологии. Благоприятное действие оксибутирата натрия при гипоксии обусловлено тем, что он активирует энергетически более выгодный пентозный путь обмена глюкозы с ориентацией его на путь прямого окисления и образования пентоз, входящих в состав АТФ.

Естественные компоненты дыхательной цепи

Представителями этого класса являются убихиноны — жирорастворимые коферменты, которые являются естественными компонентами дыхательной цепи митохондрий клеток. Цитохром С и убихинон (кофермент Q_{10}) переносят электроны в дыхательной цепи и принимают участие в окислительном фосфорилировании. Максимальное содержание убихинона — в органах с наибольшими энергетическими потребностями (в сердце и печени). Убихинон принимает активное участие в процессах активизации и регуляции ферментных систем человеческого организма.

Цитохром С эффективен в комбинированной терапии критических состояний. Эффективность препарата изучалась при асфиксии новорожденных, отравлении снотворными средствами, окисью углерода, различных повреждениях миокарда, нарушениях мозгового и периферического кровообращения.

Средняя доза препарата составляет 10–15 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь (1–2 раза в день).

Убихинон у больных с ИБС и стенокардией I–II функциональных классов (ФК) улучшает клиническое течение заболевания, снижает частоту приступов, повышает толерантность к физической нагрузке. Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке.

При ХСН использование убихинона в комбинированной терапии позволяет увеличить сократимость ЛЖ и улучшить функцию эндотелия. Достоверное положительное влияние препарат оказывает на функциональный класс стенокардии у больных с ХСН. Положительные эффекты препарата проявляются преимущественно при использовании высоких (300 мг в сутки) доз препарата [21].

Искусственные редокс-системы

Эти препараты устраняют излишки электронов из звеньев дыхательной цепи, тем самым восстанавливается ее функция. К препаратам этой группы относят *олифен* (гипоксен). Препарат используется при тяжелых травмах, шоке, кровопотере, обширных хирургических вмешательствах, деструктивном панкреатите, способствует более быстрой стабилизации гемодинамики в послеоперационном периоде. У больных ИБС он уменьшает ишемические проявления, снижает свертываемость крови и общее потребление кислорода.

Макроэргические соединения

Антигипоксантом этого класса является *креатинфосфат* (неотон). В миокарде и в скелетной мышце креатинфосфат используется для ресинтеза АТФ, необходимой для образования энергии. Действие креатинфосфата состоит в фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке.

Основными показаниями к применению креатинфосфата служат острый период ИМ и интраоперационная ишемия миокарда или конечностей. Важно, что однократная инфузия препарата не влияет на клинический статус и состояние сократительной функции ЛЖ.

В настоящее время в качестве цитопротектора с учетом имеющихся исследований кардиологических больных наиболее убедительно зарекомендовал себя *триметазидин* [22]. Метаболическая терапия у пациентов с ишемией миокарда и ХСН эффективно улучшает качество жизни, сократимость миокарда и уменьшает частоту ангинозных приступов, хотя доказательная база по влиянию на долгосрочный прогноз у больных недостаточна [23, 24]. Цитопротекция может быть рекомендована в качестве дополнительной курсовой терапии пациентам с ИБС и ХСН моложе 70 лет для улучшения клинической картины заболеваний [25].

В настоящее время широко используется генерический препарат триметазидин МВ (тримектал МВ, Вертекс), обладающий биоэквивалентностью по отношению к оригинальному препарату, доказанной эффективностью, безопасностью, оптимальным соотношением стоимости и эффективности [26].

Клиническая фармакокинетика и эффективность препарата триметазидин МВ

Препарат принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза составляет 35 мг два раза в сутки утром и вечером во время еды. Продолжительность курса терапии определяется индивидуально. После приема внутрь препарат быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 90%, время достижения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови — три часа, связывание с белками плазмы — 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Период полувыведения составляет семь часов. Выводится из организма почками (около 60% в неизменном виде).

Мы наблюдали 74 больных в возрасте от 54 до 75 лет с клиническими признаками стенокардии II ФК по Канадской классификации. При проведении исследования пациенты были разделены на две сопоставимые группы: в контрольной — 34 больных на фоне стандартной терапии (статины, антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента АПФ); в основной группе — 40

больных, которым был добавлен триметазидин МВ в дозе 35 мг два раза в день.

Положительная динамика клинического состояния пациентов и тяжести ХСН наблюдалась в обеих группах. По всем параметрам различия между группами через три месяца от начала терапии достигли статистической значимости. Так, в основной группе на фоне приема триметазида МВ через три месяца терапии произошло достоверное уменьшение ФК ХСН ($p < 0,05$): у 11 (27,5%) сохранялся исходный ФК ХСН, у 7 (17,5%) ФК уменьшился с первого до нулевого, у 17 (42,5%) — со второго до первого, а у 5 (12,5%) — с третьего до второго.

В контрольной группе динамики ФК ХСН не было отмечено у 17 (50%) пациентов, уменьшение ФК ХСН с третьего до второго достигнуто у 5 (14%). У 12 (35%) пациентов произошло уменьшение со второго до первого ФК. Таким образом, у пациентов, принимавших триметазидин МВ в составе комбинированной терапии, выявлено более значительное снижение ФК ХСН и повышение толерантности к физической нагрузке, чем в контрольной группе. Толерантность к физической нагрузке определялась при велоэргометрической пробе. Основными клиническими эффектами триметазида МВ, свидетельствующими об улучшении показателей гемодинамики, были достоверное по сравнению с исходным уменьшение частоты приступов стенокардии, количества употребляемых таблеток нитроглицерина.

При анализе полученных данных отмечено, что у больных, получавших триметазидин МВ, получено достоверное уменьшение количества ангинозных приступов в неделю с $4,36 \pm 0,50$ до $2,1 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), количества используемых ингаляций нитроглицерина в неделю с $4,22 \pm 1,03$ до $1,83 \pm 0,95$ ($p < 0,05$). Отчетливый клинический эффект был отмечен у 76% больных этой группы.

Результаты терапии Тримекталом МВ

В большинстве случаев больные отмечали улучшение самочувствия в конце второй недели лечения, что проявлялось уменьшением частоты ангинозных болей, повышением толерантности



Рисунок А.

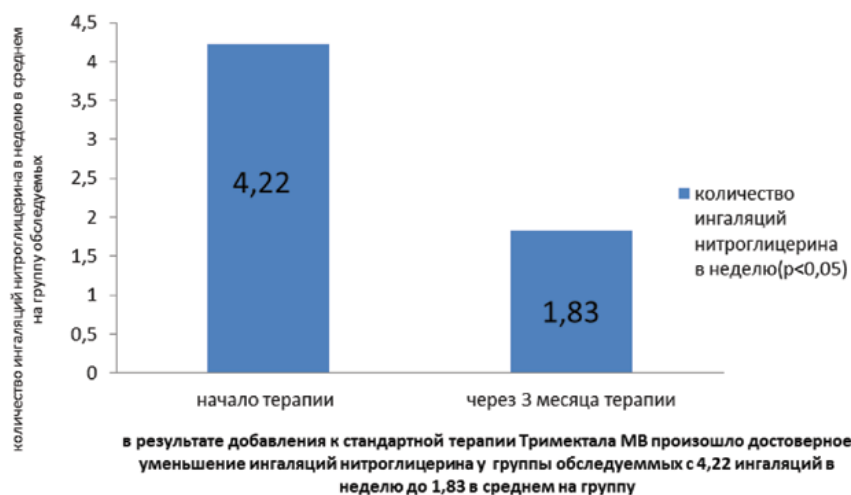


Рисунок В.

к физическим нагрузкам, уменьшением слабости. Достигнутый антиангинальный эффект сохранялся на протяжении всего курса лечения. Случаев развития толерантности к препарату отмечено не было. Переносимость препарата хорошая. Динамические наблюдения с применением эхокардиографии в группе больных, принимавших тримектал МВ, показали достоверное увеличение ударного индекса с $42,21 \pm 12,32$ до $43,64 \pm 1,96$ ($p < 0,05$), фракции выброса с $52,26 \pm 2,18$ до $56,12 \pm 1,99\%$ ($p < 0,05$), сердечного индекса с $2,94 \pm 0,10$ до $3,13 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) и уменьшение индекса конечного систолического объема с $26,75 \pm 3,36$ до $24,8 \pm 2,8$ мм ($p < 0,05$). При эхокардиографии выявили следующие основные положительные эффекты триметазида МВ: достоверно уменьшился индекс

конечного систолического объема левого желудочка; статистически значительно увеличились ударный и сердечный индексы, фракция выброса.

Противопоказания к назначению триметазида: почечная недостаточность (клиренс креатинина меньше 15 мл/мин.); выраженные нарушения функции печени; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты триметазида. Со стороны пищеварительной системы: редко гастралгия, тошнота, рвота; также возможны аллергические реакции (прежде всего кожный зуд); редко головная боль, ощущение сильного сердцебиения.

Прием препарата возможен пожизненно, так как нет накопительного эффекта.

Заключение

Таким образом, необходимо и оправданно более широкое использование миокардиального цитопротектора триметазидина МВ (тримектала МВ, качественного отечественного генерического препарата триметазидина МВ) в кардиологической и терапевтической практике, что определяется его высокой эффективностью как препарата, оказывающего выраженный кардиоцитопротективный эффект, и фармакоэкономической составляющей (оптимальное соотношение стоимости и эффективности).

Список литературы

1. Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.: Воронеж: «Истоки» 2004, 590 с.
2. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. Consilium Medicum 2004; Т. 6, № 5.
3. Guarini G. Metabolic cardiac protection. Heart Metab. 2012; 54: 25–28.
4. Котов А.С., Силина Е.В., Елисеев Ю.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях. М.: 2013.
5. Воробьева О.В. Возможности антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга и профилактике острых дисгемий. Трудный пациент 2014; 11. С. 32–36.
6. Kawano H., Motoyama T., Hirai N. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine: administration: possible role of oxidative stress. Atherosclerosis 2002; 161 (2): 375–380.
7. Беловол А.Н., Князькова И.И. Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста. Лики Украины 2012; 5: 51–55.
8. Chaitman B. R. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: review of evidence from clinical trials. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2004; 9: S47–S64.
9. Schofield R. S., Hill J. A. Role of metabolic active drugs in the management of ischemic heart disease. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2001; 1: 23–25.
10. Косарев В.В., Бабанов С.А. Миокардиальные цитопротекторы: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца. Consilium medicum 2013; 15 (10): 34–39.
11. Marzilli M. Cardioprotective effect of trimetazidine: a review. Curr. Med Res. Opin. 2003; 19: 661–672.
12. Напалков Д.А., Жиленко А.В. Цитопroteкция в кардиологии: миф или реальность? Фарматека 2013; 6: 111–115.
13. Di Napoli P. Anti-ischemic cardioprotection with trimetazidine. Heart Metab. 2008; 41: 25–9.
14. Morrow D. A., Scirica B. M., Karwatowska-Prokopczuk E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. J.A.M.A. 2007; 297: 1775–1783.
15. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д., Спорова О.Е., Фабрицкая С.В. Применение препарата Кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом // Росс. кард. журнал 2010; 4: 35–39.
16. Калвиньш И.Я. Милдронат. Механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс 2002; 39 с.
17. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вopr. биол. мед. и фармац. химии 2002; 1: 7–12.
18. Реамберин: реальность и перспективы: Сборник науч. статей. СПб.: 2002.
19. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., Румянцев С.А. Оценка эффективности цитофлавина при остром ишемическом инсульте (результаты многоцентрового открытого рандомизированного контрольного сравнительного исследования). Журнал неврол. и психиатр. 2010; 12: 29–37.
20. Суслина З.А., Романцов М.Г., Коваленко А.А. Терапевтическая эффективность инфузионного раствора цитофлавина в клинической практике. Клин. мед. 2010; 4: 61–68.
21. Школьников М.А., Кравцова Л.А. Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q10 в кардиологической практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008. — № 1. — С. 51–55.
22. Гуревич К.Г. Применение триметазидина в современной клинической практике. Фарматека 2006; 5: 62–65.
23. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97: 278–86.
24. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: 913–22.
25. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 19 (4): CD003614.
26. Тюрина Т.В., Гришкин Ю.Н., Новикова Т.Н., Ключева Е.Г. Эффективность коррекции Тримекталом множественных ишемических синдромов, связанных с атеросклерозом. Результаты многоцентрового исследования ТРИМИ. РМЖ 2007; 9: 718. Поступила 06.12.15.



Х юбилейная международная конференция ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017

15-16 ИЮНЯ 2017
МОСКВА



Уважаемые друзья, коллеги!

Приглашаем вас на X Юбилейную международную конференцию «Профилактическая кардиология 2017», которая пройдет 15–16 июня в Москве.

Время проведения: 15–16 июня 2017 г. Место проведения: Москва, ВДНХ, павильон № 75 (современные конференц-залы, 5–7 минут от метро ВДНХ).

Полная программа конференции и подробности — на сайте Национального общества профилактической кардиологии: www.cardioprevent.ru.

Зарегистрируйтесь заранее на сайте, чтобы получить именной бейдж и материалы конференции.

В конференции примут участие мировые лидеры по профилактике и лечению сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний из 10 стран, в том числе всемирно известный кардиолог профессор Salim Yusuf, президент Всемирной федерации сердца профессор David Wood, президент Европейского общества профилактической кардиологии профессор Deiderick Grobbee, президент Общества кардиологов Португалии Miguel Mendes, директор отделения профилактической кардиологии клиники Мэйо (№ 1 в США) профессор Francisco Lopez и другие.

На конференции выступят ведущие отечественные специалисты — президент Российского общества кардиологов академик РАН Е.В. Шляхто, президент Российского медицинского общества терапевтов академик РАН А.И. Мартынов, шесть главных специалистов Минздрава России, 11 главных специалистов Департамента здравоохранения города Москвы и другие.



ТРИМЕКТАЛ® МВ

триметазидин

таблетки **35** мг № **60**, № **120**



Терапия триметазидином:

- ✓ Сокращает количество приступов стенокардии*
- ✓ Снижает количество таблеток принимаемого нитроглицерина*
- ✓ Улучшает переносимость физических нагрузок**

Сердце не устанет



Реклама.

* Исследование TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy).

Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (TACT) // Сердце. 2002; 1: 204–206.

** Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Int J Cardiol. 2014 Dec 20; 177(3):780-5. Сравнительная эффективность альтернативной терапии триметазидинов у пациентов со стабильной стенокардией: мета-анализ. Международный журнал «Кардиология», 2014 г., стр. 177. Int J Cardiol. 2014 Dec 20; 177(3):780-5.



ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ



М. А. Гуревич

Особенности первичной микроваскулярной стенокардии

Л. В. Архипова, м.н.с.

М. А. Гуревич, проф.

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей первого терапевтического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Features of primary microvascular angina

L. V. Arkhipova, M. A. Gurevich

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре на основании современных данных литературы и собственных клинических наблюдений представлена патогенетическая сущность данной формы ИБС; изложены методы клинко-инструментальной диагностики кардиального синдрома Х, ее трудности. Даны возможные в настоящее время методы терапии, изменившаяся прогностическая оценка кардиального синдрома Х.

Ключевые слова: микроваскулярная стенокардия, кардиальный синдром Х, болевой синдром, диагностика.

Summary

In the review, which is based on the modern literature data and available clinical observations, the pathogenetic essentials of the nature of the coronary arteries disease forms are presented, the methods of clinical-instrumental diagnostic of cardiac syndrome Y and its difficulties are shown. In the present time there are possible methods of therapy that have changed the predictive clinical results of cardiac syndrome Y.

Key words: microvascular angina, cardiac syndrome Y, pain syndrome, diagnostics.

Микрососудистое поражение коронарных артерий, вероятнее всего, включает гетерогенную группу заболеваний, у которых основной патологический процесс протекает на уровне интрамуральных коронарных артерий [1, 2]. Это группа пациентов с болями в грудной клетке, признаками ишемии при стресс-тестах и неизменными магистральными коронарными артериями. Способы диагностики этого патологического состояния недостаточно разработаны.

Нарушение резерва коронарного кровотока у пациентов с кардиальным синдромом Х (КСХ) получило название первичной микрососудистой стенокардии [3]. Средний возраст пациентов, согласно данным литературы, составляет 49 ± 9 лет [4, 5, 6–10]. По результатам многочисленных исследований, первичная микрососудистая стенокардия (кардиальный синдром Х) встречается как у мужчин, так и у женщин, однако женщины болеют в пять раз чаще [2, 5, 6, 11, 12–15].

Существуют несколько патогенетических механизмов микрососудистой стенокардии. Развитие ишемии миокарда обусловлено снижением коронарного вазодилатационного резерва вследствие патологических сдвигов, развивающихся на уровне преартериоларных артерий [19, 25, 39, 40]. Дистальное участка сужения преартериол может развиваться ишемия миокарда в покое и во время физической нагрузки. Компенсаторно наблюдается повышение продукции аденозина в ишемизированных участках, в определенной мере это приводит к дилатации артериол, которая в силу неравномерной выраженности способствует внутримиокардиальному перераспределению кровотока и развитию синдрома «обкрадывания»

определенных участков миокарда. Рост концентрации аденозина (медиатора боли) в миокарде способствует появлению болевого синдрома в области сердца. Дисфункция эндотелия (ДЭ) [41, 42], являющаяся ранним звеном развития атеросклероза, вызывает повышение продукции эндотелием вазоконстрикторных веществ, в частности, эндотелина-1, тромбоксана А₂, в результате чего снижается синтез оксида азота и простациклина, оказывающих вазодилатирующие эффекты [40, 42, 43, 44].

Ишемия миокарда возникает вследствие нарушения деятельности вегетативной нервной системы, в частности, симпатико-адреналового отдела на уровне как рецепторов, так и центральных анализаторов [42, 45, 46]. Отмечается снижение порога болевой чувствительности при этом заболевании.

Прогноз при КСХ, как показали ряд исследований, не столь негативен [5, 6, 12, 22]. Мнение о прогнозе довольно противоречиво в связи неоднородностью обследованных больных. Качество жизни у этих пациентов низкое из-за постоянного болевого синдрома и неэффективности лечения [2, 11, 23–29]. Они в четыре раза чаще больных с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий госпитализируются [13], нередко им повторно выполняется КАГ [15, 30]. Исследования показали, что выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов с КСХ сопряжена с неблагоприятным течением заболевания [14, 15, 30, 31].

Задачей диагностического поиска является разделение кардиальных и экстракардиальных причин болей. Диагноз кардиального синдрома Х (КСХ) ставится методом исключения, диагностика микрососудистой дисфункции включает:

1. депрессию сегмента ST на ЭКГ при болях, проведении нагрузочных тестов;
2. преходящие дефекты перфузии, по данным нагрузочной сцинтиграфии миокарда;
3. снижение резерва коронарного кровотока, по данным ПЭТ, МРТ-исследования сердца, доплер-Эхо-КГ;
4. нарушения метаболизма миокарда, подтвержденные различными методами (ПЭТ, инвазивные, МР-спектроскопия);
5. ангиографически неизмененные эпикардальные коронарные артерии (при коронарографии часто отмечаются замедление заполнения коронарной артерии контрастированной кровью и длительное ее вымывание, хотя чувствительность и специфичность ангиографического определения замедления кровотока неизвестны), отсутствие клинических или ангиографических доказательств наличия спазма коронарных артерий;
6. отсутствие системной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка и без нее, а также нарушений систолической функции левого желудочка в покое.

Необходимо подчеркнуть, что упомянутые способы диагностики миокардиальной дисфункции в настоящее время имеют недостаточно высокий уровень доказательности (ПВ), так как больших проспективных исследований по этой теме не проводилось [32].

Немаловажным является исследование болевой чувствительности методом оценки ноцицептивного флексорного рефлекса, показавшего высокую диагностическую значимость при обследовании пациентов с КСХ [33]. В связи с высокой распространенностью тревожных нарушений данным больным показано психологическое обследование [26, 34].

Важно различать первичное или микрососудистое поражение коронарных артерий и вторичное замедление кровотока как следствие заболевания, вызывающего повышение сопротивления кровотоку в кровеносных сосудах и обусловленного эктазией, спазмом, стенозом, воздушной эмболией коронарной артерии, миокардиальной дисфункцией [16,17], стенозом, связанным с остаточными явлениями инфаркта [18] или гипертрофией левого желудочка, приводящего к микрососудистой дисфункции [18].

Существующие рекомендации, в том числе и ЕОК (2013), в основном носят эмпирический характер [32].

В целом эффективность лечебных мероприятий у больных этой категории составляет, по данным различных авторов, лишь 30–50% [27, 39, 41].

Было показано, что современные методы терапии, включая ингибиторы АПФ, сартаны, статины, бигуаниды, ингибиторы ксантиноксидазы, могут улучшить эндотелиальную дисфункцию и уменьшить выраженность клинических проявлений коронарного синдрома Х [20].

Препараты, вызывающие селективную блокаду рецепторов к ангиотензину II, являются патогенетически обоснованными в лечении микрососудистой стенокардии [46].

При изучении эффективности терапии статинами было отмечено, что, помимо гиполипидемических эффектов и повышения толерантности к ФН, у пациентов с КСХ

улучшалась функция эндотелия, что подтверждалось пробой с реактивной гиперемией плечевой артерии и снижением уровня эндотелина-1 [35]. Статины обладают противовоспалительными эффектами, уменьшают эндотелиальную дисфункцию (за счет улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации), а также активность прооксидантных систем.

По данным недавно выполненного двойного слепого исследования (18 больных с КСХ), показано, что терапия омега-3 жирными кислотами улучшает функцию эндотелия, клиническую картину и показатели окислительного стресса по сравнению с плацебо [38]. Данные исследований показывают сокращение комбинированного показателя, включающего общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, частоту внезапной смерти. Особенно, по нашим данным, терапия омега-3 жирными кислотами способствует определенному сокращению проявлений ХСН, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Подтверждено несомненное антиаритмическое действие омега-3 жирными кислотами. Причины столь высокой эффективности хорошо известны и уже не раз обсуждались кардиологами: в основе лечебного эффекта лежит противодействие со стороны омега-3 ПНЖК процессам альтерации эндотелия сосудов. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование The Lyon Diet Heart Study, включавшее 4233 обследованных, было прекращено в связи с очевидным эффектом: у лиц, которые получали диету, содержащую в рационе повышенное количество ПНЖК, частота внезапной коронарной смерти снизилась на 59% по сравнению с контрольной группой. Одним из авторитетных клинических исследований эффективности омега-3 с самой многочисленной выборкой пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (11 324 человека) является европейское рандомизированное плацебо-контролируемое исследование GISSI-Prevenzione trial, показавшее достоверное снижение смертности на 29,7% в группе пациентов, которые принимали омега-3 ПНЖК в комбинации с витамином Е.

У 70% больных с КСХ отсутствовала четкая положительная реакция на прием короткодействующих нитропрепаратов, что, вероятно, объясняется отсутствием влияния последних на микрососудистое русло [18]. В рекомендациях ЕКО 2013 года пролонгированные нитраты рассматриваются в качестве возможной базовой терапии [32]. Имеются противоречивые данные об эффективности β-адреноблокаторов (эффективность которых варьирует от 19 до 60%) и блокаторов кальциевых каналов. Антиангинальное действие нитратов существенно ниже, чем при классической ИБС; ряд авторов указывают об ухудшении толерантности к физической нагрузке на фоне применения нитратов [19].

Эффективность ингибиторов АПФ при данном состоянии обусловлена, прежде всего, увеличением коронарного резерва, увеличением выработки эндотелиального оксида азота, а также незначительным противовоспалительным действием. Эффективность терапии блокаторами рецепторов АП у пациентов с КСХ продолжает изучаться, в том числе нами.

Улучшение качества жизни, уменьшение числа приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, прирост коронарного резерва отмечены у на фоне терапии ранолазином [37].

Бигуаниды (в первую очередь метформин) улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, а ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол) обладают антиоксидантным эффектом, таким образом улучшая эндотелиальную дисфункцию. Ряд исследований свидетельствуют о том, что антидепрессант имипрамин улучшает течение кардиального синдрома Х (за счет своих анальгетических эффектов — висцеральной анальгезии) [21].

Другими перспективными методами лечения болевого синдрома при КСХ считается метод усиленной наружной контрпульсации, стимуляция спинного мозга слабыми электрическими импульсами с помощью имплантированного стимулятора.

Выбор лечения часто затруднен как для лечащих врачей, так и для пациентов. Успешность лечения обычно зависит от идентификации патологического механизма заболевания и определяется участием самого пациента. Часто необходим комплексный подход к лечению больных с кардиальным синдромом Х.

Список литературы

1. Arbogast R., Bourassa M. G. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 1973. Vol. 32, N3. P. 257–263.
2. Cannon R. O. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54, N10. P. 877–885.
3. Cannon R. O., Epstein S. E. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* 1988. Vol. 61, N15. P. 1338–1343.
4. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology and management. *Circulation.* 2010 Jun 1; 121 (21): 2317–25.
5. Suzuki H. Different definition of microvascular angina. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015 Dec; 45 (12): 1360–6.
6. Kothawade K., Bairey Merz C. N. Microvascular coronary dysfunction in women pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr. Probl. Cardiol.* 2011 Aug;36 (8): 291–318.
7. Vermeltfoort IA, Rajmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijsburg A, Teule GJ. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin. Res. Cardiol.* 2010 Aug;99 (8): 475–81.
8. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med.* 2012 Aug; 22 (6): 161–8.
9. Kuruvilla S, Kramer CM. Coronary microvascular dysfunction in women: an overview of diagnostic strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013 Nov;11 (11): 1515–25.
10. Banks K, Lo M, Khera A. Angina in women without obstructive coronary artery disease. *Curr. Cardiol. Rev.* 2010 Feb; 6 (1): 71–81.
11. Колесниченко М. Г., Болдуева С. А., Леонова И. А., Рыжкова Д. В., Кечерукова А. В., Теляков Д. В. и др. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома Х по данным трех стационаров Санкт-Петербурга. *Cardio Соматика.* 2012; 3: 5–11.
12. Suzuki H, Matsubara H, Koba S, Murakami M, Takeyama Y, Katagiri T. Clinical characteristics and follow-up in patients with microvascular angina. *Circ J.* 2002 Jul; 66 (7): 691–5.
13. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with 'normal' coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J.* 2008 Feb; 155 (2): 375–81.
14. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin.* 2014 Aug; 32 (3): 463–78.
15. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int J Cardiol.* 2010 Jul 9; 142 (2): 113–9.
16. Галин П. Ю., Губанова Т. Г., Еров Н. К. Кардиальный синдром Х как проявление некоронарогенной ишемии миокарда // *Фундаментальные исследования.* 2015. — № 1. С. 634–641.
17. Kelly R. F., Sompalli V., Sattar P., Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm // *Clin. Cardiol.* 2003. Vol. 26, N7. P. 319–322.
18. Beltrame J. F., Limaye S. B., Horowitz J. D. The coronary slow flow phenomenon — a new coronary microvascular disorder // *Cardiology.* 2002. Vol. 97, N4. P. 197–202.
19. Григорьянц Р. А., Лупанов В. П., Хадарцев А. А. Диагностика, лечение и прогноз больных ишемической болезнью сердца. — Тула. НИИ новых медицинских технологий. ТППО. 1996, т. 3, гл. 5, 31–38.
20. Chierchia S. L., Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl. G), 14–19.
21. Cox I., Hann C., Kaski J. C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1998; 19: 250–254.
22. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 15; 140 (2): 197–9.
23. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 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 Oct; 34 (38): 2949–3003.
24. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005 Jan 26; 293 (4): 477–84.
25. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation.* 2004 Feb 10; 109 (5): 568–72.
26. Тыренко В. В., Свистов А. С., Белевитин А. Б. Актуальные вопросы лечения кардиального синдрома Х. — СПб.: ВМЕА, 2003. — 47 с.
27. Алексеева О. П., Долбин И. В. Кардиальный синдром Х. Особенности патогенеза и лечения. — Нижний Новгород, 2007. — 109 с.
28. Лупанов В. П., Доценко Ю. В. Диагностика и лечение больных с кардиальным синдромом Х. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (14): 903–9.
29. Алексеева О. П., Долбин И. В. Кардиальный синдром Х: патогенез, диагностика, лечение // *Казанский медицинский журнал.* 2009; 90 (6): 769–75.
30. Radica F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 May;7 (5): 453–63.
31. Campisi R. Noninvasive assessment of coronary microvascular function in women at risk for ischemic heart disease. *Int J Clin Pract.* 2008 Feb; 62 (2):300–7.
32. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 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 Oct; 34 (38): 2949–3003.
33. Петрова В. Б., Болдуева С. А., Петрова А. Б., Захарова О. В., Ефимов Н. В., Александров Н. Ю. Оценка болевой чувствительности у больных с кардиальным синдромом Х методом определения ноцицептивного флексорного рефлекса. *Проблемы женского здоровья.* 2014; 9 (4): 24–30.
34. Rosen SD. From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain. *Can J Cardiol.* 2012 Mar-Apr; 28 (2 Suppl): S7–19.
35. Zhang X, Li Q, Zhao J, Li X, Yang H, Wu Z, Yang J. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis.* 2014 Jan;25 (1): 40–4.
36. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography.* 2015 Mar; 32 (3): 516–21.
37. Samim A, Nugent L, Mehta PK, Shufelt C, Bairey Merz CN. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010 Aug; 12 (4): 355–64.
38. Bozcali E, Babalik E, Himmethoglu S, Mihmanli I, Toprak S. ω -3 fatty acid treatment in cardiac syndrome X: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Coron Artery Dis.* 2013 Jun;24 (4):328–33.
39. Вермель А. Е. Кардиальный синдром Х // *Клин. мед.* — 2006. — № 6. — С. 5–9.
40. Костин В. И., Ефремов С. Д., Богданов О. Ю. и др. Особенности коронарной гемодинамики у больных с кардиологическим синдромом Х // *Кардиология.* — 2001. — № 10. — С. 10–13.
41. Kaski J. C., Pérez Fernández R. Angina microvascular y syndrome X // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2002. — Vol. 55. — P. 10–16.
42. Pasqui A. L., Puccetti L., Di Renzo M. et al. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2005. — Vol. 15 (1). — P. 5664.
43. Syme P. Are cardiac syndrome X, irritable bowel syndrome and reflex sympathetic dystrophy examples of lateral medullary ischaemic syndromes? // *Med. Hypotheses.* — 2005. — Vol. 65 (1). — P. 145148.
44. Lesniak W., Kolasinska-Kloch W. Do syndromes X, cardiac and metabolic, have any similar characteristics? // *Fol. Med. Cracov.* — 2003. — Vol. 44 (1–2). — P. 5969.
45. Saghar M., Assadi M. et al. Frequency and severity of myocardial perfusion abnormalities using Tc-99m MIBI SPECT in cardiac syndrome X // *BMC Nuclear Med.* — 2006. — Vol. 6. — P. 19.
46. Sattar N. Insulin resistance and the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular risk: where are we now? // *Minerva Endocrinol.* — 2005. — Vol. 30 (3). — P. 121–138.
47. Руда М. М., Парфёнова Е. В., Карпов Ю. А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективные терапевтические применения // *Кардиология.* — 2008. — № 1. — С. 66–74.





Доппельгерц® актив Омега-3

Чистые сосуды – здоровое сердце



**Сделано в
Германии**



18+ Реклама

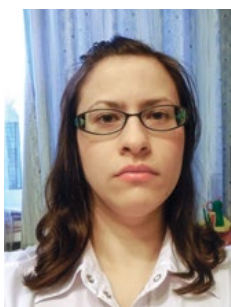
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Т. А. Лелявина



М. Ю. Ситникова



В. Л. Галенко



М. А. Борцова

Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью

Т. А. Лелявина, к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности

М. Ю. Ситникова, д.м.н., проф., рук. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности

В. Л. Галенко, аспирант научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности

П. С. Козлов, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики РЛК

М. А. Борцова, зав. кардиологическим отделением

ФБГУЗ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Prolonged aerobic trainings cause reverse myocardial remodeling in heart failure patients

T. A. Lelyavina, M. Yu. Sitnikova, V. L. Galenko, P. S. Kozlov, M. A. Bortsova

North-West Federal Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Описаны новые подходы к созданию индивидуализированного режима физических тренировок больных хронической сердечной недостаточностью. Показана эффективность длительных аэробных тренировок в отношении развития физиологического обратного ремоделирования миокарда левого желудочка, сократительной функции миокарда, толерантности к физической нагрузке у больных сердечной недостаточностью III ФК.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, длительные аэробные тренировки, физиологическое обратное ремоделирование миокарда.

Summary

This paper describes new approaches to creation of individualized exercise training in patients with chronic heart failure. It shows the effectiveness of prolonged aerobic training in relation to development of the reverse remodeling of the left ventricular myocardium, contractile function of myocardium tolerance to physical load in heart failure patients with III NYHA class.

Key words: heart failure, prolonged aerobic exercise, physiological reverse myocardial remodeling.

Современные стандарты лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основаны на комплексном подходе, включающем как медикаментозное, так и немедикаментозное их ведение [1–4]. Несмотря на определенные успехи в медикаментозном лечении ХСН, данная патология продолжает распространяться и прогрессировать. Поэтому в настоящее время особое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения, среди которых главную роль играет физическая реабилитация [1–7].

Физическая реабилитация — одно из наиболее перспективных направлений терапии больных СН, дополняющих комплексную медикаментозную терапию. Несмотря на ингибирующее действие β -АБ, иАПФ, АРА, нейрогуморальная активация у этих пациентов повышена вследствие постоянной стимуляции

со стороны периферических афферентных волокон, располагающихся в скелетной мускулатуре, то есть вследствие возрастания активности эргорефлекса (ЭР). Самый физиологичный способ снижения активности ЭР — физические тренировки. При регулярном выполнении физических нагрузок (ФН) метаболизм в мышечной ткани сдвигается в сторону аэробного окисления, при этом снижается продукция молочной кислоты — основного и самого сильного стимулятора ЭР. Индивидуализированный, максимально снижающий активность ЭР режим физической реабилитации мог бы, вероятно, восполнить существующий пробел в терапевтической тактике при СН. Именно эта гипотеза стала основой разработки нового подхода в подборе режима физической реабилитации, основанного на определении фаз физической нагрузки [5].

Таблица 1
Характеристика исследованных больных

Признак	Группа больных	Основная группа, n = 32	Контрольная группа, n = 35	p
Демографические характеристики				
Возраст, лет, $M \pm m$		$52,4 \pm 2,7$	$50,8 \pm 2,1$	$> 0,05$
Мужчины, n (%)		23 (70%)	25 (71%)	$> 0,05$
ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$		$26,3 \pm 0,7$	$27,0 \pm 1,4$	$> 0,05$
Причина развития ХСН				
ИБС, n (%)		19 (59%)	21 (60%)	$> 0,05$
ДКМП, n (%)		13 (41%)	14 (40%)	$> 0,05$
Состояние сократительной функции миокарда				
ФВЛЖ, %		$37,0 \pm 3,7$	$36,0 \pm 5,3$	$> 0,05$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Цель исследования

Изучить эффективность длительных аэробных тренировок на физическую работоспособность, процессы инверсии ремоделирования миокарда у больных ХСН III функционального класса.

Материалы и методы

Для сопоставления эффективности нового и стандартного подходов в расчете аэробных тренировок в отношении процессов обратного ремоделирования миокарда, толерантности к физическим нагрузкам выполнено ретроспективное исследование, включившее 77 больных со стабильной ХСН III ФК (из них 29 женщин), средний возраст которых составил $53,2 \pm 0,9$ года, ИМТ — $26,4 \pm 0,5$ кг / (рост, м)², ФВЛЖ — $34 \pm 5,5$ %. Причиной развития ХСН являлись дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (табл. 1).

Критериями включения явились наличие ХСН III ФК, добровольное согласие пациентов на исследование, стабильность клинического состояния в течение как минимум двух недель, способность выполнить кардиореспираторный тест (КРТ), наблюдение кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности. Критерии исключения: инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних трех месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних шести месяцев; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения; отсутствие противопоказания

к выполнению КРТ; наличие синдрома волнообразного дыхания. Все больные получали базовую терапию ХСН в индивидуально подобранных оптимальных дозах.

Клинико-инструментальные данные исследованных пациентов представлены в табл. 1.

Ход исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все участники исследования подписали информированное согласие, форма которого была одобрена этическим комитетом Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.

Исходно оценивали клинический статус, данные эхокардиографии, показатели вентиляции, газообмена при физической нагрузке. За пять дней до основного исследования больные для ознакомления с процедурой выполнили предварительный КРТ, затем диагностический субмаксимальный КРТ. Впоследствии все пациенты наблюдались в диспансерной группе научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.

32 больным основной группы (ОГ) программа тренировок была рассчитана на основании определения лактатного порога (ЛП); 35 пациентам контрольной группы (КГ)

на основании значений $VO_{2\text{ peak}}$. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, средним значениям ФВЛЖ и ИМТ, исходным показателям биологических резервов адаптации.

Нагрузочный тест

КРТ выполняли на беговой дорожке модели GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры Oxycon Pro (Jeger, Германия). Нагрузочные протоколы были персонифицированы так, чтобы каждый участник исследования достиг субмаксимального усилия за 8–10 минут, исследуемые были инструктированы на выполнение максимально возможной нагрузки. КРТ прекращали при появлении у исследуемого одышки либо усталости, либо болей в ногах (все на уровне 8 из 10 баллов по шкале Борга), либо при повышении систолического артериального давления (АД) более 210 мм рт. ст., либо при его снижении на 25 % от исходного, развитии резкой слабости, головокружения или по просьбе исследуемого, а также при появлении на ЭКГ устойчивых ишемических изменений, частой групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости.

В течение теста непрерывно регистрировали 12-канальную ЭКГ, АД измеряли каждые две минуты. В режиме анализа дыхательного цикла breath by breath с автоматическим усреднением данных за 10 с регистрировали и ком-

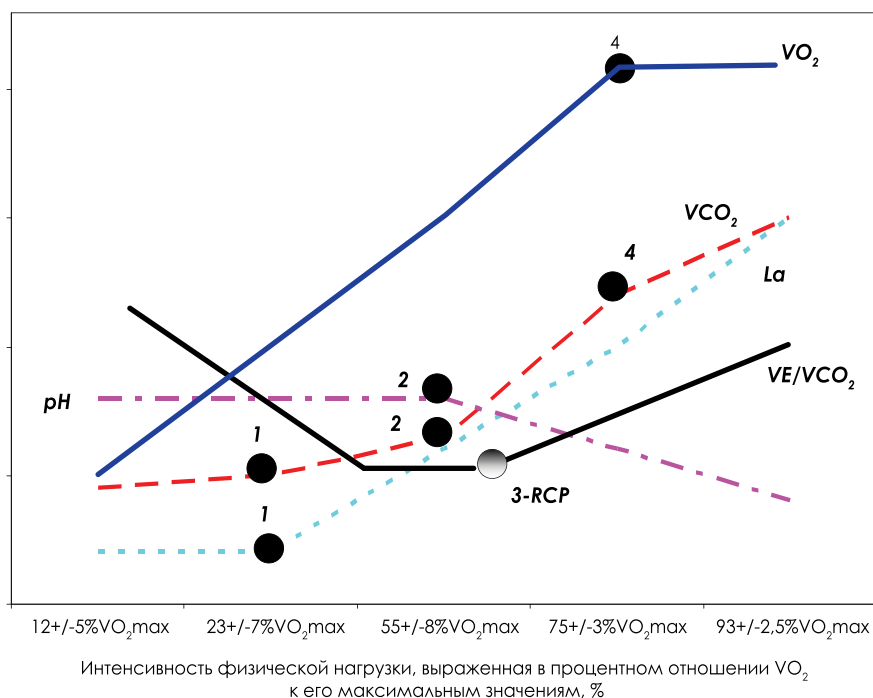


Рисунок 1. Типичная динамика содержания лактата и pH венозной крови, а также показателей объема поглощаемого кислорода (VO_2), количества выделенной углекислоты (VCO_2), вентиляторного эквивалента по CO_2 (VE/VCO_2), точки вентиляторной компенсации (RCP) у спортсменов и здоровых нетренированных лиц при непрерывно возрастающей ФН [5].

плексно оценивали объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), отношение мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу (V_E/VCO_2), $PETCO_2$, объем поглощенного кислорода (VO_2). Критерием максимального усилия являлось достижение плато VO_2 (отсутствие прироста объема поглощаемого кислорода на фоне увеличения мощности выполняемой нагрузки), дыхательного газообменного отношения (RER), равного 1,2, и максимальной предсказуемой для индивида ЧСС [8].

Уровень лактата, pH и HCO_3^- венозной крови определяли на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, США) с помощью наборов картриджей CG4. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при ФН определяли по изменению уровня лактата, pH и HCO_3^- в венозной крови и изменению газообмена. Решение о заборе образцов крови именно из вены было принято на основании результатов недавних исследований, свидетельствующих о высокой идентичности содержания лактата и гидрокарбоната в артериальной и венозной крови [9, 10]. Забор крови из кубитального катетера осуществлялся один раз

в покое и каждую минуту во время выполнения ФН. Для оценки газообмена использовали следующие показатели: динамика потребления O_2 (VO_2) и выделения CO_2 (VCO_2) и их соотношение ($RER = VCO_2/VO_2$), объем минутной вентиляции (VE), вентиляторный эквивалент по CO_2 (VE/VCO_2), отражающий объем минутной вентиляции, необходимый для выделения 1 л CO_2 . Лактатный порог определяли в момент начала увеличения содержания лактата в крови, pH-порог в момент начала снижения pH крови. Точку респираторной компенсации определяли по динамике вентиляторного эквивалента по CO_2 в момент ее резкого увеличения.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 6.0 для Windows. Рассчитывали: средние значения, ошибку среднего ($M \pm m$). Сравнение средних показателей проводили с помощью непараметрических методов статистики с использованием критерия Манн-Уитни. Использовался х-критерий и критерий Фишера для выявления достоверности по таблицам сопряженности. Критерием достоверности служило значение $p < 0,05$.

Эхокардиография

Исследование структурно-функциональных показателей сердца и гемодинамики проводилось на эхокардиографе Philips iE-33 (Германия) с применением одно- и двумерного режимов сканирования, с помощью которых определяли поперечный размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР, КСР), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (в см). Эти величины являлись исходными для расчетов показателей: конечно-диастолического и систолического объемов (КДО, КСО), фракции выброса (ФВ).

Ход тренировок

Пациенты ОГ ежедневно в течение 60–90 минут занимались ходьбой с интенсивностью, наблюдавшейся на уровне ЛП, интенсивность занятий ежемесячно увеличивалась. Некоторые больные добровольно (по самочувствию) увеличивали продолжительность ежедневных тренировок до двух часов. Больные КГ согласно существующим рекомендациям [6] выполняли тренировочную ходьбу на уровне 50% $VO_{2\text{ peak}}$ по 40–45 минут три раза в неделю. Продолжительность периода тренировок составила 9–15 месяцев, после чего проводилось повторное исследование Эхо-КГ и КРТ по первоначальному протоколу.

Результаты и обсуждение

Через 9–15 месяцев длительных аэробных тренировок выраженность ХСН уменьшилась до II ФК у 80% пациентов ОГ, а среди пациентов КГ у 37%.

Основные показатели этапов включения компенсаторных механизмов при ФН (VO_2 ЛП, VO_2 pH-П и $VO_{2\text{ peak}}$) в ОГ повысились в большей степени, чем в КГ ($10,1 \pm 0,6$, $12,8 \pm 0,5$, $16,7 \pm 1,1$ мл/мин./кг и $9,3 \pm 1,0$, $12,1 \pm 1,1$, $14,6 \pm 1,2$ мл/мин./кг соответственно; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,01$) (рис. 2).

У девяти больных основной группы после 9–15 месяцев аэробных тренировок прирост VO_2 был настолько значительным, что достиг 85–101% от максимальных должных величин, что является нормой.

Таблица 2
Показатели ЭхоКГ у больных ХСН III ФК до и после тренировок

Признак	Группа	Основная			Контрольная		
		Исходно	После ИФР	p	Исходно	После ИФР	p
ЛП, см		5,5 ± 0,1	5,1 ± 0,6	< 0,001	5,4 ± 0,3	5,4 ± 0,3	> 0,05
КДРЛЖ, см		6,4 ± 0,4	5,9 ± 0,2	< 0,001	6,3 ± 0,5	6,3 ± 0,2	> 0,05
КСРЛЖ, см		5,9 ± 0,3	5,3 ± 0,3	< 0,005	5,9 ± 0,5	5,8 ± 0,3	> 0,05
ФВЛЖ, %		33,0 ± 3,7	46,0 ± 5,5	< 0,001	36,0 ± 5,3	40,2 ± 4,7	> 0,05

Примечание: ЛП — левое предсердие, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, p — достоверность различий показателей Эхо-КГ у больных основной и контрольной групп ХСН до и после 9–15 месяцев аэробных тренировок.

При анализе морфофункциональных показателей миокарда у больных ХСН также была зарегистрирована положительная динамика. К моменту завершения исследования у 95 % тренирующихся больных ХСН III ФК улучшились показатели сократительной функции ЛЖ (табл. 2), и в среднем у больных основной группы выявлено достоверное уменьшение конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка, размеров левого предсердия, достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка.

В настоящем исследовании изменения показателей сократительной функции ЛЖ были взаимосвязаны с исходным значением КДО (конечно-диастолический объем ЛЖ) ($r = -0,7$; $p = 0,01$) и возрастом больных ($r = -0,6$; $p = 0,02$). Таким образом, улучшение систолической функции ЛЖ на фоне ИФР, основанной на оценке лактатного порога, в большей степени происходило при исходно меньших значениях КДО и у более молодых пациентов.

Более точные выводы о причинах улучшения сократительной функции миокарда левого желудочка можно будет сделать после увеличения количества наблюдений.

Заключение

Таким образом, длительные аэробные тренировки у больных стабильной ХСН III ФК, рассчитанные на основании определения физиологических фаз адаптации к нагрузке, повышают ТФН, уменьшают выраженность СН, способствуют физиологическому обратному ремоделированию миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки, рассчитанные стандартно на основании значений VO_{2peak} .

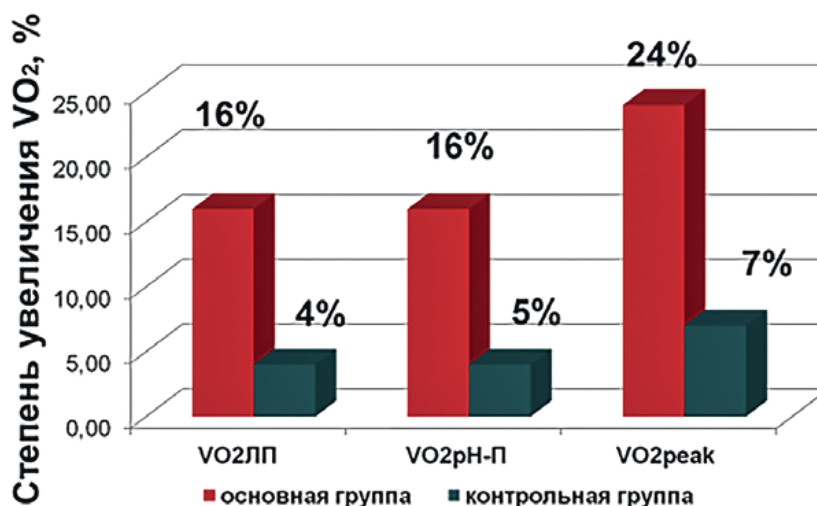


Рисунок 2. Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне ИФР — программы физической реабилитации, рассчитанной индивидуализированно. VO_2 — объем поглощенного кислорода в мл/мин./кг. Различия между показателями основной и контрольной групп достоверны.

Список литературы

1. Ambrosy A., Fonarow G., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (12): 1123–1133.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на конгрессе ОССН 07 декабря 2012 года и на конгрессе РКО 25 сентября 2013 года // Журнал Сердечная недостаточность. Том 14, № 7 (81), 2013.
3. Massimo F. Piepoli, Viviane Conraads, Ugo Corra. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association *European Journal of Heart Failure* (2011) 13, 347–357.
4. Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю. Патент на изобретение № 2574901 «Индивидуализированный способ определения биологических резервов адаптации организма к физической нагрузке» от 15.01.2016.
5. Lelyavina Tatiana, Sitnikova Maria, Beresina Aelita, Kozlenok Andrey, Shlyakhto Eugeny. New Approaches to Marking Stages of Incremental Physical Work by Example of Cardiopulmonary Exercise Testing. // *Journal of US-China Medical Science*, Jan.-Mar. 2014, Volume 11, No. 1 (Serial No. 93), pp. 9–13.
6. Tatiana A. Lelyavina, Maria Yu. Sitnikova and Eugeny V. Shlyakhto. Diagnostic and Prognostic Value of Lactate Threshold and pH-Threshold Determination During Cardiopulmonary Testing in Patients with Chronic Heart Failure // *British Journal of Medicine and Medical Research* — 2014 — Volume 5, Issue 3 — pp. 289–296.
7. American Thoracic Society / American College of Chest Physicians ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2003. — Vol 167: 211–277.
8. Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu. New physical rehabilitation program in heart failure patients // Germany. — Scholars' Press (2015–02–20) — ISBN-13: 978–3–639–51373–8. — 80.
9. Perrey S., Burnley M., Millet G. P., Borrani F., Jones A. M., Poole D. C., Copp S. W., Hira D. M., Gimenez P., Busso T. Comments on point: counterpoint: the kinetics of oxygen uptake during muscular exercise do/do not manifest time-delayed phase. *Modeling concerns. J Appl Physiol.* 107 (5): 1669–1670. 2009.
10. Ramsbottom R., Kinch R. F., Morris M. G., Dennis A. M. Practical application of fundamental concepts in exercise physiology. *Advan Physiol Educ.* 31 (4): 347–351. 2007.





М. А. Карпенко



Т. В. Вавилова



В. В. Дорофейков

Факторы роста в прогнозе неблагоприятных исходов в первый год после чрескожных вмешательств на коронарных артериях

Е. Ю. Васильева, зав. центральной клинко-диагностической лабораторией, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики¹

М. А. Карпенко, д.м.н., проф., зам. директора по научно-лечебной работе¹

Е. Е. Казакова, врач клинической лабораторной диагностики¹

Е. А. Стаброва, врач клинической лабораторной диагностики¹

Т. В. Вавилова, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики¹

В. В. Дорофейков, д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», г. Санкт-Петербург

Growth factors in prediction of adverse outcomes in first year after percutaneous interventions on coronary arteries

E. Y. Vasilyeva, M. A. Karpenko, E. A. Stabrova, E. E. Kazakova, V. V. Dorofeykov, T. V. Vavilova

Federal North-West Medical Research Center n.a. V. A. Almazov, National State University of Physical Culture, Sports and Health n.a. P. F. Lesgaft; Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены данные годичного наблюдения за 71 пациентом, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (58 больных с неосложненным послеоперационным течением и 13 с рестенозами или клинически значимыми коронарными стенозами другой локализации). Были исследованы три фактора роста (FGF- β 1 — fibroblast growth factor β 1; VEGF — vascular endothelial growth factor; TGF — transforming growth factor) до операции, и проанализирована их концентрация через 3, 6 и 12 месяцев после ЧКВ. Выявлена закономерная динамика с тенденцией к усугублению имеющихся до операции нарушений, особенно в группе с неблагоприятным течением и восстановлением исходного уровня к 12 месяцам после вмешательства.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий, фактор роста фибробластов β 1, васкулоэндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста.

Summary

The observation of 71 patients during 1 year after percutaneous coronary interventions (PCI) (58 patients without complications and 13 ones with restenosis or clinical significant stenosis in a new site) is presented in the article. Three growth factors (FGF- β 1 — fibroblast growth factor β 1; VEGF — vascular endothelial growth factor; TGF — transforming growth factor) were investigated before operation, 3, 6 and 12 months after PCI. Decrease level of FGF- β 1, TGF and increase concentration of VEGF is common in patients with CAD. The concentration of growth factors has a regular changes during 1 year after PCI with worsening abnormalities, more pronounced in patients with complications.

Key words: coronary stent introduction, fibroblast growth factor β 1, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor, restenosis.

Введение

Проблема лечения ишемической болезни сердца (ИБС) остается одной из приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2015 году коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России составил 653,7 (число умерших на 100 тысяч человек). Ведущее место

(58% от общего количества) занимает смертность от осложнений ишемической болезни сердца [1].

Широкое распространение эндоваскулярных вмешательств во многом изменило тактику лечения ИБС, однако число больных с осложнениями ИБС продолжает неуклонно расти, у таких больных часто выявляют многососудистое атероскле-

ротическое поражение коронарного русла и рестенозы в зоне реваскуляризации [17].

Поиск лабораторных маркеров, позволяющих до процедур реваскуляризации стратифицировать пациентов в зависимости от риска развития послеоперационных неблагоприятных коронарных событий, рестенозов и прогрессирования коронарного ате-

росклероза, представляется особенно актуальным [3]. По данным разных исследователей, существенная роль в этих процессах принадлежит эндотелиальной дисфункции и дестабилизации атеросклеротической бляшки, тесно связанных с ростовыми факторами [4]. Факторы роста — высокоспецифические белки, присутствующие в крови в очень малых концентрациях и активно участвующие в ангиогенезе, а также выполняющие регуляторную и координационную функции между клетками [4] за счет индуцирования эндотелиальных клеток к пролиферации и миграции [5, 6].

Целью настоящего исследования является анализ динамики ростовых факторов для прогнозирования риска развития неблагоприятных коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца в течение года после стентирования коронарных артерий.

Материалы и методы исследования

Данная работа проведена как проспективное наблюдательное аналитическое исследование по типу «случай — контроль», в основную группу которого был включен 71 пациент со стабильной формой ишемической болезни сердца, 15 женщин и 56 мужчин в возрасте $58,5 \pm 13,3$ года (от 41 до 75 лет), которым по данным коронарографии было показано (стеноз более 70% по крайней мере в одной из основных коронарных артерий) и в последующем выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 31-му пациенту был установлен один стент (в том числе 13-ти с лекарственным покрытием, 18-ти — без покрытия), 40-ка — два и более стентов (34-м без лекарственного покрытия, шести — разные типы стентов); 54 человека из исследуемой группы страдали артериальной гипертензией, 19 — сахарным диабетом. У 21 пациента диагностирован I класс сердечной недостаточности, у 15 — II класс. Курильщики, в том числе курившие ранее, составили 31% (22 человека). Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование, измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) с расчетом индекса массы

тела по Кетле (ИМТ). У 12 человек (16,0%) ИМТ составил 23–25, у 35 (49,2%) — 26–30, у 24 (34,8%) более 30. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС: антиагреганты, антиангинозные препараты, статины.

В контрольную группу (КГ) были включены 30 здоровых добровольцев без анамнеза и клинических проявлений ИБС, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой: 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст которых составил $55,4 \pm 11,7$ (от 43 до 67 лет) года.

По результатам динамического наблюдения в течение года пациенты были разделены на две группы. В группу с осложненным течением были включены 13 больных (11 мужчин и 2 женщины, средний возраст $60,2 \pm 17,7$ (от 41 до 75 лет): у семи после выполнения ЧКВ был зафиксирован рестеноз стента, троим из которых был установлен один стент (одному с лекарственным покрытием, двоим голометаллические), четверым — два и более голометаллических стента; у шести больных были зафиксированы стенозы коронарных артерий другой локализации. Курильщики, в том числе курившие ранее, составили 77% (10 человек); 13% (три человека) страдали сахарным диабетом. У восьми пациентов с осложнениями диагностирован I класс сердечной недостаточности, у пяти II класс. Все пациенты имели ИМТ 25 и более.

Вторая группа состояла из 58 пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода (45 мужчин и 13 женщин, средний возраст $58,36 \pm 10,3$ (от 40 до 74 лет) года, 22-м из которых был установлен один стент (восемью с лекарственным покрытием, 14 — без), 36-ти — два и более стента (20-ти без лекарственного покрытия, двум с покрытием и пяти пациентам стенты разных типов).

Лабораторные методы исследования

Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся перед плановой операцией в утренние часы натощак (после 8–10-часового голодания) из кубитальной вены. Повторные заборы биоматериала осуществлялись через 3, 6 и 12 месяцев после операции стентирования коронарных

артерий. В течение часа после забора проводилось центрифугирование образцов 10–15 минут при ускорении 2000 g и разделение проб с последующим аликвотированием сыворотки.

Всем лицам, вошедшим в исследование, была измерена концентрация васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора роста фибробластов (FGF) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) методом твердофазного планшетного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов VEGF-A Platinum Elisa и Human TGF- $\beta 1$ Platinum Elisa производства eBioscience (США); Human FGF basic производства RD system (США). Исследования выполнялись в строгом соответствии с инструкцией производителя. Измерение оптической плотности проводилось с использованием планшетного ридера — фотометра BioRad 680 при длине волны 450 нм (с применением референсного фильтра 650 нм), оценка результатов с помощью программного обеспечения Zemfira. Статистическая обработка полученных данных была выполнена методами параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows (версии 10). Средние величины приведены со стандартным отклонением среднего значения ($M \pm \sigma$). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрации всех исследованных факторов роста у больных с ИБС были достоверно изменены по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Концентрация FGF и TGF- $\beta 1$ в группе пациентов с ИБС, имеющих показания к стентированию коронарных артерий, была значимо ниже, чем в группе здоровых добровольцев, в то время как уровень VEGF-A существенно выше, чем в контрольной группе.

В здоровом миокарде группа мышечных клеток состоит из разных типов, но преобладают в ней фибробласты, выполняющие в первую очередь роль опорных структур; при вос-

Таблица 1
Концентрация ростовых факторов в исследуемых группах ($M \pm \sigma$)

Фактор роста	Пациенты с ИБС до операции ЧКВ	Контрольная группа	p
Фактор роста фибробластов (FGF), пг/мл	2,60 ± 2,42	9,42 ± 5,30	p < 0,05
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), пг/мл	384,21 ± 301,54	242,80 ± 185,11	p < 0,05
Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), нг/мл	14,45 ± 13,01	37,84 ± 14,66	p < 0,05

Таблица 2
Концентрация факторов роста до операции у больных с последующим благоприятным и осложненным течением после ЧКВ

Фактор роста, измеренный до операции	Больные с благоприятным послеоперационным течением	Больные с осложнениями в течение года	p
Фактор роста фибробластов (FGF), пг/мл	2,62 ± 2,57	2,54 ± 2,02	p > 0,05
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), пг/мл	414,27 ± 298,51	252,12 ± 307,11	p > 0,05
Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), нг/мл	14,03 ± 11,57	11,69 ± 12,39	p > 0,05

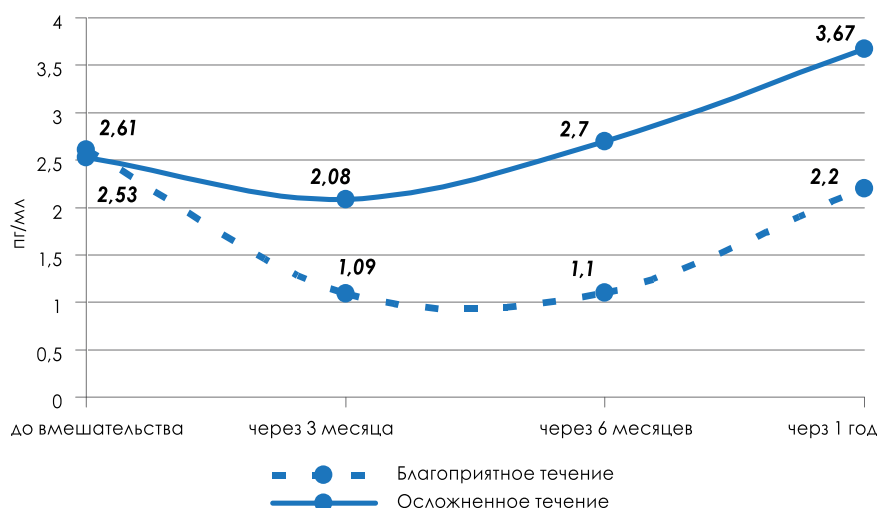


Рисунок 1. Динамика концентрации фактора роста фибробластов в течение года после стентирования у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

палении фибробласты активируются макрофагами, которые стимулируются факторами роста фибробластов (FGF) [11, 12]. Полагают, что факторы роста фибробластов индуцируют ангиогенез за счет стимуляции роста эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [9] и путем экспрессии в ишемизированном миокарде могут играть ключевую роль в формировании коллатералей [10]. Можно предположить, что снижение концентрации фактора роста фибробластов у пациентов с ИБС обусловлено истощением этих механизмов в результате атеросклеротического процесса и ассоциированного с ним хронического воспаления.

Повышенный уровень VEGF-A может свидетельствовать о критическом поражении коронарного русла и рассматриваться как дополнитель-

ный критерий необходимости реваскуляризации у больных с установленной ИБС [2]. VEGF — потенциальный митоген для эндотелиальных клеток. Он оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях, а также является причиной вазодилатации через NO-синтазный путь и может активировать миграцию моноцитов [15]. Многочисленные исследования подтверждают экспрессию VEGF в активированных макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, способствует миграции макрофагов, является ключевым звеном в развитии и прогрессировании атеросклероза [14, 16].

Существенное значение в поддержании стабильности атеросклеротической бляшки имеет TGF- β 1, а его дефицит является одним из факторов дестабилизации [7]. Стабильность атеросклеротической бляшки зависит от состояния ее фиброзной капсулы, основным компонентом которой являются коллагеновые волокна, определяющие структурную целостность и устойчивость капсулы к механическим воздействиям. Большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет хроническое воспаление. Результаты клинических исследований указывают на наличие более стабильного фенотипа бляшки у пациентов с повышенным уровнем противовоспалительного цитокина TGF- β 1 [8]. Выявленное нами снижение концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов в исследуемой группе согласуется с данными отечественных ученых о снижении уровня TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов с ишемией миокарда [13].

Сравнительный анализ исходного уровня факторов роста в группах больных с последующим благоприятным или неблагоприятным течением послеоперационного периода не выявил существенных различий (табл. 2).

Анализ динамики концентрации ростовых факторов в течение года после операции стентирования коронарных артерий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода также не показал статистически значимых отличий у пациентов из групп с благоприятным

и неблагоприятным течением, однако выявил общие закономерности.

Так, уровень FGF фактора роста фибробластов изменялся однонаправленно в обеих группах (рис. 1). Группа пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода отличалась более выраженным отрицательным приростом фактора роста фибробластов через три месяца наблюдения: $-58,0\%$ по сравнению с $-20,7\%$ в группе с осложненным течением. К шестому месяцу наблюдения в группе с благоприятным течением прирост оставался отрицательным, составив -42% , в группе с осложненным течением прирост концентрации составил 6% . Через год после операции стентирования коронарных артерий в группе с благоприятным течением послеоперационного течения мы продолжали отмечать отрицательный прирост концентрации этого цитокина, равный -15% , тогда как в группе с осложненным течением отмечалось 45% -процентное нарастание концентрации.

Уровень VEGF у пациентов с неблагоприятными коронарными событиями в течение года после операции стентирования коронарных артерий до вмешательства был ниже, чем у лиц с благоприятным течением послеоперационного периода (рис. 2).

Анализ динамики концентрации VEGF у пациентов после стентирования коронарных артерий выявил его повышение в группе с осложненным течением более чем в два раза от исходного уровня через шесть месяцев после операции. Колебания концентрации васкулоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода имели выраженную амплитуду: процент прироста концентрации через три месяца после стентирования составил $44,0\%$, через шесть месяцев $117,6\%$, а через год наблюдения — $23,3\%$. По-видимому, VEGF, являясь сигнальным белком, выделяется в ответ на стимуляцию эндотелия установленным стентом; в группе пациентов с неблагоприятным течением послеоперационного периода увеличение концентрации было более выраженным, что может свидетельствовать о более выражен-

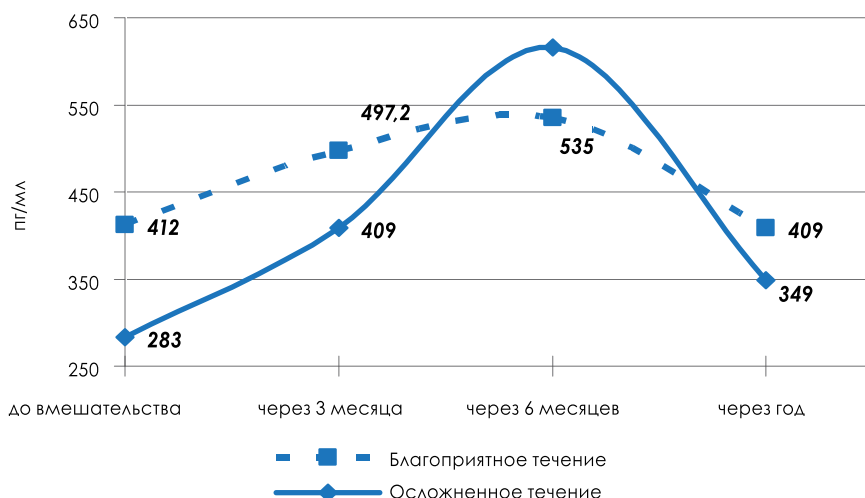


Рисунок 2. Динамика концентрации VEGF в течение года после вмешательства у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

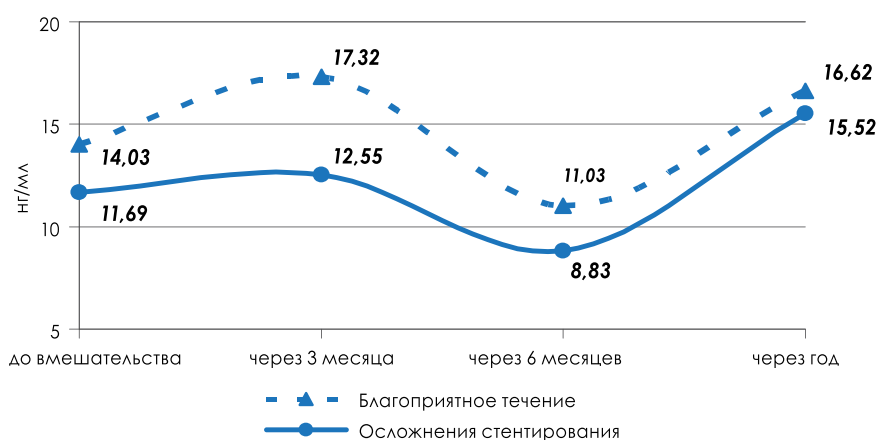


Рисунок 3. Динамика концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в течение года после вмешательства у пациентов с различным течением послеоперационного периода.

ном ответе на стимуляцию стентом или об активном развитии коронарного атеросклероза. Изменения концентрации этого маркера в группе пациентов, не имевших осложнений, отличались меньшей амплитудой и составили $20,7\%$ через три месяца и $29,5\%$ через шесть месяцев, а через 12 месяцев наблюдения мы отметили возвращение уровня васкулоэндотелиального фактора роста к исходному (процент прироста $0,7\%$).

В предоперационном периоде не выявлено значимых отличий концентраций TGF- $\beta 1$ в сравниваемых группах пациентов (рис. 3).

Изменения концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в обеих группах пациентов имели однонаправленный характер (рис. 3), однако в группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода отмечался более

значимый прирост концентрации через три месяца наблюдения (23 против 7% в группе с осложнениями) и менее значимый через год после стентирования коронарных артерий (18 против 32%); через шесть месяцев наблюдения пациенты обеих групп имели идентичный процент прироста концентрации этого маркера.

Возвращение уровня провоспалительного цитокина к уровню, близкому к исходному, может свидетельствовать о прогрессировании атеросклеротического процесса.

При анализе уровня факторов роста в группах пациентов, отличающихся по количеству и типу установленных стентов, нами не выявлено статистически значимых отличий; степень сердечной недостаточности, индекс массы тела и приверженность к курению также не влияли

на концентрацию этих цитокинов в сыворотке крови пациентов исследуемой группы. Вероятно, анализ крови, взятой из периферической вены, не может в полной мере отразить процесс, происходящий локально в коронарных артериях. При таком исследовании мы получаем иммунологическую картину, отражающую генерализованные процессы, протекающие в эндотелии в целом и присущие в первую очередь атеросклерозу, в частности, ИБС. Присоединяющиеся в послеоперационном периоде активные воспалительные процессы и их течение во времени определяют послеоперационную динамику факторов роста с тенденцией к усугублению имеющихся отличий от здоровых лиц при неблагоприятном течении и прогрессировании коронарного атеросклероза.

Заключение

У больных со стабильным течением ИБС, подготовленных к операции реваскуляризации миокарда, получающих стандартную терапию (антиагреганты, антиангинозные препараты, статины), имеет место изменение концентрации факторов роста в системном кровотоке: снижение фактора роста фибробластов и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и повышение васкулоэндотелиального фактора роста по сравнению со здоровыми лицами.

Исходный уровень факторов роста не отличается в группах пациентов с развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий или стенозом коронарных артерий другой локализации и у лиц с бла-

гоприятным течением послеоперационного периода. После операции реваскуляризации миокарда, выполненной по поводу хронической ИБС, концентрация изученных ростовых факторов имеет закономерную динамику с тенденцией к усугублению имеющихся до операции нарушений, особенно в группе с неблагоприятным течением и восстановлением исходного уровня к 12 месяцам после вмешательства. Полученные данные могут свидетельствовать о продолжающемся активном атеросклеротическом процессе, основой которого является хроническое воспаление.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России — 2015 г. <http://www.gks.ru>.
2. Kucukardali Y., Aydogdu S., Ozmen N. et al. The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor // *Cardio-vasc. Revasc. Med.* — 2008. — 9 (2). — 66–70.
3. Gaglia Jr M. A., Torguson R., Xue Z. et al. Insurance Type Influences the Use of Drug Eluting Stents // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* — 2010; 3 (7): 773–779.
4. Presta M., Dell'Era P., Mitola S., Moroni E., Ronca R., Rusnati M. Fibroblast growth factor / fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* — 2005. Vol. 16. — № 2. — P. 159–178.
5. Mignatti P., Rifkin D. B. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion // *Physiol. Rev.* — 2011. — Vol. 73. — P. 161–195.
6. Klein S., Giancotti F. G., Presta M., Albel-da S. A., Buck C. A., Rifkin D. B. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cell // *Mol. Biol. Cell.* — 2006. — Vol. 4. — P. 973–982.
7. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 16. — P. 1685–1695.
8. Doran A. C., Meller N., McNamara C. A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 812–819.
9. Conway E. M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth // *Cardiovasc. Res.* 2001. 49 (3). 507–521.
10. Methods of use of fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor and related proteins in the treatment of acute and chronic heart disease. 2001. April. 30. Lazarous D. F., Scheinowitz M., Shou M. et al.
11. Flavell S. J., Hou T. Z., Lox S. et al. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation // *British. J. Pharmacology.* 2008. Vol. 153. P. 241–246.
12. Шурыгина И. А., Шурыгин М. Г., Аюшинова Н. И., Каня О. В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // *Сибирский медицинский журнал.* 2012. № 3. С. 8–12.
13. Сергеев И. В., Семенова А. Е., Масенко В. П., Хабибуллина Л. И., Габрусенко С. А., Кухарчук В. В., Беленков Ю. Н. «Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 12–17.
14. Vasile E., Tomita Y., Brown LF., Kocher O., Dvorak HF. Differential expression of thymosin beta-10 by early passage and senescent vascular endothelium is modulated by VEGF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis. *FASEB J.* 2001; 15 (2): 458–66.
15. Vyzantiadis T., Karagiannis A., Douma S., Haroulis P., Vyzantiadis A., Zamboulis C. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide serum levels in arterial hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2006 Oct. — 28 (7). — P. 603–9.
16. Belgore F., Blann A., Neil D., Ahmed AS, Lip GY. Localisation of members of vascular endothelial growth factor (VEGF) family and their receptors in human atherosclerotic arteries. *J Clin Pathol.* 2004; 57 (3): 266–72.
17. Bhatia R. S., Tu J. V., Lee D. S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N England Med* 2006; 255: 260–269.



V Международный образовательный форум «Российские дни сердца»



С 30 марта по 01 апреля 2017 года в Москве прошел V Международный образовательный форум «Российские дни сердца»

Форум стал мероприятием, которое объединило усилия ведущих российских и европейских специалистов на пути развития и укрепления сотрудничества между российским и европейским кардиологическими обществами.

Участниками форума были 808 врачей из 10 стран — Бельгии, Германии, Казахстана, Киргизии, Норвегии, России, Узбекистана, Финляндии, Франции и Швейцарии.

Иммуногистохимическая и гистологическая диагностика острого коронарного синдрома

В. С. Боташева, д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии¹

Ф. А. Баротов, врач патологоанатомического отделения²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь

Immunohistochemical and histological diagnosis of acute coronary syndrome

V.S. Botasheva, F.A. Barotov

Stavropol State Medical University, Stavropol Regional Clinical Hospital; Stavropol, Russia

Резюме

Работа выполнена на аутопсийном материале. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование миокарда 105 умерших от острого коронарного синдрома. Гистологическое исследование проведено по стандартной методике, использованы окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, толуидиновым синим по Маллори. Иммуногистохимическое исследование проведено пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием маркеров десмина, саркомерного актина (SA), миогенина, VWF (фактора VIII). Аутопсийный материал разделен на две группы: группу I составили 30 (29,6%) случаев с ишемической дистрофией миокарда, группу II составили 75 (71,4%) случаев с инфарктом миокарда. Из 105 случаев 63,8% составили мужчины, 36,2% женщины. При ишемической дистрофии миокарда возникает зернистая дистрофия кардиомиоцитов, уменьшается содержание гликогена, исчезает поперечная исчерченность, отмечается фрагментация волокон, очаговые лейкоцитарные инфильтраты. При иммуногистохимическом исследовании наблюдается уменьшение экспрессии десмина, саркомерного актина, миогенина, фактора VIII. В группе II определяется очаг коагуляционного некроза. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия указанных выше маркеров негативная.

Ключевые слова: миокард, кардиомиоциты, дистрофия, инфаркт, острый коронарный синдром.

Summary

The work is performed on autopsy material. Histological and immunohistochemical study of the myocardium 105 deaths from acute coronary syndrome. Histological study was performed according to standard methods used staining with hematoxylin and eosin, pikrofuksin by van Gieson, by toluidine blue, Mallory. Immunohistochemical study was conducted peroxidase-antiperoxidase method using markers desmin, actin sarcomere (SA), myogenin, VWF (factor VIII). Autopsy material was divided into two groups: the first group consisted of 30 (29.6%) cases with ischemic dystrophy of myocardium, the second one consisted of 75 (71.4%) cases with myocardial infarction. Of the 105 cases, 63.8% were men, 36.2% were women. In ischemic dystrophy of myocardium occurs granular dystrophy of cardiomyocytes, decreases the content of glycogen disappears transverse striations, observed fragmentation of the fibers, focal leukocyte infiltrates. Immunohistochemical study decreasing expression of desmin, actin sarcomeres, myogenin, factor VIII. In the second group monitoring is determined by the focus of coagulation necrosis. Immunohistochemical study of the expression of the above markers negative.

Key words: myocardium, cardiac myocytes, degeneration, infarction, acute coronary syndrome.

Актуальность исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из важнейших проблем современной медицинской науки. По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной каждого второго смертельного случая среди взрослых лиц в экономически развитых странах [1, 4, 7].

В конце прошлого столетия из группы ишемических болезней сердца выделен острый коронарный синдром. Острый коронарный синдром (ОКС) — это совокупность патологических реакций организма, возникающих при развитии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q и с зубцом Q. По определению Американской кардиологической ассоциации, острый коронарный синдром представляет собой

группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Острый коронарный синдром выделен в связи с потребностями клиники, поскольку начальные симптомы и принципы лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда одинаковы [2, 3, 5, 6].

Клинические проявления ОКС подробно изучены, и диагностика его проводится на догоспитальном этапе лечения. ОКС все чаще используется в клинических диагнозах.

Однако патологоанатомические проявления ОКС изучены недостаточно, отсутствуют морфологические критерии его диагностики. Патологоанатомические разработки ОКС значительно отстают от клинических достижений. В связи с указанным

важным является изучение острого коронарного синдрома на аутопсийном материале.

Цель исследования: изучить характер гистологических и иммуногистохимических изменений в миокарде при остром коронарном синдроме.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на аутопсийном материале, взятом в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Бюро судебно-медицинской экспертизы» у 105 умерших от острого коронарного синдрома за пять лет (2012–2016 годы). Проведено морфологическое исследование миокарда; определены размеры и масса сердца, цвет, консистенция.

Для гистологического исследования брали кусочки миокарда из передней, боковой и задней стенок левого желудочка, из межжелудочковой перегородки и верхушки сердца. Кусочки фиксировали в 10-процентном забуференном растворе формалина, проводили в спиртах возрастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, толудиновым синим по Маллори, проводили ШИК-реакцию.

Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазно-антипероксидазным методом по стандартным диагностическим протоколам в соответствии с рекомендациями фирмы производителя, подбирали рабочее разведение первичных антител и время инкубации.

Для иммуногистохимического исследования использованы следующие маркеры: демин, саркомерный актин (SA), миогенный регулирующий фактор (миогенин), фактор фон Вилленбранда (антиген, связанный с фактором VIII, VWF).

В качестве контроля использован материал, взятый при аутопсии 36 умерших от различных травм без признаков поражения сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследования

Анализ аутопсийного материала показал, что из 105 случаев 67 (63,8 %) составили мужчины и 38 (36,2 %) — женщины. Острый коронарный синдром в два раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, преимущественно в возрасте 50–55 лет.

Материал разделен на две группы: первую группу составили 30 (29,6 %) случаев с дистрофией миокарда; вторую группу составили 75 (71,4 %) случаев с инфарктом миокарда.

При гистологическом исследовании миокарда в первой группе наблюдений выявлена зернистость цитоплазмы кардиомиоцитов преимущественно в околоядерной зоне. В отдельных кардиомиоцитах обнаружено гомогенное ацидофильное

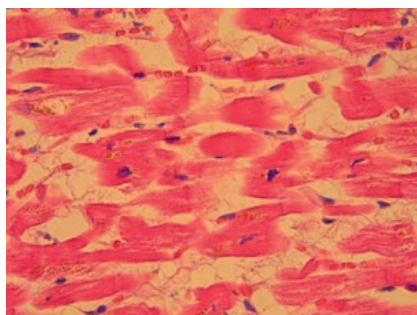


Рисунок 1. Фрагментация мышечного волокна на отдельные сегменты (острая ишемия миокарда). Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 200х.

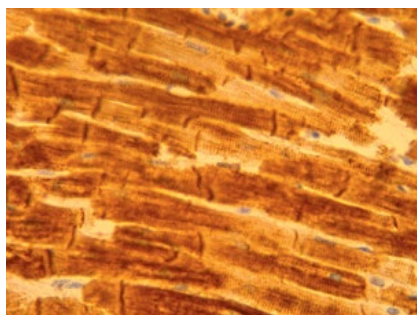


Рисунок 2. Умеренная экспрессия десмина при ишемической дистрофии миокарда. Окраска: ПАП-метод с использованием антител к десмину. Ув. 400х.

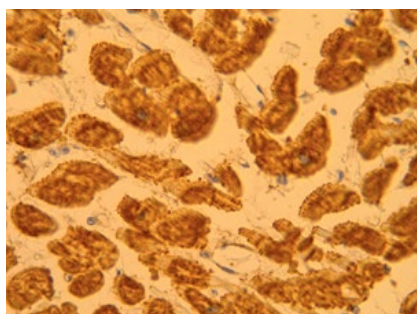


Рисунок 3. Неравномерная экспрессия SA при ишемической дистрофии миокарда. Окраска: ПАП-метод с использованием антител к SA. Ув. 400х.

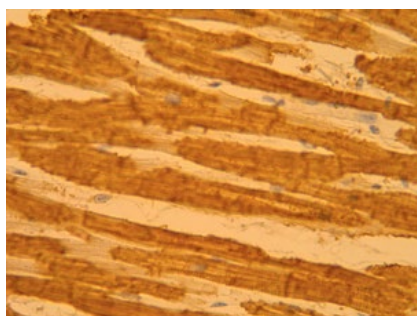


Рисунок 4. Слабо позитивная экспрессия SA при ишемической дистрофии миокарда. Окраска: ПАП метод с использованием антител к SA. Ув. 400х.

уплотнение цитоплазмы, что обусловлено контрактурными нарушениями миофибрилл. Вокруг поврежденных кардиомиоцитов обнаружены лейкоциты и моноциты в небольшом количестве. У умерших в первые 12 часов от начала приступа наблюдается исчезновение поперечной исчерченности. Ядра клеток пикнотичные, в некоторых кардиомиоцитах ядра полностью отсутствуют.

Встречаются мышечные волокна в состоянии некробиоза. В этих волокнах цитоплазма уплотнена и ШИК-положительна. Описанные волокна распадаются на отдельные сегменты (рис. 1).

Определяются очаговые лейкоцитарные инфильтраты в строме миокарда, состоящие из нейтрофилов и мононуклеаров-макрофагов.

При дистрофии миокарда возникают нарушения кровообращения: полнокровие и расширение капилляров, стаз, сладжирование эритроцитов.

Таким образом, в нашем материале при ишемической дистрофии миокарда возникает зернистая дистрофия кардиомиоцитов, исчезает поперечная исчерченность, уменьшается содержание гликогена, кардиомиоциты увеличиваются в размерах, отмечается неравномерное окрашивание и нарушение тинкториальных свойств миокарда: эозинофилия, пикринофилия и положительная ШИК-реакция.

Часть кардиомиоцитов повреждаются, возникают тяжелые дистрофические и некробиотические изменения, фрагментация волокон. В строме миокарда вблизи поврежденных волокон имеются очаговые лейкоцитарные инфильтраты, определяются расстройства кровообращения.

При иммуногистохимическом исследовании миокарда с использованием маркера десмина выявлено цитоплазматическое окрашивание. При дистрофии миокарда отмечается снижение экспрессии десмина (рис. 2), его неравномерная позитивная экспрессия, а к концу первых суток слабая позитивная экспрессия.

При использовании маркера саркомерного актана при ишемической дистрофии миокарда выявлено

снижение экспрессии SA, наблюдается умеренно позитивная реакция (рис. 3).

К концу первых суток наблюдается значительное снижение экспрессии SA, то есть неравномерная слабопозитивная реакция (рис. 4).

При иммуногистохимическом исследовании с использованием маркера миогенина отмечается снижение его экспрессии при ишемической дистрофии миокарда. Выявлена умеренная неравномерная позитивная экспрессия миогенина, а к концу первых суток отмечается слабая позитивная экспрессия.

При использовании маркера VWF (фактор VIII) при ишемической дистрофии миокарда выявлена неравномерная позитивная экспрессия данного маркера в эндотелиоцитах, а к концу первых суток наблюдается слабая позитивная экспрессия маркера VWF в сосудистом эндотелии.

Во второй группе наблюдений обнаружен инфаркт миокарда. Из 75 случаев нетрансмуральный инфаркт составил 26,5 %, трансмуральный инфаркт — 83,5 %. Преимущественная локализация: передняя стенка — 35 % случаев, задняя стенка — 7 %, боковая — 5 %, межжелудочковая перегородка — 2 %, верхушка сердца — 9 %, сочетанная локализация — 42 %.

При гистологическом исследовании в зоне инфаркта обнаружены гомогенные эозинофильные массы, среди которых определяются мелкие очажки сохранившегося миокарда с признаками тяжелой дистрофии и некролиза кардиомиоцитов. По периферии очага некроза наблюдается инфильтрация нейтрофилами, макрофагами. Отмечается нарушение кровообращения: полнокровие сосудов, стазы, диапедзные кровоизлияния. В перинфарктной зоне отмечается повреждение кардиомиоцитов аналогичное дистрофии миокарда.

Таким образом, при гистологическом исследовании второй группы наблюдений обнаружен очаг коагуляционного некроза, представленный аморфными эозинофильными массами. По периферии некроза определяется перинфарктная зона

с инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами, отмечаются сосудистые нарушения.

Во второй группе наблюдений с наличием инфаркта миокарда экспрессия маркеров десмина, миогенина, саркомерного актина, VWF (фактора VIII) негативная в очаге некроза. В перинфарктной зоне наблюдается неравномерная слабопозитивная экспрессия указанных выше маркеров.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что при ишемической дистрофии миокарда, что соответствует клиническому понятию «нестабильная стенокардия», в миокарде умерших выявлены следующие диагностические критерии: неравномерное окрашивание миокарда, потеря поперечной исчерченности, дистрофические изменения кардиомиоцитов, контрактурные нарушения, фрагментация мышечных волокон. Однако определить степень жизнеспособности кардиомиоцитов и обратимости повреждений не представляется возможным. Иммуногистохимическая диагностика позволяет выявить жизнеспособность поврежденного участка миокарда в зависимости от интенсивности экспрессии маркеров: в некротизированном миокарде экспрессия маркеров негативная, при тяжелых дистрофических и некробиотических изменениях экспрессия маркеров слабопозитивная, что указывает на необратимость процесса. При умеренной экспрессии маркеров кардиомиоциты вполне жизнеспособные.

Выводы

1. Морфологические изменения при остром коронарном синдроме характеризуются развитием признаков ишемической дистрофии, раннего нетрансмурального и трансмурального инфаркта миокарда.
2. Иммуногистохимические методы исследования с использованием маркеров десмина, миогенина, саркомерного актина (SA) и VWF (фактора VIII) при исследовании аутопсийного материала позволяют провести достовер-

ную дифференциальную диагностику между ишемической дистрофией миокарда и ранним нетрансмуральным инфарктом. Использование комплекса иммуногистохимических маркеров позволяет определить степень повреждения кардиомиоцитов и имеет большую диагностическую значимость.

Список литературы

1. Александров С. С. Методы стандартизации в определении места внезапной коронарной смерти среди прочих форм ишемической болезни сердца / Александров С. С., Аникин В. В., Калинин М. Н. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 6 (62). — С. 72–76.
2. Бокарев И. Н. Острый коронарный синдром и его лечение // *Consilium medicum*. — 2006. — № 5, Т. 8. — С. 72–81.
3. Гавриш А. С., Пауков В. С. Ишемическая кардиомиопатия. — М., ГЭОТАР-Медиа. — 2015. — 533 с.
4. Гордеева М. В., Митрофанова Л. Б., Пахомов А. В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей // *Вестник аритмологии*. — 2012. — № 69. — С. 38–47.
5. Кактурский Л. В. Клиническая морфология острого коронарного синдрома // *Архив патологии*. — 2007. — № 4, Т. 69. — С. 16–19.
6. Мазуров А. В., Хаспекова С. Г., Якушкин В. В. и др. Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом // *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. — 2013. — № 1, Т. 155. — С. 97–100.
7. Шабалина Т. Н. Судебно-медицинские и медико-социальные аспекты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний у населения работоспособного возраста // *Судебно-медицинская экспертиза*. — 2008. — № 4, Т. 51. — С. 6–8.



Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе

А. А. Тарасов, к.м.н., доцент кафедры
А. Р. Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
М. А. Гордеева, к.м.н., ассистент кафедры
Е. А. Резникова, к.м.н., ассистент кафедры

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Clinical and prognostic value of pathogenetic markers of vascular wall lesion in asymptomatic atherosclerosis

A. A. Tarasov, A. R. Babaeva, M. A. Gordeeva, E. A. Reznikova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

В статье представлены результаты сравнительного когортного проспективного исследования, проведенного для изучения изменений уровня циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), провоспалительных цитокинов и уровня антител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки на стадии субклинического бессимптомного атеросклероза с целью оптимизации лечебно-диагностического подхода к данной категории больных с позиции более точной стратификации ближайшего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Методом ИФА исследованы уровни эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора фон Виллебранда (фФВ), концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOs), уровни суммарных аутоантител к коллагену I и III типов (анти-К), аутоантител к гиалуроновой кислоте (анти-ГК) и хондроитин-сульфату (а-ХИС) у лиц с бессимптомным атеросклеротическим поражением сосудистой стенки по данным инструментальных методов исследования и у лиц без атеросклеротического поражения сосудов. Установлено в большинстве случаев достоверное повышение содержания циркулирующих маркеров ЭД, аутоантител и провоспалительных цитокинов при бессимптомном атеросклерозе по сравнению с контрольной группой. При помощи статистических методов нами были определены наиболее информативные трехлетние маркеры неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии при бессимптомном атеросклерозе. Так, уровень ИЛ-1 β более 110 пг/мл при субклиническом атеросклерозе ассоциирован с повышенным трехлетним риском смерти от ИБС, суммарная сывороточная концентрация антител к коллагену I и III типов более 0,23 мкг/мл ассоциирована с достоверным повышением риска ОКС, а сывороточная концентрация ЭТ-1 более 1,18 фмоль/мл ассоциирована с повышенной вероятностью дебюта первично-хронических форм ИБС в течение трех ближайших лет.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, воспаление, цитокины, аутоантитела, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Summary

The article presents the results of a comparative cohort prospective study that was conducted to explore the nature of changes in the levels of circulating markers of endothelial dysfunction (ED), pro-inflammatory cytokines and the levels of antibodies to connective tissue components of the vascular wall at the stage of subclinical asymptomatic atherosclerosis in order to optimize the therapeutic and diagnostic approach to this category of patients from the position of more accurate stratification of the nearest risk of development of adverse cardiovascular events. ELISA tested the levels of endothelin-1 (ET-1), von Willebrand factor (fWB), concentration of endothelial nitric oxide synthase (eNOs), levels of total auto-antibodies to collagen I and III types (anti-K), auto-antibodies to hyaluronic acid (anti-HA) and chondroitin sulfate (a-HS) in persons with asymptomatic atherosclerotic lesion of the vascular wall according to the instrumental methods of the study and in persons without atherosclerotic vascular lesions. Significantly elevated levels of circulating markers of ED, auto-antibodies and pro-inflammatory cytokines were revealed in asymptomatic atherosclerosis in comparison with the control group. On the basis of statistical methods, we determined the most informative three-year markers of unfavorable course of cardiovascular pathology in asymptomatic atherosclerosis. Thus, the level of IL-1 β more than 110 pg/ml in subclinical atherosclerosis is associated with an increased 3-year risk of death from coronary heart disease, the total serum concentration of antibodies to collagen I and III types more than 0.23 μ g/ml is associated with a significant increase in the risk of ACS, and serum ET-1 concentrations of more than 1.18 fmol/ml are associated with an increased likelihood of the debut of primary chronic forms of ischemic heart disease within the next three years.

Key words: endothelial dysfunction, inflammation, cytokines, auto-antibodies, atherosclerosis, ischemic heart disease.

Введение

Единого и общепринятого определения понятия «бессимптомный атеросклероз» до настоящего времени не существует. Считается, что если атеросклеротическое поражение артерий какой-либо локализации не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями заболевания (ИБС, дисциркуляторной энцефалопатией, перемежающейся хромотой), то атеросклероз течет бессимптомно [1].

В течение длительного времени атеросклеротическое сужение просвета сосуда клинически себя не проявляет.

Наличие или отсутствие симптомов определяется характером и степенью атеросклеротического поражения артерий, а также выраженностью ряда компенсаторных механизмов, и отсутствие явных клинических проявлений атеросклероза той или иной локализации далеко не всегда указывает на малую степень атеросклеротического поражения артерий [6].

Период клинических проявлений атеросклероза характеризуется возникновением ишемических расстройств

в зонах преимущественного сосудистого поражения, развитием инфарктов, очагового и диффузного фиброза органов и нарушением их функций.

Достаточно часто объективные проявления атеросклероз-ассоциированных заболеваний обнаруживаются при целенаправленном инструментальном обследовании у лиц, не имеющих жалоб.

Так, проведение проб с индуцированной ишемией позволяет выявлять «скрытую» коронарную недостаточность у бессимптомных больных на основании только лишь наличия спровоцированных физической нагрузкой либо другим стимулом изменений ЭКГ или Эхо-КГ, а изменение плече-лодыжечного индекса в сторону его уменьшения у бессимптомных больных расценивается как начальные проявления облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Однако четкой границы между бессимптомным атеросклеротическим процессом и атеросклероз-ассоциированными заболеваниями до настоящего времени не предложено, так как в случаях, когда атеросклероз-ассоциированные заболевания текут бессимптомно и выявляются только при инструментальном исследовании, информативность диагностического поиска напрямую зависит от особенностей применяемой методики и ее аналитических характеристик [1].

С практической точки зрения предложено выделять так называемых «ранимых» пациентов с субклиническим атеросклерозом, то есть лиц, не имеющих жалоб, но с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [6].

Если рассматривать сам процесс формирования атеросклеротической бляшки, то нужно помнить, что высокое напряжение сдвига способствует формированию прочной фиброзной капсулы, что является важной чертой стабилизации атеросклеротического процесса. Напротив, при низком напряжении сдвига за счет активации металлопротеиназ фиброзная покрышка оказывается тонкой, что определяет ее нестабильность [7].

Крупные атеросклеротические бляшки, имеющие плотную фиброзную покрышку, менее склонны к разрыву, но при этом обуславливают выраженную клиническую симптоматику, в частности, ангинозные боли при ИБС. Небольшие же атеросклеротические бляшки клинически себя не проявляют, но они могут быть значительно менее стабильными, их эрозии или разрывы могут приводить к развитию острых форм заболевания [8].

Значение «гемодинамически незначимого» бессимптомного субклинического атеросклероза, то есть при стенозах менее 50 %, продемонстрировало исследование COURAGE [10]. В исследовании проведение коронарной ангиопластики со стентированием улучшало клиническую симптоматику за счет коррекции гемодинамически значимых стенозов, однако не влияло на прогноз заболевания.

Следовательно, тщательная оценка риска у бессимптомных лиц крайне важна, так как по современным данным, острый дебют ИБС с развитием инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти имеет место в развитых

странах у 62 % мужчин и 42 % женщин, и заблаговременно предпринятые лечебные и диагностические мероприятия потенциально способны предотвратить или по меньшей мере отсрочить наступление этих событий.

В то же время, как показывают статистические данные, применение современной системы стратификации риска (SCORE) для данной категории лиц малоэффективно [1]. Так, более чем у 70 % лиц, госпитализированных по поводу ИБС, отмечается нормальный уровень ЛПНП, более чем у 60 % — нормальный уровень триглицеридов, в то время как лишь у 45 % больных ИБС обнаруживается нормальный уровень ЛПВП.

Проблема недостаточной предсказательной способности традиционных методов оценки риска является весьма актуальной и попытки ее решения осуществляются по двум направлениям [6]. Первое направление заключается в выявлении с помощью методов прямой визуализации анатомически значимых, но преклинических атеросклеротических изменений и использовании их для расчета ССР. Второе направление предполагает привнесение в существующие системы стратификации дополнительных маркеров, которые позволили бы существенно повысить их предсказательную способность.

До настоящего времени основными механизмами развития и прогрессирования атеросклеротического процесса считаются эндотелиальная дисфункция, локальный (в атеросклеротической бляшке) и системный воспалительные процессы [1].

В связи с этим особый интерес в плане улучшения качества оценки индивидуального риска у бессимптомных пациентов, по нашему мнению, представляют патогенетические маркеры атеросклеротического процесса, отражающие основные звенья его патогенеза. К таковым относятся биохимические (циркулирующие) маркеры эндотелиальной дисфункции, неспецифические маркеры системного воспаления (провоспалительные цитокины) и аутоантитела к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки.

Материалы и методы

Нами изучено содержание циркулирующих маркеров ЭД (эндотелин-1, eNOs и фактора фон Виллебранда, ффВ), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6), суммарных аутоантител к коллагену I и III типов, аутоантител к гиалуроновой кислоте и хондроитин-сульфату у 120 пациентов с бессимптомным атеросклерозом. В качестве группы сравнения была использована когорта здоровых лиц (78 человек) соответствующего возраста без значимых отличий в гендерном составе, у которых по данным обследования признаков атеросклеротического процесса не выявлено.

В исследование включались больные, проходящие обследование и лечение в клиниках кафедры факультетской терапии ВолгГМУ, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Кроме лиц из «уязвимых» групп по правилам Good Clinical Practices [4], также в исследование не включались лица, имеющие иные, помимо атеросклероз-ассоциированных, состояния, характери-

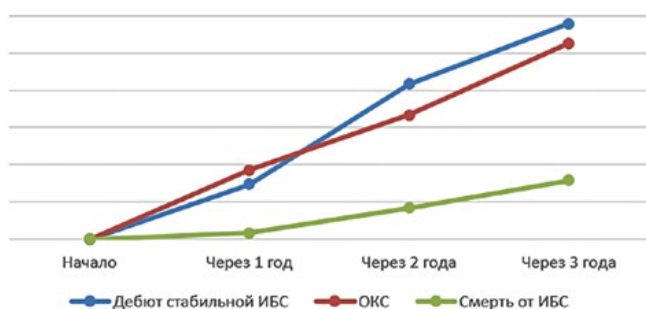


Рисунок 1. Динамика достижения конечных точек при бессимптомном атеросклерозе.

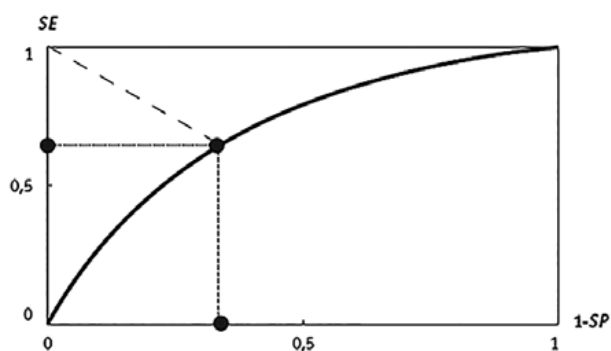


Рисунок 2. Схема определения дискриминационного значения с использованием ROC-кривой.

зующиеся системным воспалением малой активности, а также больные сахарным диабетом. Все включенные в исследование лица давали информированное согласие на участие в исследовании.

Бессимптомный атеросклероз диагностировался нами на основании следующих критериев: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) более 1,3 мм или локальное утолщение на 0,5 мм (или на 50 % от ТКИМ в близлежащих участках), что в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов является критерием наличия атеросклеротической бляшки, увеличение ТКИМ в интервале 0,9–1,3 мм в сочетании с изменением хотя бы одного параметра из нижеперечисленных: утолщение стенок аорты, по данным УЗИ; снижение ЛПИ или увеличение индекса жесткости, по данным фотоплетизмометрии.

Значения ТКИМ в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов в области бифуркации сонной артерии менее 0,9 мм расценивались как нормальные и дополнительных исследований для диагностики бессимптомного атеросклероза не проводилось.

Первый этап исследования включал комплексную оценку клиничко-лабораторных и инструментальных показателей пациентов в основных и в контрольной группе, определение показателей цитокиновой панели и уровня аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки с целью их сравнительной оценки.

«Базальные» сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью

диагностических наборов «Вектор-Бест»[™], суммарные а-К — методом ТИФА с помощью наборов производства НПО «Иммунотекс»[™] (Ставрополь), а-ХИС и а-ГК — с помощью оригинальной методики иммуноферментного исследования, опробованной на кафедре факультетской терапии ВолгГМУ.

Так как распределение показателей в большинстве исследованных нами выборок нормального характера не носило, для описания выборок и различий между ними мы использовали следующие непараметрические критерии: медиана (25-й и 75-й перцентили), U-критерий Манна-Уитни для оценки различий между выборками, образованными абсолютными числовыми значениями, χ^2 -критерий Фишера для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака.

Второй этап исследования включал мониторинг больных из основных групп в течение трех лет. Ведение осуществлялось в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению соответствующих заболеваний и состояний. Коррективы в лечение, зависящие от результатов дополнительно проведенных специальных инструментальных и лабораторных обследований, не вносились. В качестве конечных точек учитывались: дебют стабильно протекающих форм ИБС; развитие острого коронарного синдрома на любом этапе наблюдения; смерть от ИБС.

В группе лиц с бессимптомным атеросклерозом завершили трехлетний период проспективного наблюдения 76 пациентов (63,3 %), за это время были достигнуты 48 конечных точек (рис. 1).

Для оценки влияния базальной концентрации растворимых маркеров ЭД, провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки и ПФЭ на особенности течения сердечно-сосудистого заболевания (развитие манифестных хронических форм ИБС при бессимптомном атеросклерозе, острые формы ИБС и летальность от сердечно-сосудистой патологии) нами был проведен многофакторный анализ. Для этого мы воспользовались логистической регрессией (пакет Statistica 10.0) по основному уравнению $\ln(p/1-p) = B_0 + B_1 \times \text{var}2 + B_2 \times \text{Var}3 + \dots + B_N \times \text{var}N$ с использованием функций non-linear estimation и quick logit regression.

В качестве независимых переменных использовались показатели цитокиновой панели, уровни маркеров ЭД и концентрация аутоантител, в качестве зависимых — клинические исходы, имевшие место у больных в течение трехлетнего периода проспективного наблюдения, которые носили характер бинарных переменных: 1 — точка достигнута; 0 — точка не достигнута. Определяли OR — Odds Ratio, 95-процентный доверительный интервал, p-value.

Сравнительный раздельный анализ трехлетней прогностической эффективности определения уровней циркулирующих маркеров ЭД, аутоиммунных воспалительных маркеров и уровня провоспалительных цитокинов в отношении смерти от ИБС, обострений ИБС и дебюта стабильной ИБС (для больных с бессимптомным атеросклерозом) проводился с использованием функции построения ROC-кривых пакета статистической про-

граммы SPSS 16.0, позволяющей определить для отдельно взятого показателя такое референтное значение, которое наиболее значимо взаимодействует с течением сердечно-сосудистого заболевания.

Прогностическую значимость теста определяли по показателю AUC (Area Under the Curve) [9]. Интервальные значения AUC для оценки качества теста: 0,9–1,0 — «великолепное»; 0,8–0,9 — «отличное»; 0,7–0,8 — «очень хорошее»; 0,6–0,7 — «хорошее».

Далее для каждой группы больных определялись три наиболее информативных (дискриминационных) показателя, отражающих влияние на исход заболевания таких факторов, как неспецифическое воспаление, ЭД и аутоиммунный воспалительный компонент.

Дискриминант для данных маркеров, соответствующий их наиболее значимому влиянию на прогноз заболевания, определялся как точка на ROC-кривой, расположенная ближе всего к левому верхнему углу и рассчитанная как $L(0,1) = \sqrt{(1 - \text{специфичность, SP}) \times 2 + (1 - \text{чувствительность, SE}) \times 2}$ (рис. 2).

Определив дискриминационное значение, в дальнейшем оценивали относительный риск, вычисляли OR и доверительные интервалы в отношении маркера конкретного неблагоприятного исхода.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения «базальных» уровней циркулирующих провоспалительных маркеров ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 у больных с бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе представлены на рис. 3.

Видно, что при бессимптомном атеросклерозе уровень большинства провоспалительных цитокинов достоверно повышен.

Результаты определения «базальных» уровней аутоантител к компонентам соединительной ткани (а-К, а-ХИС и а-ГК) у больных с бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе представлены на рис. 4.

Как видно из представленных данных, уровень а-ГК и а-ХС при бессимптомном атеросклерозе достоверно превышал таковой у лиц в контрольной группе.

Соответственно данным проведенных в нашей клинике исследований [2], дискриминационные значения «базальной» концентрации цитокинов, определенные при помощи ROC-анализа, для лиц, не имеющих признаков сосудистого поражения и не страдающих СД, составляют: ИЛ-1 β — 42 пг/мл, ФНО- α — 12 пг/мл, ИЛ-6 — 10,8 пг/мл. Это позволило нам рассчитать абсолютное и относительное количество лиц в каждой группе, имеющих повышенное содержание неспецифических воспалительных маркеров в сыворотке крови. Результаты представлены на рис. 5.

Представленные данные демонстрируют, что как абсолютные показатели содержания воспалительных и аутоиммунных маркеров, так и количество больных в группах с бессимптомным атеросклерозом превышают таковые в контрольной группе.

Результаты определения «базальных» уровней циркулирующих маркеров ЭД (ЭТ-1, ффВ и eNOs) у больных с бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе

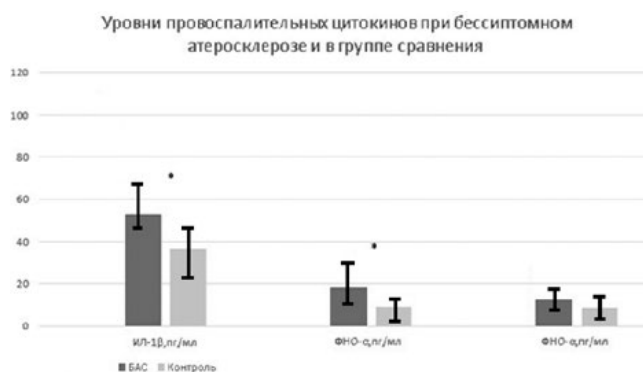


Рисунок 3. Уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с бессимптомным атеросклерозом и в группе сравнения; * — $p < 0,05$.

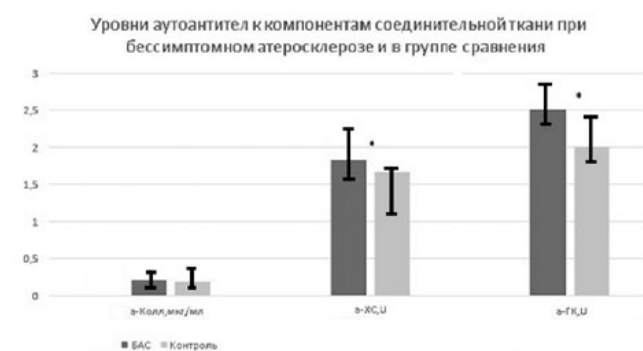


Рисунок 4. Уровни аутоантител к компонентам соединительной ткани у пациентов с бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе; * — $p < 0,05$.

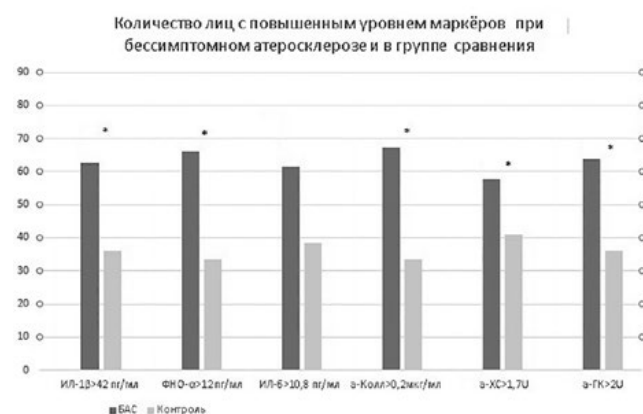


Рисунок 5. Количество лиц с бессимптомным атеросклерозом и лиц в контрольной группе, имеющих повышенные уровни специфических и неспецифических воспалительных маркеров (%); * — $p < 0,05$.

представлены на рис. 6. Видно, что для бессимптомного атеросклероза характерно достоверное повышение уровня ЭТ-1.

Соответственно результатам проведенных в нашей клинике исследований [2] дискриминационные значения «базальной» концентрации циркулирующих маркеров ЭД, определенные при помощи ROC-анализа, для лиц, не имеющих признаков сосудистого поражения и не страдающих СД, составляют: для ЭТ-1 не более 0,66 фмоль/мл; для ффВ не более 1,07 U/мл (что в значительной степени соответствует прилагаемой к диагностическому набору

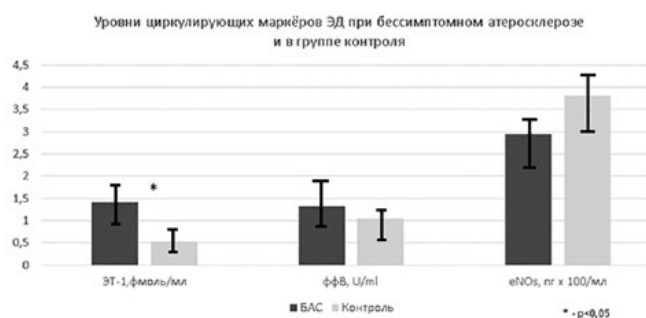


Рисунок 6. Уровни циркулирующих маркеров ЭД у пациентов с бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе.

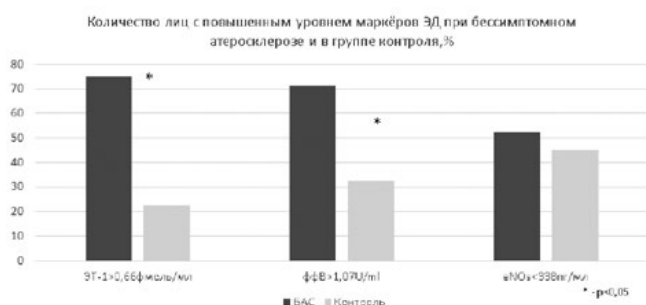


Рисунок 7. Количество лиц с бессимптомным атеросклерозом и лиц из контрольной группы, имеющих повышенные уровни циркулирующих маркеров ЭД.

инструкции, соответственно которой референтный диапазон определен как 0,5–1,5 U/мл), для eNOs не менее 338 пг/мл.

Эти данные позволили нам рассчитать абсолютное и относительное количество лиц в каждой группе, имеющих отклонения в содержании данных параметров. Результаты представлены на рис. 7, из которого видно, что количество лиц с повышением уровня циркулирующих

маркеров ЭД выше в группе бессимптомного атеросклероза, при этом для ЭТ-1 и ф-фВ различия носят достоверный характер.

Наиболее информативный маркер в отношении трехлетнего развития неблагоприятных исходов сердечно-сосудистого заболевания при бессимптомном атеросклерозе был определен нами при помощи оценки показателя AUC (площади под кривой) методом ROC-анализа. В отношении вероятности смерти от ИБС в течение трех лет исследованные нами маркеры показали следующие прогностические характеристики (табл. 1).

Как видно из представленных данных, наиболее информативным прогностическим маркером в отношении смерти от ИБС в течение трех лет оказался сывороточный уровень ИЛ-1β, показавший при бессимптомном атеросклерозе хорошую прогностическую значимость (AUC = 0,604) в отношении данного показателя.

Прогностические характеристики исследованных нами маркеров в отношении трехлетней вероятности развития ОКС при бессимптомном атеросклерозе представлены в табл. 2.

Наиболее значимым прогностическим маркером в отношении трехлетней вероятности развития ОКС при бессимптомном атеросклерозе оказался сывороточный уровень а-К, показавший достоверно ($p < 0,05$) хорошую прогностическую значимость (AUC = 0,658) в отношении данного показателя.

Прогностические характеристики исследованных нами показателей в отношении трехлетней вероятности развития первично-хронических форм ИБС (развитие и прогрессирование ХСН ишемической этиологии; нарушения ритма, обусловленные ИБС; проявление безболевой ишемии миокарда; появление стенокардии напряжения невысокого ФК, не требующей госпитализации в ПИТ и инвазивного лечения) представлены в табл. 3.

Таблица 1
Прогностическая информативность определения уровня провоспалительных цитокинов и уровня аутоантител при бессимптомном атеросклерозе в отношении трехлетнего риска смерти от ИБС

	ИЛ-1β	ФНО-α	ИЛ-6	Анти-К	Анти-ХС	Анти-ГК	ЭТ-1	ф-фВ	eNOs
AUC	0,604*	0,597	0,472	0,326	0,417	0,542	0,556	0,538	0,164

Примечание: * — $p = 0,05$.

Таблица 2
Прогностическая информативность определения уровня провоспалительных цитокинов и уровня аутоантител при бессимптомном атеросклерозе в отношении развития ОКС

	ИЛ-1β	ФНО-α	ИЛ-6	Анти-К	Анти-ХС	Анти-ГК	ЭТ-1	ф-фВ	eNOs
AUC	0,625*	0,520	0,355	0,658*	0,241	0,365	0,478	0,512	0,214

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3
Прогностическая информативность определения маркеров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов, уровня аутоантител и ПФЭ при бессимптомном атеросклерозе в отношении дебюта первично-хронических форм ИБС

	ИЛ-1β	ФНО-α	ИЛ-6	Анти-К	Анти-ХС	Анти-ГК	ЭТ-1	ф-фВ	eNOs
AUC	0,367	0,541	0,425	0,246	0,365	0,487	0,630*	0,548	0,542

Примечание: * — $p < 0,05$.

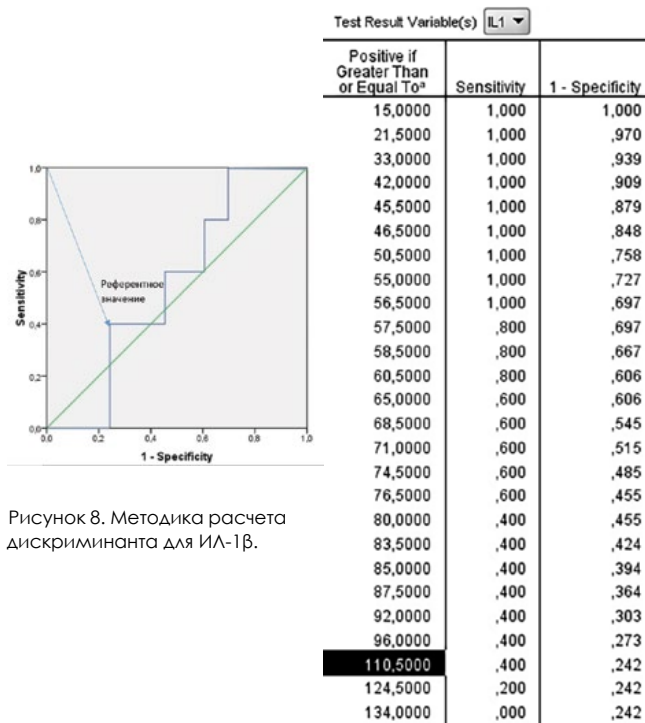


Рисунок 8. Методика расчета дискриминанта для ИЛ-1β.

Таким образом, наиболее значимым прогностическим маркером в отношении трехлетней вероятности развития первично-хронических форм ИБС при бессимптомном атеросклерозе оказался уровень ЭТ-1, показавший достоверно ($p < 0,05$) хорошую прогностическую значимость ($AUC = 0,630$) в отношении данного события.

Дискриминационные значения наиболее информативных прогностических показателей были определены нами как точки на кривой, ближе всего расположенные к левому верхнему углу. Методика расчета дискриминационного показателя для ИЛ-1β в отношении вероятности наступления летального исхода от ИБС в течение трех ближайших лет при субклиническом атеросклерозе представлена на рис. 8.

Таким образом, базальный уровень ИЛ-1β, находящийся выше значения 110 пг/мл, при бессимптомном атеросклерозе ассоциирован с повышенной вероятностью наступления летального исхода от любой формы ИБС в течение трех ближайших лет.

Методика расчета дискриминационного показателя для антител к коллагену в отношении вероятности развития ОКС в течение трех ближайших лет при субклиническом атеросклерозе представлена на рис. 9.

Таким образом, уровень аутоантител к коллагену более 0,23 мкг/мл при бессимптомном атеросклерозе ассоциирован с повышенной вероятностью развития ОКС в течение трех ближайших лет.

Методика расчета дискриминационного показателя для уровня ЭТ-1 в отношении вероятности проявления первично-хронических форм ИБС при бессимптомном атеросклерозе в течение трех ближайших лет представлена на рис. 10.

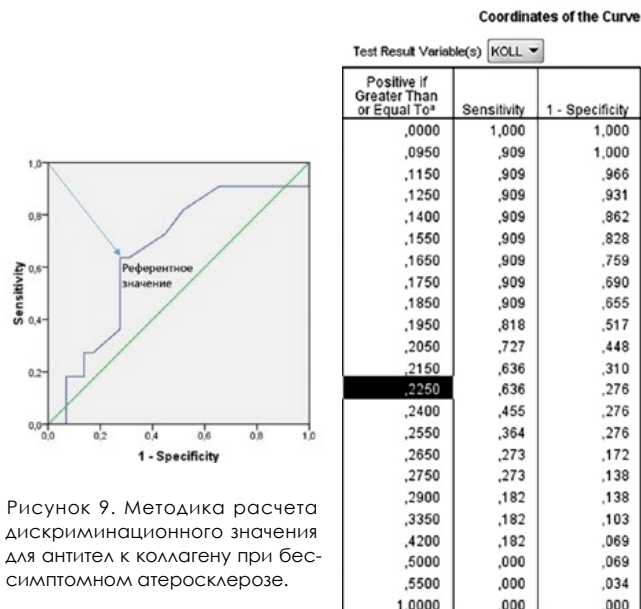


Рисунок 9. Методика расчета дискриминационного значения для антител к коллагену при бессимптомном атеросклерозе.

Таким образом, уровень ЭТ-1, превышающий при бессимптомном атеросклерозе 1,18 фмоль/мл, ассоциирован с повышенной вероятностью развития первично-хронических форм ИБС в течение трех ближайших лет.

Таким образом, при бессимптомном атеросклерозе наиболее значимым трехлетним предиктором наступления летального исхода от ИБС является уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β, превышающий 110 пг/мл. Лучшим значимым предиктором дебюта хронических форм ИБС при бессимптомном атеросклерозе оказался

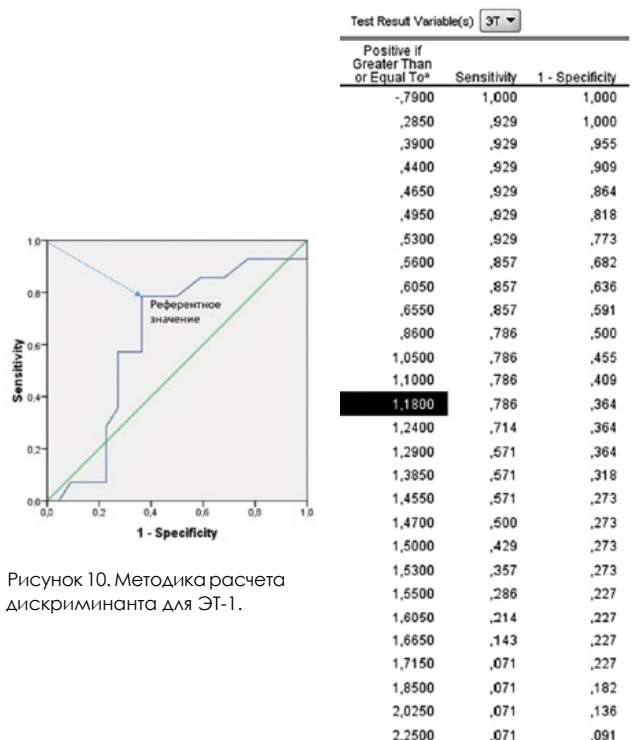


Рисунок 10. Методика расчета дискриминанта для ЭТ-1.

Таблица 4
Оценка относительного риска и аналитические характеристики изменения наиболее информативных показателей при бессимптомном атеросклерозе

	Смерть от ИБС	ОКС	Дебют стабильной ИБС
Показатель	ИЛ-1β	Анти-К	ЭТ-1
Odds Ratio	3,50 (ДИ 2,08–48,7)	7,01 (ДИ 2,21–35,5)	6,41 (ДИ 2,13–31,24)
Относительный риск	3,22 (ДИ 2,08–11,6)	4,00 (ДИ 2,14–7,35)	3,28 (ДИ 2,07–13,40)
Чувствительность	0,50 (ДИ 0,27–0,97)	0,73 (ДИ 0,43–0,92)	0,79 (ДИ 0,55–0,94)
Специфичность	0,78 (ДИ 0,75–0,80)	0,72 (ДИ 0,61–0,80)	0,64 (ДИ 0,48–0,73)
Прогностическая ценность положительного результата	0,11 (ДИ 0,01–0,22)	0,51 (ДИ 0,30–0,63)	0,58 (ДИ 0,40–0,69)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,97 (ДИ 0,93–0,99)	0,88 (ДИ 0,74–0,96)	0,82 (ДИ 0,63–0,95)

ЭТ-1, уровень которого, превышающий 1,18 фмоль/л, ассоциирован с повышенной трехлетней вероятностью наступления данного неблагоприятного события.

Наиболее надежным трехлетним предиктором развития ОКС при бессимптомном атеросклерозе показал себя сывороточный уровень суммарных антител к коллагену I и III типов. При бессимптомном атеросклерозе риск наступления данного неблагоприятного события повышается при уровне маркера более 0,23 мкг/мл.

Рассчитанные нами относительные риски наступления неблагоприятных исходов и аналитические характеристики изменения показателей маркеров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов, уровня аутоантител и эндотелиальной функции при бессимптомном атеросклерозе представлены в табл. 4.

Таким образом, нами установлено, что наличие выявляемых инструментальными методами исследования признаков атеросклеротического поражения сосудистой стенки у бессимптомных лиц ассоциировано со значимым изменением сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, нарастанием уровня аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки и изменением содержания циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции. Данные закономерности, по нашему мнению, не только объективно отражают патологические процессы, происходящие в сосудистой стенке на начальных этапах развития атеросклеротического процесса, но и непосредственно участвуют реализации механизмов, приводящих к прогрессированию заболевания.

Уровень ИЛ-1β, превышающий значение 110 пг/мл, при субклиническом атеросклерозе ассоциирован с повышенным трехлетним риском смерти от ИБС, повышение суммарной сывороточной концентрации аутоантител к коллагену I и III типов более 0,23 мкг/мл ассоциировано с достоверным риском развития ОКС, а сывороточная концентрация ЭТ-1 более 1,18 фмоль/мл ассоциирована с повышенной вероятностью дебюта первично-хронических форм ИБС в течение трех ближайших лет.

Выявленные нами закономерности создают предпосылки к возможности использования в клинической практике индивидуального подхода для оценки ближайшего риска

наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у бессимптомных больных, имеющих признаки поражения сосудистой стенки.

С этой целью у бессимптомных больных целесообразно проводить определение таких биохимических показателей, как уровень ИЛ-1β, сывороточная концентрации антител к коллагену I и III типов и ЭТ-1. Больных с показателями выше дискриминационных значений следует считать относящимися к группе максимального риска, нуждающимися в проведении активных лечебно-диагностических и превентивных мероприятий.

Список литературы

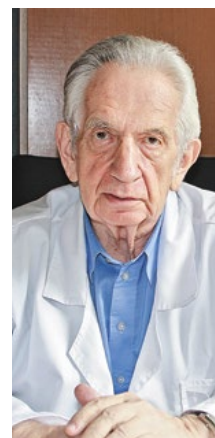
1. Бабаева А. Р., Тарасов А. А., Давыдов С. И., Емельянова А. Л. Иммунологические маркеры дисфункции сосудистого эндотелия в диагностике острого коронарного синдрома // Вестник ВолгГМУ, Волгоград, 2006. № 3 (19). С. 18–23.
2. Безбородова Т. А., Тарасов А. А., Резникова Е. А., Лекарева И. В., Захарьина О. А., Бабаева А. Р. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1. С. 28–33.
3. Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11 (3): 82–86.
4. ГОСТ Р 52379–2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика — Good Clinical Practices (GCP). М. Стандартинформ. 2014. 32 с.
5. Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 4. С. 4–8.
6. Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11 (2): 76–84.
7. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардиол. журн. 2004. № 1. С. 23–24.
8. Нагорнев В. А. Патогенез атеросклероза. // СПб, Изд-во ЗАО «Хромис». 2006. 240 с.
9. Hanley J. A., McNeil B. J. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve // Radiology. 1982. V. 143. № 1. P. 29–36.
10. Kottke TE. The lessons of COURAGE for the management of stable coronary artery disease. JACC 2011; 58 (2): 138–9.



Поражение сердца при артериальной гипертонии. Лекарственные методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию

М. А. Гуревич, проф.

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва



М. А. Гуревич

Cardiac involvement in hypertension. Medicinal methods of influence on hypertension and contractile dysfunction

M. A. Gurevich

Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре на основании данных литературы и многолетних собственных представлений подробно описаны современные сведения о поражении сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Обосновано клиническое и прогностическое значение гипертрофии ЛЖ при АГ на основании данных Эхо-КГ и ЭКГ. Прогрессирование АГ у пожилых значительно осложняется сопутствующими заболеваниями: ИБС, СД, ГЛЖ и др. Терапия больных АГ, кроме снижения АД, требует уменьшения ММ ЛЖ, профилактики ХСН. Патогенетическое значение имеют препараты, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): иАПФ, сартаны.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, дисфункция миокарда, сердечная недостаточность, иАПФ, сартаны, диуретики.

Summary

The review on the basis of literature data and own long-term views describes in detail current data on the defeat of the cardiovascular system in hypertension. The clinical and prognostic significance of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension based on echocardiographic data and ECG is substantiated. The progression of hypertension in the elderly is considerably complicated by concomitant diseases: coronary heart disease, diabetes, left ventricular hypertrophy etc. Therapy of patients with hypertension in addition to lowering blood pressure requires a reduction of the mass of the left ventricular myocardium, for the prevention of chronic heart failure. Drugs that reduce the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system — ACE-I, sartans — have pathogenetic importance.

Key words: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, myocardial dysfunction, heart failure, ACE-I, sartans, diuretics.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является одним из ведущих функциональных и органических изменений при артериальной гипертонии (АГ). Основой изменений сердца при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая возникает в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогуморальную активацию. Исследование NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) продемонстрировало, что частота ГЛЖ в популяции в среднем составляла 13,3 случая на тысячу человек. При уровне распространенности АГ около 30%, ГЛЖ у больных АГ (ГБ) выявляется в пять раз чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД (29,9 против 6,4 на тысячу человек) [1].

Медицинская и социальная значимость ГЛЖ связана с тем, что она является независимым и сильным

предиктором сердечно-сосудистой смертности [2, 3]. По материалам исследования NHANES II, лица с ГЛЖ имеют в два раза более высокий риск смерти от ИБС и от других болезней сердца.

ГЛЖ, по-видимому, у лиц с нормальным АД может способствовать риску смерти (послеинфарктное ремоделирование сердца, ревматические и склеротические поражения створок клапана, гипертрофическая кардиомиопатия).

Данными исследования LIFE [4] достаточно убедительно подтверждено, что степень ГЛЖ у больных ГБ имеет большее прогностическое значение, чем выраженность уровня АД, то есть гипертензивного синдрома. Предполагают, что степень ГЛЖ в большей мере коррелирует с уровнем активности РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы)

и выраженностью ремоделирования артерий в некоторых сосудистых бассейнах, чем с уровнем АД, сам же уровень АД имеет менее значимую связь с описанными ранее параметрами [5].

Следовательно, существует довольно убедительное мнение о том, что степень ГЛЖ в большей мере обуславливает вероятность тяжелых осложнений АГ: мозгового инсульта (МИ), острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Относительно повышения риска различных проявлений ИБС следует учитывать известное положение о том, что повышение потребности миокарда в кислороде возрастает при гипертрофии кардиомиоцитов (КМЦ). Исследование LIFE показало, что при одинаковой степени снижения АД препарат, блокирующий эф-

факты РААС в большей степени, чем β -адреноблокаторы (БАБ), снижает сердечно-сосудистый риск. Степень ГЛЖ в большей мере уменьшилась при приеме БРА (сартанов).

Клиническое значение ГЛЖ определяется еще и тем, что она является одним из существенных критериев определения стадии ГБ.

ГБ I стадии предполагает отсутствие поражения органов-мишеней, ГБ II стадии — наличие изменений одного или нескольких органов-мишеней (в первую очередь ГЛЖ). Диагноз «ГБ III стадии» устанавливается по факту наличия или отсутствия связанных с ней клинических проявлений (осложнений).

Выраженность повышения АД играет также большую роль в развитии ГЛЖ. Так, при АГ I степени ГЛЖ обнаруживается у 37,8%, при АГ II степени у 61,3%, при АГ III степени у 92,3 больных [6].

Имеются и другие сведения, выявлена лишь умеренная связь между уровнем АД и массой миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) [7]; было показано, что результаты СМАД теснее коррелируют с величиной ММ ЛЖ, причем более закономерная корреляция с ММ ЛЖ отмечалась у систолического АД (САД), чем у диастолического АД (ДАД).

Эхо-КГ — метод, позволяющий, кроме самого наличия ГЛЖ, определять тип ремоделирования ЛЖ. Различают концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ. При концентрической ГЛЖ отмечаются увеличенные индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и индекс относительной толщины стенки (ИОТС ЛЖ). Больные с концентрической ГЛЖ имеют самый высокий сердечно-сосудистый риск (включая смерть); больные с эксцентрической ГЛЖ (увеличенный ИММ ЛЖ и нормальный ИОТС ЛЖ) имеют промежуточный риск — 2,1 [2, 8].

Признаками гипертрофии при М-Эхо-КГ служит утолщение задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) и (или) межжелудочковой перегородки (МЖП) до величины более 10–11 мм. Масса мышцы ЛЖ в норме у мужчин не превышает 13 г/м², у женщин — 110 г/м²[9].

Типы гипертрофии ЛЖ у больных АГ:

1. концентрическая левожелудочковая гипертрофия (утолщение стенок более 45% без расширения полости ЛЖ);
2. диспропорциональная септальная гипертрофия (отношение толщины МЖП к толщине ЗСЛЖ более 1,3);
3. эксцентрическая недилатационная гипертрофия (утолщение ЗС ЛЖ менее 45% без расширения полости ЛЖ);
4. эксцентрическая дилатационная гипертрофия ЗС ЛЖ менее 45% вместе с расширением полости ЛЖ.

Левожелудочковая гипертрофия является одним из ведущих факторов риска развития недостаточности миокарда у больных АГ, так и других заболеваний сердца. Повышение АД способствует формированию ХСН, особенно при отсутствии адекватного лечения АГ [10].

Распространенность нормальной, концентрической и эксцентрической ГЛЖ приблизительно одинаковая и составляет по 30%; у мужчин чаще встречается концентрическая ГЛЖ, у женщин, особенно в период постменопаузы, преобладает эксцентрическая ГЛЖ.

С возрастом распределение вариантов ремоделирования увеличивается в сторону концентрической ГЛЖ, так же, как и у больных с тяжелой АГ.

Несомненное значение для диагностики ГЛЖ имеет ЭКГ-метод. М. С. Кушаковским и сотрудниками (1995) предложено различать пять основных типов ЭКГ при АГ [11]:

- I тип — ЭКГ с высокоамплитудными симметричными зубцами Т в левых грудных отведениях, в отведениях I, avL. У больных выявляются признаки гиперфункции ЛЖ, увеличение минутного объема (МО), относительное повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС);
- II тип — изометрическая гиперфункция ЛЖ. Увеличение амплитуды Q в левых грудных отведениях, двухфазные зубцы Т (–/+), инверсия зубца Т в avL,

уменьшение амплитуды зубца Т в V₆, синдром T_{v1} > T_{v6};

- III тип — признаки левожелудочковой гипертрофии с возрастанием амплитуды комплекса QRS и отклонением его влево, уплощение или двухфазность (–/+) зубцов Т в отведениях I, avL, V₅₋₆. Понижение АД_{сисст} коррелирует с уменьшением вольтажа зубца R в отведении avL;
- IV тип — высокоамплитудные QRS в левых грудных отведениях, увеличение их продолжительности более 0,10–0,11 с, более резкое отклонение электрической оси QRS влево. Исчезновение зубца r в отведениях V₁₋₂ с образованием глубоких комплексов QS. В отведениях I, avL, V₅₋₆ сегменты ST смещены книзу от изоэлектрической линии. В отведениях III, avF, avR, V₁₋₃ сегменты ST смещаются кверху от изолинии с вогнутостью вниз. Инверсия Т в отведениях I, avL, V₅₋₆, зубцы Т нередко двухфазные (–/+). Изменения реполяризации возникают вторично по отношению к уширенному и увеличенному комплексу QRS;
- V тип — уменьшение амплитуды комплексов QRS, различные нарушения внутрижелудочковой проводимости, возможные проявления перенесенных коронарных эпизодов (ИМ и т. д.). Отклонение ЭО QRS левее –30° обусловлено блокадой левой ножки пучка Гиса, нарастанием смещения сегмента ST книзу, инвертированные зубцы Т становятся заостренными и симметричными, смещение переходной зоны в грудных отведениях вправо.

Наши практические данные и результаты фундаментальных исследований М. С. Кушаковского и его школы (1995) убедительно продемонстрировали значение динамического ЭКГ-наблюдения и типов подобных нарушений при АГ. Нам представляется, что не следует избегать и недооценивать подобной ЭКГ-информации. Особенно она важна на первых этапах обследования больных практикующими врачами. Совершенно естественно, что должны

использоваться самые современные инструментальные исследования (различные варианты Эхо-КГ, МРТ, коронарография и др.).

АГ является одним из основных факторов, способствующих развитию ХСН. При многофакторном анализе риск развития СН в случаях наличия АГ составляет 2,07 для мужчин и 3,35 для женщин при популяционном риске 39 и 59 % соответственно [12].

Длительно существующее неконтролируемое повышение АД приводит к перегрузке левых отделов сердца, гипертрофии миокарда, дисфункции ЛЖ и, как результирующее, возникновению ХСН. Развитие АГ прогрессивно ускоряется при ее сочетании с ИБС, СД, ожирением, повышенной активностью РААС и САС. Известно, что указанные заболевания и состояния встречаются часто у пациентов с АГ; поражения сердца, приводящие к ХСН у пациентов с АГ, носят смешанный характер.

Признаки декомпенсации кровообращения проявлялись в шесть раз чаще при повышенном АД, чем при нормальном АД. Отечественное эпидемиологическое исследование ЭПОХА (2004) показало, что 75,4 % мужчин и 83,1 % женщин с различными стадиями ХСН имели АГ [3]. Повышение уровня САД тесно коррелирует с нарушением насосной функции ЛЖ.

Роль АГ особенно возрастает у пожилых и старых людей, возникает так называемая диастолическая СН. Развитие, течение и прогрессирование АГ у пожилых значительно осложняется сопутствующими ИБС, СД, ГЛЖ и нередко потреблением повышенного количества алкоголя.

Длительное воздействие на сердце АД, сочетающееся при АГ с СД, ожирением, курением, дислипидемией и др., приводит к нарастанию гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической дисфункции, которые способствуют развитию признаков декомпенсации гемодинамики. Реализация декомпенсации кровообращения происходит через развитие коронарного атеросклероза, ИБС. Данный процесс при наличии повышенного АД способствует развитию ИМ, си-

столической дисфункции и, сочетаясь с диастолической дисфункцией, ускоряет развитие симптомов ХСН.

Диагностика гипертрофии миокарда у пациентов АГ имеет несомненное значение для рациональной терапии и определения прогноза заболевания. Достаточно информативными диагностическими методами являются ЭКГ, различные варианты Эхо-КГ, МРТ, томография и др.

Определенные особенности развития ХСН при АГ имеются у пациентов с диастолической СН. Это больше чаще более старшей возрастной группы, с удовлетворительной ФВ ЛЖ 50 % и более. Развитие концентрической гипертрофии и фиброза стенки ЛЖ у этих больных приводит к нарушению его наполнения, синдрому малого выброса.

Подобные пациенты жалуются на утомляемость, одышку в покое, отмечаются расширение югулярных вен, влажные хрипы в легких, разлитой верхушечный толчок, протодиастолический ритм галопа.

Нарушение систолической функции ЛЖ при АГ развивается вследствие длительного наличия гипертрофии миокарда, гибели или апоптоза кардиомиоцитов и формирования фиброза.

Присоединение ИБС к АГ существенно увеличивает сопротивление миокардиальному кровотоку, возрастает ишемия миокарда вплоть до ИМ. Развитие острого ИМ гипертрофированного сердца приводит к изменению в ремоделировании. Фактором ухудшения прогноза больных АГ является СД. Функция сердца этих пациентов снижается за счет нарушения метаболизма миокарда, нарастания оксидативного стресса, диастолической дисфункции сердца. Одним из существенных критериев эффективности терапии больных АГ, кроме снижения АД, является снижение ММ ЛЖ.

Применение β -адреноблокаторов в лечении АГ у больных ХСН требует учета ряда особенностей. БАБ, используемые для лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ в качестве антигипертензивных препаратов, — карведилол, бисопролол и небиволол.

Карведилол как блокатор α - и β -адренергических рецепторов оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем другие β -адреноблокаторы. Препарат улучшает чувствительность тканей к действию инсулина и уменьшает экскрецию альбуминов с мочой. Благодаря этому карведилол полезен при лечении АГ у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом второго типа.

Бисопролол и небиволол, как БАБ с наибольшей селективностью, являются препаратами выбора при лечении АГ у больных с ХОБЛ. Бисопролол и небиволол в отличие от карведилола эффективны при приеме один раз в день, что усиливает приверженность больных к этим β -адреноблокаторам.

У больных СД и ИСАГ адекватная антигипертензивная терапия диуретиками снижала частоту возникновения основных ССО на 34 %, МИ на 22 %, фатальных и нефатальных коронарных осложнений на 54 % и общую смертность на 26 % (исследование SHEP) [13].

В многоцентровом исследовании Systolic Hypertension in Europe применение антагонистов кальция (АК) (при возможном сочетании их с иАПФ или БАБ) привело к снижению риска развития МИ на 69 % и снижению частоты всех ССО на 57 % [14].

Следовательно, повышенное АД является одним из ведущих факторов риска формирования ХСН у больных как с сохранной, так и сниженной систолической функцией ЛЖ. Особенно неблагоприятен прогноз в отношении развития декомпенсации при сочетании АГ, ИБС и СД.

Эффективным методом профилактики развития ХСН у пациентов АГ является более раннее выявление и эффективное лечение повышенного АД, а также защита органов-мишеней.

Принципиально новые данные по вопросам лечения ГБ изложены в исследовании LIFE. Применение лозартана в сравнении с действием atenолола привело к достоверно большему снижению общей сердечно-сосудистой смертности на 19 % и частоты возникновения МИ на 34 %.

Степень уменьшения выраженности ГЛЖ была гораздо большей также при лечении лозартаном [15].

Клинический эффект лозартана зависит не только от степени снижения АД, а и возможности влияния лозартана на активность РААС.

Уменьшение ММ ЛЖ происходит под воздействием комбинированной терапии. Существенно, что высокоэффективной являлась и низкодозовая комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом (2,0 и 0,625 мг соответственно). Подобная терапия оказалась более эффективной, чем полноразовая терапия ателололом (50 мг) [16]. Эффективность лечения больных АГ, помимо снижения АД, обусловлена уменьшением ММ ЛЖ. В ряде исследований снижение повышенной ММ ЛЖ у больных АГ приводило к достоверному уменьшению риска ССО, в том числе ХСН. Способность в разной степени снижать повышенную массу миокарда была выявлена у различных классов лекарственных средств: мочегонных препаратов, БАБ, иАПФ, БРА. Наиболее предпочтительными в этом отношении являются препараты, воздействующие на РААС. Они уменьшают гипертрофию КМЦ, снижают степень фиброза миокарда.

Адекватная антигипертензивная терапия значительно снижает риск развития ХСН как при снижении САД (ИСАГ), так и ДАД.

Комбинация иАПФ периндоприла с диуретиком индапамидом показала себя значительно более эффективной (исследование PICXEL) у больных АГ с ГЛЖ [17]. ИММ ЛЖ снизил-

ся на 13,6 г/м², тогда как у больных, получавших терапию эналаприлом, только на 3,9 г/м².

ГЛЖ является сильным предиктором развития МИ, ИМ и ХСН. ГЛЖ в настоящее время расценивается как последствие повышенной нагрузки и степени активации РААС (РААС — важнейший фактор ремоделирования сердечно-сосудистой системы, вызывающий фатальные осложнения).

Следовательно, снижение активности РААС, уменьшение выраженности ГЛЖ, достижение целевого уровня АД — важнейшие оставляющие проведения антигипертензивной терапии.

Список литературы

1. Brown D. W., Giles W. H., Croft J. B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am. Heart J.* 2000 Dec; 140 (6): 848–56.
2. Levy D., Garrison R. J., Savage D. D., Kannel W. B., Castelli W. P. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study. Ann. Intern. Med.* 1989 Jan 15; 110 (2): 101–7.
3. Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G., Gattobigio R., Borgioni C., Pearson T. A., Ambrosio G. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation.* 2001 Oct 23; 104 (17): 2039–44.
4. Danlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E., et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
5. Olsen M. H., Wachtell K., Hermann K. L., Frandsen E., Dige-Petersen H., Rokkedal J., Devereux R. B., Ibsen H. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. Am. Heart J.* 2002 Sep; 144 (3): 530–7.
6. Post W. S., Larson M. G., Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. *The Framingham Heart Study. Circulation.* 1994 Jul; 90 (1): 179–85.
7. Appel L. J., Stason W. B. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1993 Jun 1; 118 (11): 867–82.
8. Wachtell K., Dahlöf B., Rokkedal E. J., Papademetriou V., Nieminen M. S., Smith G., Gerds E., Boman K., Bella J. N., Devereux R. B. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am. Heart J.* 2002 Dec; 144 (6): 1057–64.
9. Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiology.* 1986; 57: 450–8.
10. Kannel W. B., Belanger A. J. Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 1991 Mar; 121 (3 Pt 1): 951–7.
11. Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Гиппократ, 1995. — 312 с.
12. Levy D., Larson M. G., Vasan R. S., Kannel W. B., Ho K. K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996 May 22–29; 275 (20): 1557–62.
13. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. — М., 1997. — 399 с.
14. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003 Jun; 21 (6): 1011–53.
15. Sica D. A., Weber M. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) trial have angiotensin-receptor blockers come of age? *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2002 Jul-Aug; 4 (4): 301–5.
16. De Luca N., Safar M. E. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2 mg/ indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients. *J. Hypertens* 2002; 20 (4).
17. Dahlöf B. The PICXEL study benefits of a low dose combination on left ventricular hypertrophy reduction. XIV European Meeting on Hypertension, Paris, 2004.



РКО присоединилось к глобальному проекту МММ 17

Уважаемые коллеги!

Международное общество по гипертензии (International Society of Hypertension) и Всемирная антигипертензивная лига (World Hypertension League) приглашают к участию в месячнике по измерению давления МММ 17 (May Measurement Month 2017). Это акция, во время которой в течение всего мая планируется измерять артериальное давление тем людям, которые не измеряли его до этого момента в течение года (то есть с 30 апреля 2016 года).

Амбициозной целью скрининга является измерить давление у 25 млн людей во всем мире (не менее 1% населения каждой страны). Главными задачами скрининга являются усиление выявления

артериальной гипертензии и снижение артериального давления у 2 млн гипертоников, которые в этом нуждаются согласно современным рекомендациям.

Во время акции необходимо скринировать 50–100 (или более по желанию) участников акции старше 18 лет, которым в течение года не измеряли давление. Артериальное давление измеряется трехкратно, и на каждого участника заполняется небольшая анкета (пол; возраст; наличие сердечно-сосудистых заболеваний, антигипертензивной терапии, вредных привычек). Данные вносятся в специальное приложение или в таблицу Excel.

Мы будем рады вашему участию!

К 60-летию профессора Л. М. Макарова

Леонид Михайлович Макаров — один из ведущих детских кардиологов России, специалистов в области детской аритмологии, функциональной диагностики, спортивной кардиологии. Он родился в 08 января 1957 года в Москве. После окончания Второго Московского медицинского института, постдипломной специализации в Детской клинической больнице имени Н. Ф. Филатова и трех с половиной лет работы участковым врачом в городской поликлинике, Леонид Михайлович был приглашен в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР в отдел кардиологии основателем отечественной школы детской кардиологии, профессором Н. А. Белоконов, которая долгие годы являлась его научным руководителем (кандидатская диссертация 1990 года), учителем и наставником в педиатрии и детской кардиологии. Пройдя долгий путь от младшего, затем старшего научного сотрудника отдела кардиологии института и последние 10 лет заведующего отделением Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, он выступил с инициативой создания в 2007 году на базе Центральной детской клинической больницы ФМБА России нового Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков (ЦСССА ФМБА России), который и возглавляет по настоящее время. Он является также главным специалистом по специальности «детская кардиология» ФМБА России.

Основная практическая и научная медицинская деятельность профессора Леонида Михайловича Макарова сосредоточена в области лечения и диагностики заболеваний сердца и сосудов и, прежде всего, нарушений ритма сердца у детей, семейных и наследственных заболеваний с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти в детском и подростковом возрасте, синкопальных состояний и спортивной кардиологии. Именно этим вопросам

были посвящены его кандидатская (1990) и докторская диссертации (1998), основные публикации и научные работы его учеников. Профессором Макаровым разработано и активно развивается новое научное направление в детской кардиологии и функциональной диагностике — изучение патогенеза развития и лечения синкопальных состояний у детей, сердечно-сосудистых заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти у детей и подростков, лиц молодого возраста и юных спортсменов. Он является одним из пионеров развития метода холтеровского мониторирования в нашей стране. Разработанные им диагностические подходы являются уже более 25 лет основным стандартом диагностики в ведущих кардиологических клиниках Российской Федерации, внедрены в отечественные и международные стандарты диагностики.

Леонид Михайлович — автор более 500 печатных работ в ведущих отечественных и зарубежных медицинских журналах, имеет три патента РФ, автор семи монографий, в том числе первой отечественной монографии по длительному мониторированию сердечного ритма «Холтеровское мониторирование», выдержавшей уже четыре издания (2000, 2003, 2008, 2017), автор фундаментального руководства «ЭКГ в педиатрии» в трех изданиях (2002, 2006 и 2013), соавтор шести монографий и многих национальных рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО): по допуску к спорту лиц с нарушениями сердечно-сосудистой системы (2011), предупреждению внезапной сердечной смерти (2012) и проведению методики холтеровского мониторирования (2013). Индекс Хирша Российского индекса научного цитирования составляет на январь 2017 года 16 баллов.

Наряду с лечебной и научной работой Леонид Михайлович активно занимается преподавательской и педагогической деятельностью, он много лет работал профессором кафедры клинической функциональной диагностики МГМСУ, кафедры клинической физио-



логии и функциональной диагностики и кафедры кардиологии ИПК ФМБА России. Под его научным руководством успешно защищены девять кандидатских и одна докторская диссертации.

Леонид Михайлович — лауреат премии мэра г. Москвы в области медицины за научную работу «Диагностика и лечение жизнеугрожающих аритмий и профилактика внезапной сердечной смерти у детей», лауреат Международной медицинской премии Альберта Швейцера (Лиссабон, Португалия 1996), премии ISHNE Award Международного холтеровского общества (2011) и ряда других отечественных и международных наград.

Профессор Макаров — член многих международных научных обществ и академий, президент Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, член правления Международного холтеровского общества, руководитель секции Российского общества кардиологов, 10 лет являлся первым вице-президентом Ассоциации детских кардиологов России, член Европейского общества кардиологии, Европейского общества сердечного ритма, Общества детских аритмологов США, Нью-Йоркской академии наук и других. Он член редколлегий отечественных журналов «Медицинский алфавит: Кардиология», «Медицинский алфавит: Современная функциональная диагностика», европейского журнала *Cardiology Journal*.

Редколлегия журнала, коллеги, ученики от всего сердца поздравляют Леонида Михайловича с юбилеем и желают ему здоровья, долголетия и дальнейших успехов в многогранной творческой работе.

Противостоять невидимой эпидемии

На III Всероссийском эндокринологическом конгрессе в рамках симпозиума «Можно ли противостоять невидимой болезни?», состоявшемся при поддержке компании «Мерк», были подняты вопросы профилактики сахарного диабета второго типа. Участники симпозиума обсудили вопросы диагностики, значимости лекарственной терапии, что поможет изменить естественное течение заболевания.

Сахарный диабет — эпидемия XXI века

Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, занимая третье место в мире среди основных причин смертности. Заболевание развивается постепенно и на первых порах незаметно для пациента. По данным ВОЗ, с 1980 года численность людей, страдающих диабетом, возросла во всем мире почти в четыре раза до 422 млн человек¹. Остро стоит проблема сахарного диабета и в России, где, согласно результатам первого национального эпидемиологического исследования NATION, 19,3% населения имеют пограничный уровень гликированного гемоглобина. Это означает, что порядка 20,7 млн человек в стране находятся в состоянии предиабета².

Исторические вехи:

60 лет успешного клинического опыта

Ровно 60 лет назад (1957) был разработан препарат Глюкофаж®, который и на сегодняшний день входит в мировые стандарты лечения сахарного диабета второго типа.

Препарат обязан своему появлению французскому диабетологу Жану Стерну, который изучал сахароснижающие свойства галегина (алкалоид, выделенный из козлятника аптечного), по структуре схожего с метформином, и наблюдал за краткосрочным его применением в качестве антидиабетического средства. Стерн первым попытался применить метформин для лечения сахарного диабета у человека, он и придумал название Глюкофаж (англ. glucophage — пожиратель глюкозы) для препарата и опубликовал свои результаты в 1957 году.

Метформин стал доступен в Британском национальном формуляре в 1958 году и начал впервые продаваться в Великобритании. В Канаде метформин был одобрен в 1972-м, а в США препарат был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами для лечения сахарного диабета второго типа в 1994 году. Глюкофаж® стал первым брендованным метформином для продажи в США, начиная с 03 марта 1995 года³.

С 2005 года метформин является препаратом первой линии терапии при сахарном диабете второго типа в рекомендациях Международной диабетической федерации, с 2006-го — препаратом первой линии в сочетании с нефармакологическим лечением (изменением образа жизни) сахарного диабета второго в рамках рекомендаций Американской и Европейской ассоциаций диабетологов (ADA и EASD). С 2007 года метформин — препарат для

медикаментозной профилактики развития сахарного диабета второго типа в рекомендациях ADA, а 06 июля 2016 года в инструкции по медицинскому применению препарата Глюкофаж® в России появилось новое показание: профилактика сахарного диабета второго типа у лиц с предиабетом с дополнительными факторами риска⁴.

Подтверждено клинической практикой

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии РМАНПО Александр Сергеевич Аметов сообщил, что основная сложность профилактики и лечения диабета заключается в том, что от начальных нарушений обмена веществ до постановки диагноза сахарного диабета второго типа может пройти 10–15 лет. В этот период путем профилактических мероприятий можно избежать заболевания и нормализовать метаболизм, поэтому врачи ищут способы борьбы с этим тяжелым инвалидизирующим заболеванием.

Применению метформина посвятил свое выступление кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Алексей Вадимович Зиллов. По его данным, в настоящее время метформин занимает центральное место во всех актуальных мировых рекомендациях по управлению сахарным диабетом второго типа и, несмотря на приход новых классов препаратов, в VIII пересмотре алгоритмов по управлению сахарным диабетом второго типа метформин остается приоритетным лекарственным средством для старта лечения заболевания.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Валентин Викторович Фадеев отметил, что метформин обладает доказанной безопасностью и может применяться для лечения пациентов с сахарным диабетом второго типа и различной сочетанной патологией. Он назначается как в виде монотерапии в дебюте заболевания, так и в виде комбинации с любыми сахароснижающими препаратами, включая инсулин, и на любом этапе терапии заболевания.

На симпозиуме также были приведены данные исследования «Программа профилактики диабета» (англ. Diabetes Prevention Program, DPP), проведенного Национальным институтом здоровья (англ. National Institutes of Health, NIH). В ходе исследования было доказано, что люди с высоким риском развития сахарного диабета второго типа (пограничный диабет или предиабет) могут снизить этот риск более чем на 30%, применяя метформин наряду с изменением образа жизни и диеты⁵.

¹<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/world-health-day/ru/>.

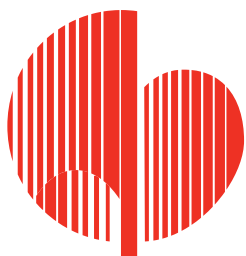
²Дедов И. И. и др. Распространенность сахарного диабета второго типа у взрослого населения России (исследование NATION). «Сахарный диабет», 2016.

³Bailey et al. Metformin the gold standard. A scientific handbook. 2007 John Wiley & Sons.

⁴А. В. Зиллов, А. А. Терехова. Метформин — 50 лет в клинической практике. Лечащий врач. Март 2008.

⁵<https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/diabetes-prevention-program-dpp/Pages/default.aspx>.





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
КОМПЛЕКС МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



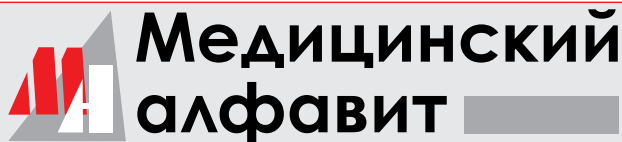
V ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2017

МОСКВА • 13-14 декабря 2017

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АРИТМОЛОГОВ

1–3 июня 2017 года

Москва, Краснопресненская наб., д. 12,
Центр международной торговли

Узнать более подробную информацию
о предстоящем съезде можно на сайтах
vnoa.ru и **mediexpo.ru**



Уважаемые коллеги!

Доброй традицией на протяжении последних десяти лет стало проведение национальных аритмологических форумов. В 2017 году национальный съезд аритмологов будет проходить в Москве.

Научная программа будет построена по принципу саммитов, включающих целый ряд мероприятий по заявленной теме.

Надеемся, что очередная встреча в Москве станет интересным и ярким событием в жизни профессионального сообщества и останется у участников приятным и добрым воспоминанием!

Ждем вас в столице!

Президент Съезда

А.Ш. Ревишвили

Академик РАН, профессор,
президент Общероссийской общественной организации
«Всероссийское научное общество специалистов по клинической
электрофизиологии аритмологии и кардиостимуляции»,
директор ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России

Председатели программного комитета

С.В. Попов

Академик РАН, профессор,
ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук» «НИИ кардиологии»

Е.А. Покушалов

Член-корр. РАН, профессор,
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт
патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Председатели научно-организационного комитета

С.П. Голицын

Д.м.н., профессор. Институт Клинической Кардиологии
им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс» Минздрава России

Д.Ф. Егоров

Д.м.н., профессор Городская клиническая больница №31 города
Санкт-Петербурга

Научные тематики Съезда

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ НАУКИ В АРИТМОЛОГИИ

- 1.1 Клинические механизмы
- 1.2 Генетика
- 1.3 Фармакология

2. НЕИНВАЗИВНАЯ АРИТМОЛОГИЯ

3. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ (МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ)

- 3.1 Клинические и эпидемиологические аспекты
- 3.2 Механизмы и компьютерное моделирование
- 3.3 Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий
- 3.4 Антиаритмические препараты
- 3.5 Катетерная абляция
- 3.6 Хирургия

4. ТРАДИЦИОННАЯ РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ

- 4.1 Инструменты: катетеры, источники, картографические, навигаторы
- 4.2 Показания

- 4.3 Результаты
- 4.4 Интервенционные, гибридные и хирургические подходы

5. ИКД

- 5.1 Первичная и вторичная профилактика
- 5.2 Технические аспекты
- 5.3 Внешние дефибрилляторы
- 5.4 Подкожный ИКД
- 5.5 Удаленный мониторинг

6. КАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ

- 6.1 Приборы
- 6.2 Электроды
- 6.3 Показания и результаты
- 6.4 Новые технологии

7. СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- 7.1 Технические аспекты
- 7.2 Показания и результаты

8. АРИТМИИ СЕРДЦА

- 8.1 Мониторинг аритмий

9. СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АРИТМОЛОГИИ (ДИАГНОЗ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ)

Стоимость участия:

Вид взноса	Стоимость, Р (вкл. НДС 18%)	
	Участник	Для членов ВНОА*
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС (с 21.02.2017 до 20.04.2017)	3 500	2 500
ПОЗДНИЙ РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС (с 21.04.2017 до 22.05.2017)	5 000	4 000
ОПЛАТА НА МЕСТЕ	5 000	4 000
ОДНОДНЕВНОЕ УЧАСТИЕ (без портфеля, без сертификата)	2 000	
СТУДЕНТЫ, АСПИРАНТЫ, ОРДИНАТОРЫ, ИНТЕРНЫ (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	
ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ	бесплатно	

*Общероссийская общественная организация «Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции»

МЭЭ МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор: expo@mediexpo.ru, +7 (495) 721-88-66

Русский
север



«Русский север» - серия кардио-препаратов для курсового приема

- Разнообразие форм выпуска - 30, 60, 90 таблеток
- Экономия при покупке больших упаковок
- Все лекарства производятся в Санкт-Петербурге по европейским стандартам качества GMP