

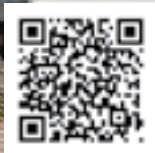
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2016

Том XI

Главная тема номера:
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ



АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{5,6}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{5,7}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ⁸



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ³



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁹



УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав: Арифон® Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу.
Показания к применению: Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия. **Особые указания:** **Нарушения функции печени:** При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. **Фоточувствительность:** В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Водно-электролитный баланс:** Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови:** Необходимо избегать риска развития гипокалиемии у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание кальция в плазме крови:** Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. **Диуретические препараты и функция почек:** Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет:** следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортивные:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания:** Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (аммодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тiorидазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридин, цизаприд, дифемалин, эритромицин (в/в), галофантрин, галофантин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин,

астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания:** калийсберегающие диуретики (амилорид, спиролактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Часто: макулопапулезная сыпь. Нечасто: рвота, геморрагический васкулит. Редко: астеня, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия. Неуточненной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT-интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тiazидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 3 блистера (синструющей по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.
(*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.)

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113-121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degautet J-P et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677-1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23:2929-2936. 5. Gaocong Z, Symonides B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:2579-2597. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18:1465-1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613-1622. EDIPSO 11 FL1013 VA - This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Недорога С.В., Сердцев, 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П № 015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru.

На правах рекламы

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 1' 2016

Том XI

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Пятилетний импакт фактор
РИНЦ (2014 г.) - 0.381

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Распространяется бесплатно в
медицинских учреждениях и на
образовательных мероприятиях
для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по
подписке 200 рублей.
Подписной индекс
«Пресса России»: 29573

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
e-mail: kardiiovestnik@cardioweb.ru

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Editorial address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15 a.
phone: +7(495)414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:

«Комплект Сервис»
123557, г. Москва, Большой
Тишинский пер., д. 8, стр. 1.

Полная или частичная
публикация материалов,
размещенных в журнале или
на сайте, допускается только
с письменного разрешения
редакции

Подписано в печать 01.02.2016 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Ю.Е. Ефремова (Москва, Россия) *к.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОМИОПАТИЙ (ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ)

ВВЕДЕНИЕ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ
2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ ГКМП
3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ
4. ДИАГНОСТИКА ГКМП
5. ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ ГКМП
6. НЕКОТОРЫЕ ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Аншелес, Я.В. Щиголева, И.В. Сергиенко, С.Н. Терещенко
ОСОБЕННОСТИ ПЕРФУЗИИ И СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Г.Э. Османкулова, А.М. Норузбаева

ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.В. Зыков, В.В. Кашталап, К.С. Шафранская, И.С. Быкова, В.В. Калаева, В.Н. Каретникова, С.А. Бернс, О.Л. Барбараш
СВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, Е.Б. Яровая, Ф.Т. Агеев
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ АНОМАЛЬНОЙ ЖАРЫ 2010 Г. (КОГОРТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.К. Осокина, Е.А. Пылаева, А.В. Потехина, А.Ю. Филатова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова, Т.В. Балахонова, Е.А. Ноева, Н.Ю. Рулёва, Т.Л. Красникова, Т.И. Арефьева
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

В.Н. Титов, Н.Н. Сажина, А.В. Ариповский, Н.М. Евтеева, О.А. Тибилова, В. В. Кухарчук
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕНАСЫЩЕННОСТИ ЛИПИДОВ КРОВИ МЕТОДАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ. РЕГУЛЯЦИЯ ИНСУЛИНОМ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ЧИСЛА ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ И ПОГЛОЩЕНИЯ КЛЕТКАМИ ГЛЮКОЗЫ

А.В. Максименко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНОГО РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОБУСЛАВЛИВАЕТ НОВЫЕ ЗАДАЧИ ИХ ИЗУЧЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С. А. Близняк, М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, О. А. Комар
ГОМОЗИГОТНАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

INTRODUCTION

1. DEFINITIONS AND GENERAL CHARACTERISTICS OF THE DISEASE
2. CURRENT UNDERSTANDING OF ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY
3. CLINICAL MANIFESTATION, NATURAL COURSE AND PROGNOSIS OF THE DISEASE
4. DIAGNOSIS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY
5. TREATMENT STRATEGY IN HYPERTROPHIC CARCADIOMYOPATHY
7. MISCELLANEOUS

ORIGINAL ARTICLES

A.A. Ansheles, Ya.V. Schigoleva, I.V. Sergienko, S.N. Tereschenko
SPECT MYOCARDIAL PERFUSION AND SYMPATHETIC INNERVATION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

G.E. Osmankulova, A.M. Noruzbaeva

LIPOPROTEIN - ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

M.V. Zykov, V.V. Kashtalap, K.S. Shafranskaya, I.S. Bykova, V.V. Kalaeva, V.N. Karetnikova, S.A. Berns, O.L. Barbarash
THE RELATIONS BETWEEN VARIOUS CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND IMPAIRED RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

M.D. Smirnova, T.V. Fofanova, E.B. Yarovaya, F.T. Ageev
PROGNOSTIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DURING THE HEATWAVE OF 2010 (COHORT OBSERVATIONAL STUDY)

A.K. Osokina, E.A. Pylaeva, A.V. Potekhina, A.Y. Filatova, M.I. Tripoten, O.A. Pogorelova, T.V. Balahonova, E.A. Noeva, N.Y. Ruleva, T.L. Krasnikova, T.I. Arefieva
PECULIARITIES OF T-CELL IMMUNITY IN CAROTID ATHEROSCLEROSIS

V.N. Titov, N.N. Sazhina, A.V. Aripovsky, N.M. Evteeva, O.A. Tibilova, V.V. Kukharchuk
EVALUATION OF THE DEGREE OF SATURATION OF BLOOD LPIPIDS BY PHYSICO-CHEMICAL AND BIOCHEMICAL METHODS. REGULATION OF FATTY ACID METABOLISM, NUMBER OF DOUBLE BONDS AND GLUCOSE UPTAKE BY INSULIN

A.V. Maksimenko

EFFICACY OF MEDICATIVE ADMINISTRATION REGIMEN OF ANTIOXIDANT ENZYME DERIVATIVES GROUNDS NEW TASKS FOR THEIR BIOMEDICAL INVESTIGATION

CLINICAL CASE

S. A. Bliznyuk, M. V. Ezhov, V.V. Kukharchuk, O. A. Komar
HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN YOUNG WOMEN: CLINICAL MANIFESTATIONS AND CURRENT TREATMENT OPTIONS

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Утверждены на заседании Российского медицинского научного общества терапевтов 12 ноября 2014 года и профильной комиссии по кардиологии 29 декабря 2013 года

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОМИОПАТИЙ (ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ)

Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Developed on the instructions of the Russian Health Ministry, approved by the Society of Emergency Cardiology and the leading committee of Cardiology

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Председатель – проф. Агеев Ф.Т. (г. Москва), зам. председателя – д.м.н. Габрусенко С.А. (г. Москва), д.м.н.

Постнов А.Ю. (г. Москва), академик РАН Акчурин Р.С. (г. Москва), к.м.н. Смирнова М.Д. (г. Москва).

**Комитет экспертов: проф. Карпов Р.С. (г. Томск), проф. Шапошник И.И. (г. Челябинск),
проф. Лопатин Ю.М. (г. Волгоград), проф. Барбараш О.Л. (г. Кемерово), проф. Галявич А.С. (г. Казань)**

Working group:

**Chair of working group – prof. Ageev PhT (Moscow), deputy chair of working group – MD Gabrusenko SA (Moscow), MD Postnov AY (Moscow), RAS Academician Akchurin RS (Moscow), PhD Smirnova MD (Moscow)
The Expert Committee: prof. Karpov RS (Tomsk), prof. Shaposhnik II (Chelyabinsk), prof. LopatinYuM (Volgograd),
prof. Barbarash OL (Kemerovo), prof. Galyavich AS (Kazan)**

ВВЕДЕНИЕ

Кардиомиопатии по-прежнему остаются одними из наименее изученных кардиологических заболеваний, являясь объектом активно развивающейся области современной кардиологии. Повышенный интерес к проблеме изучения заболеваний миокарда объясняется необходимостью дальнейшего изучения этиологии и патогенеза, многообразием и неспецифичностью их клинических проявлений, значительными диагностическими и терапевтическими трудностями. Постоянный рост частоты встречаемости различных форм кардиомиопатий связан, по-видимому, как с истинным увеличением числа подобных больных, так и с прогрессом современных диагностических технологий. Кроме того, за последнее десятилетие формируется принципиально новая концепция по вопросам определения понятия «кардиомиопатии» и их места в структуре заболеваний сердца, что связано с достижениями медицинской генетики, морфологии, иммунологии и молекулярной эндокринологии. Отражением современной эволюции знаний является постоянный пересмотр, обновление и уточнение соответствующего понятия и классификации.

Кардиомиопатии определяются как гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или дилатацией камер сердца и развивающихся вследствие различных причин,

но чаще имеющих генетическую природу. Патологический процесс может ограничиваться поражением сердца – первичные кардиомиопатии (генетические, смешанные и приобретенные) – или являться частью генерализованного, системного заболевания (вторичные кардиомиопатии), часто приводя к развитию сердечной недостаточности, ее осложнений и летальным исходам.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из основных и наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий. Полувековая история изучения проблемы ГКМП отражает значительную эволюцию знаний в вопросах этиологии, патогенеза, прогноза, вариантов клинического течения и лечения заболевания. Углубленное изучение различных аспектов патологии было тесно связано и обеспечено появлением прогрессивных инструментальных, морфологических и, наконец, молекулярно-генетических методов диагностики. Внедрение в практику современных визуализирующих методик: эхокардиографии (ЭХО-КГ), доплерографии, однофотонной эмиссионной компьютерной (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), мониторинга ЭКГ и др. определило прогресс в понимании механизмов патогенеза, диагностики заболевания и обоснования лечебной тактики.

ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ

В 2003 году создан Международный Комитет (ACC/ESC), объединивший американских и европейских экспертов по ГКМП, и опубликовано сообщение, суммировавшее основные положения, включая стратегию лечебных мероприятий. В конце 2011 года члены рабочей группы ACCF/AHA (Американская ассоциация сердца) оформили последние рекомендации по вопросам номенклатуры, эпидемиологии, этиологии, патофизиологии, диагностики, вариантов течения и лечения ГКМП, основанных на детальном анализе результатов многоцентровых исследований.

По современным представлениям, ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти (ВС). ГКМП характеризуется массивной (более 1,5 см) гипертрофией миокарда левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), с частым развитием обструкции выходного тракта ЛЖ при отсутствии известных причин (артериальная гипертензия, пороки и специфические заболевания сердца). Типичными являются морфологические изменения: массивная гипертрофия миокарда, аномалия архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), фибротические изменения мышцы сердца, патология мелких

интрамиокардиальных сосудов.

В настоящее время наблюдается повсеместный рост числа зарегистрированных случаев этой патологии как за счёт внедрения в практику современных методов диагностики, так и, вероятно, связи с истинным увеличением числа больных ГКМП. Согласно данным последних исследований, распространённость типичного фенотипа заболевания в общей популяции в разных странах мира является более высокой, чем считалось ранее, и составляет 0,2 %. Так, в США, по крайней мере, 600 000 человек имеют признаки этой патологии. Несмотря на генетическую гетерогенность различных популяций ГКМП одинаково часто выявляется в когортах населения различных стран и континентов. При отсутствии отечественных эпидемиологических исследований можно предположить не менее 300 000 больных ГКМП в России.

Нередко заболевание распознается случайно во время медицинских освидетельствований. ГКМП может диагностироваться в любом возрасте – от первых дней до последней декады жизни независимо от пола и расовой принадлежности, однако, преимущественно заболевание выявляется у лиц молодого трудоспособного возраста в наиболее активном, творческом и физическом плане периоде жизни, что определяет особую социальную важность этой проблемы. Ежегодная смертность больных ГКМП колеблется в пределах от 1 до 6%: у взрослых больных составляет 1-3 %, а в детском и подростковом возрасте, у лиц с высоким риском ВС – 4-6%.

Диапазон клинических проявлений крайне велик: от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны. До четверти больных ГКМП демонстрируют бессимптомное и стабильное течение заболевания и достигают нормальной для общей популяции продолжительности жизни (> 75 лет).

ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ ГКМП

2.1. Генетические аспекты ГКМП

Общепризнанной является концепция о наследственной природе ГКМП. В литературе широкое распространение получил термин «семейная гипертрофическая кардиомиопатия». Установлено, что большинство всех случаев заболевания являются наследуемыми, при этом основным типом наследования является аутосомно-доминантный при разной степени пенетрантности. Оставшуюся часть составляет так называемая спорадическая форма; в этом случае у пациента нет родственников, болеющих ГКМП или имеющих гипертрофию миокарда. Считается, что большинство, если не все случаи, спорадической ГКМП также имеют генетическую причину, то есть, вызваны случайными и/или неустановленными мутациями.

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, причиной которого являются более 1400 описанных к настоящему времени мутаций нескольких генов, кодирующих белки сердечного саркомера и некоторые несаркомерные белки. Типичная картина заболевания рассматривается как генетически обусловленная болезнь сердечного саркомера.

К настоящему времени известны 11 белковых компонентов, выполняющих контрактильную, структурную или регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП (табл. 1). Причём в каждом гене множество дефектов могут быть причиной заболевания (полигенное мультиаллельное заболевание).

Описанные при ГКМП генетические дефекты характеризуются высокой популяционной специфичностью, разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений. К наиболее частым причинам заболевания в странах Западной Европы и США относятся мутации

Основным методом диагностики остается эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ). В настоящее время особое место занимают современные визуализирующие методики, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ), обладающая большей разрешающей способностью и позволяющая получить более точную информацию о структурных нарушениях в сердце.

в генах тяжелой цепи бета-миозина и миозин-связывающего белка С, при этом в каждой популяции вклад различных генов в заболеваемость неодинаков.

На базе лаборатории медицинской генетики РКНПК МЗ РФ создан и постоянно пополняется банк образцов крови пациентов с ГКМП и их родственников. По собственным данным, основанным на обследовании большой выборки российских больных ГКМП, мутации в гене тяжелой цепи β -миозина являются причиной 17% всех и 25% семейных случаев заболевания. При этом выявлено 13 миссенс-мутаций в гене тяжелой цепи сердечного бета-миозина (β -МНС), из которых 6 обнаружены впервые, а 7 были ранее описаны и не отличаются по фенотипическим проявлениям в других популяциях. По частоте выявления дефектов в гене β -МНС обследованная российская популяция занимает промежуточное положение между немецкой, датской (13%) и североамериканской (США – 19%-48%) когортами больных ГКМП. У пациентов с мутациями в гене β -МНС наблюдалась большая выраженность клинических проявлений, гипертрофии МЖП и более раннее начало заболевания, в сравнении с пациентами, у которых мутаций в данном гене обнаружено не было. Четыре ранее не описанные мутации (Ala13Thr, Ala729Pro, Lys835Thr, Trp827Cys) характеризовались наибольшей тяжестью клинических и морфофункциональных проявлений и неблагоприятным прогнозом (внезапная смерть в молодом возрасте).

Российская популяция характеризуется значительной национальной и генетической гетерогенностью. На её формирование оказали влияние различные этногенетические процессы, происходившие на обширном географическом пространстве в течение ряда веков, включавшие многочис-

Таблица 1. Основные генетические детерминанты ГКМП

65-85 % всех мутаций	Около 15 - 20 % всех мутаций
✓ тяжелая цепь бета-миозина ~35-45 %	✓ эссенциальная и регуляторная легкие
✓ миозин-связывающий белок С ~15-20 %	✓ цепимиозина
✓ тропонин Т ~15-20%	✓ альфа-тропомиозин
	✓ альфа-актин
	✓ сердечный тропонин I
	✓ тяжелая цепь альфа-миозина
	✓ титин
	✓ тропонин С

Рисунок 1. Основные патогенетические факторы развития ГКМП



ленные миграции, смешивание и интеграцию. Мутации в гене β -MHC играют важную роль в этиологии ГКМП у российских пациентов, однако, это далеко не единственный ген, ответственный за развитие заболевания. Для определения стратегии ДНК-диагностики ГКМП в России необходимо определить роль других кандидатных генов и идентифицировать ещё неизвестные локусы, этиологически связанные с развитием заболевания.

Целый ряд наследственных нарушений метаболизма и болезней накопления, как правило, манифестирующие в детском и молодом возрасте, могут имитировать фенотип и клиническую картину ГКМП. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматриваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда. В эту группу относятся митохондриальные нарушения, болезнь Андерсона-Фабри, гликогенозы; болезни, вызванные мутациями в генах, кодирующих регуляторную субъединицу γ 2 АМФ-активированной протеинкиназы (PRKAG2) или X-связанный лизосомассоциированный ген, кодирующий мембранные белки (LAMP2, болезнь Данона); синдромы LEOPARD, Noonan, Beckwith-Wiedemann, атаксия Фридрейха; амилоидоз и другие. При этом каждая из патологий имеет свои особенности. Так, заболевание, связанное с мутацией в гене PRKAG2, часто сопровождается синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Применение такого термина как «митохондриальная ГКМП» признается неприемлемым, предпочтительным является формулировка диагноза: например, «синдром Нунана с ГЛЖ». Нередко возникают проблемы в связи с нередким развитием ГЛЖ у спортсменов («спортивное сердце», «сердце атлета»).

Генетический дефект, реализующийся под влиянием и в условиях окружающей среды, приводит к формированию основного субстрата болезни, ГКМП – выраженной гипертрофии миокарда со специфическими морфофункциональными нарушениями.

Патофизиология ГКМП определяется сложным комплексом взаимосвязанных звеньев, основными из которых являются: обструкция выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ), диастолическая дисфункция (ДД), митральная регургитация (МР), ишемия миокарда, электрофизиологические нарушения и аритмии, особенности автономной регуляции кровообращения (рис. 1). Характерно гиперконтрактивное состояние миокарда при нормальной или уменьшенной полости ЛЖ вплоть до ее облитерации в систолу. Расстройства внутрисердечной гемодинамики при ГКМП весьма разнообразны и определяют

широкую палитру клинических проявлений: одышка, болевой синдром, аритмии, пре- и синкопальные состояния, высокая вероятность ВС, снижение толерантности к нагрузкам и другие проявления.

2.2. Обструкция выносящего тракта левого желудочка

В зависимости от наличия или отсутствия градиента систолического давления в полости ЛЖ, ГКМП разделяют на обструктивную и необструктивную, что определяет клиническую картину и имеет важное практическое значение при выборе тактики лечения.

По выраженности градиента обструкции выделяют три гемодинамических подгруппы: градиент в покое ≥ 30 мм рт. ст. (т.н. базальная обструкция); лабильная обструкция, характеризующаяся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины; латентная обструкция, которая вызывается только при нагрузке и провокационных фармакологических пробах (в частности, вдыханием амилнитрита, при приеме нитратов или внутривенным введением изопроterenола).

Обструкция ВТ ЛЖ возникает вследствие переднего систолического движения створок митрального клапана и систолического контакта створок с МЖП. Механическое сопротивление в ВТ ЛЖ создает условия для увеличения скорости выброса в период раннего систолического изгнания крови из ЛЖ, переднего систолического движения передней створки митрального клапана (ПСД МК) и ее средне-систолического соприкосновения с МЖП, возникающих в результате присасывающего эффекта или феномена Вентури. Кроме того, сокращаясь, неправильно ориентированные сосочковые мышцы тянут митральный клапан, створки которого к тому же имеют избыточную длину, в сторону МЖП, что приводит к уменьшению и без того суженного ВТ ЛЖ и вызывает или усугубляет его обструкцию. Неизбежным следствием смещения митральной створки является перегрузка ЛП и МР, тяжесть которой прямо пропорциональна выраженности обструкции. Обструкция ВТ ЛЖ является дополнительной гемодинамической причиной развития дилатации ЛП.

Обструкция ВТ ЛЖ приводит к сложным нарушениям внутрисердечной гемодинамики, в том числе к увеличению систолического давления в полости желудочка, удлинению периода расслабления камер, повышению диастолического давления в

ЛЖ, МР, ишемии миокарда, уменьшению сердечного выброса. Обструкция ВТ ЛЖ при ГКМП носит динамический характер, меняется в зависимости от степени нагрузки и сократимости миокарда, объема желудочка, состояния постнагрузки. Нарастание градиента давления в ВТ ЛЖ отмечается при физической нагрузке, увеличении силы сердечных сокращений и назначении препаратов с положительным инотропным эффектом, при проведении пробы Вальсальвы. Выраженность обструкции снижается в условиях увеличения преднагрузки ЛЖ (увеличение объема циркулирующей крови, поднятие нижних конечностей), при снижении сократительной функции миокарда и назначении препаратов с отрицательным инотропным эффектом.

Соприкосновение передней створки митрального клапана с МЖП, наблюдаемое практически у всех больных обструктивной ГКМП, приводит к нарушению её движения. В результате хронической травмы передней створки при соприкосновении с МЖП в диастолу у больных с ГКМП отмечается уплотнение и утолщение её, а также соответствующей эндокардиальной поверхности МЖП.

Кроме субаортальной обструкции, у больных ГКМП, главным образом, в средней трети МЖП описана среднежелудочковая обструкция, когда сужение мышечного типа создается между перегородкой и задней папиллярной мышцей. Обструктивный тип заболевания с выраженным внутрижелудочковым градиентом давления приводит к увеличению напряжения стенки ЛЖ, ишемии миокарда ЛЖ, гибели кардиомиоцитов и развитию фиброзной ткани.

Субаортальный градиент и ассоциированное с ним повышение внутрижелудочкового давления отражают истинное механическое сопротивление ВТ ЛЖ и являются патофизиологически и прогностически важными факторами у больных ГКМП.

К настоящему времени накоплены достаточные доказательства, свидетельствующие о том, что больные обструктивной ГКМП характеризуются более выраженными клиническими проявлениями и демонстрируют более тяжелое течение и прогноз заболевания, что при показаниях (градиент давления ≥ 50 мм рт. ст. в покое или при провокационных пробах у больных с тяжелой симптоматикой) приводит к выбору альтернативных по отношению к медикаментозному методов коррекции.

Предположить наличие обструкции ВТ ЛЖ можно при выслушивании систолического шума в III-IV межреберье слева от грудины. Систолический шум в проекции верхушки сердца с частой иррадиацией в подмышечную область свидетельствует о МР.

2.3. Диастолическая дисфункция левого желудочка

Одной из важнейших патофизиологических составляющих ГКМП, определяющей клиническую картину, течение и прогноз заболевания, является диастолическая дисфункция миокарда (ДД). По существу ГКМП можно рассматривать как идеальную модель диастолической СН, поскольку при этом заболевании страдают две основные детерминанты диастолического наполнения ЛЖ – активная релаксация и растяжимость миокарда. Гипертрофия миокарда, хаотическое расположение сократительных элементов, интерстициальный фиброз приводят к нарушению активного расслабления, снижению податливости ЛЖ, и, как следствие, к возрастанию сопротивления наполнению ЛЖ, повышению давления наполнения, т.е. к нарушению диастолической функции (ДФ).

Повышение жёсткости миокарда происходит пропорционально увеличению массы миокарда, снижению объема ЛЖ, а также развитию фиброза миокарда у больных ГКМП, что неизбежно приводит к повышению диастолического давления в ЛЖ. Наличие обструкции ВТЛЖ приводит к дополнительной систолической нагрузке на ЛЖ, что также сказывается на ДФ. Систолическая функция ЛЖ у больных ГКМП нормальная или повышена.

ДД ЛЖ приводит к повышению давления в ЛП, его гиперфункции и гипертрофии, в результате чего поддерживается адекватное наполнение ригидного ЛЖ. В дальнейшем увеличение давления в ЛП приводит к его дилатации и повышению давления заклинивания в легочных капиллярах. Последнее в свою очередь вызывает застой в лёгких, проявляющийся в виде одышки и слабости. Эти изменения в ЛП способствуют возникновению фибрилляции предсердий, что еще больше усугубляет состояние.

ДД ЛЖ обнаруживается и при других заболеваниях (клапанные поражения, артериальная гипертензия, ИБС). Однако именно при ГКМП, являясь следствием генетических нарушений и компенсаторного ответа на нарушения сократительной функции ЛЖ, диастолическая дисфункция, пусть и являясь вторичной, предстает основой гемодинамических нарушений.

Распространенность ДД ЛЖ среди больных ГКМП составляет не менее 80%. Нарушения наполнения ЛЖ встречаются как при обструктивной, так и необструктивной формах ГКМП, а также при бессимптомном течении и не зависят от выраженности гипертрофии ЛЖ.

ДД с нарушением наполнения ЛЖ, ведущая к повышению давления в ЛП и КДД ЛЖ, снижению ударного объема и сердечного выброса, венозному застою в легких, является причиной одышки, головокружений, пре- и синкопальных состояний, детерминирует толерантность к физическим нагрузкам у больных ГКМП. Выше перечисленные симптомы могут быть следствием и других важных патофизиологических механизмов, таких как ишемия миокарда, обструкция ВТ ЛЖ в сочетании с МР и мерцательной аритмией.

Клиническим следствием нарастания ДД и обструкции ВТ ЛЖ является прогрессирование хронической СН, усугубление ишемии и электрической нестабильности миокарда. Электрическая нестабильность миокарда обуславливает развитие нарушений сердечного ритма, включая жизнеугрожающие аритмии и фибрилляцию предсердий.

2.4. Ишемия миокарда

ГКМП – заболевание, при котором помимо одышки частым симптомом являются разнообразные боли в области сердца, носящие характер кардиалгии и/или типичной стенокардии. Усилия многих ученых направлены на происхождение этого клинического феномена, на выявление ишемии как потенциальной причины, а также на распознавание генеза недостаточности кровоснабжения миокарда у больных ГКМП.

Среди возможных причин ишемии миокарда у больных ГКМП можно выделить следующие: относительная коронарная недостаточность, обусловленная снижением плотности капиллярного русла в гипертрофированном миокарде; микроваскулярная болезнь; нарушение ДФ ЛЖ, приводящее к снижению эффективного давления коронарной перфузии в диастолу и патологическим изменениям микроциркуляции

миокарда; уменьшение коронарного резерва; наличие «мышечных мостиков» над эпикардальными коронарными артериями; сдавливание перегородочных ветвей коронарных артерий; обструкция ВТ ЛЖ; спазм крупных коронарных артерий; первичные нарушения метаболизма глюкозы, кислорода и жирных кислот в кардиомиоцитах; а также присоединившийся атеросклероз коронарных артерий, особенно в старших возрастных группах.

У больных ГКМП может наблюдаться тяжелая ишемия вплоть до развития инфаркта миокарда. Патологоанатомические исследования подтвердили наличие у больных ГКМП с интактными коронарными артериями очаговых или диффузных изменений миокарда от начального мелкоочагового фиброза до обширных областей крупноочагового трансмурального кардиосклероза, которые являются следствием длительно существующего ишемического процесса. По мере прогрессирования заболевания у ряда больных регистрируется снижение насосной функции ЛЖ и/или ПЖ, связанное с развитием фиброза миокарда. Фиброз в данном случае может быть результатом трансформации клеток миокарда, потерявших межклеточные контакты, что часто наблюдается в местах хаотичного расположения мышечных волокон, или следствием ишемии и инфаркта миокарда на фоне микровакулярной патологии, а также присоединившегося коронарного атеросклероза. Крупноочаговый фиброз миокарда может приводить к истончению стенок желудочков, снижению обструкции ВТ желудочков, нарушению систолической функции, увеличению объемов полостей сердца, при этом дилатация менее выражена, чем при ДКМП.

Рост коллагеновой сети из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания превращается в важный фактор патогенеза и постепенно нарастающей хронической СН. В процессе ремоделирования миокардиальная ишемия приводит к повреждению и гибели части кардиомиоцитов, происходит склерозирование погибших клеток, изменяется взаиморасположение оставшихся кардиомиоцитов, изменяется геометрия и размеры полостей сердца и, как следствие, нарушается его функция. Эти структурно-функциональные изменения являются основой прогрессирования заболевания.

Атеросклероз коронарных артерий может сопутствовать ГКМП, особенно в старших возрастных группах. Среди больных ГКМП старше 45 лет атеросклероз коронарных артерий встречается примерно в 25% случаев, а в некоторых случаях является причиной манифестации заболевания, прежде протекавшего латентно. Следует отметить, что коронарный атеросклероз может быть одной из причин синкопальных состояний и внезапной смерти больных ГКМП среднего и пожилого возраста. Учитывая невозможность полного исключения атеросклеротических изменений в коронарных артериях при оценке жалоб и проведении неинвазивных исследований, проведение коронароангиографии является обязательным у больных ГКМП, имеющих болевой синдром в грудной клетке.

При ГКМП наличие существенной обструкции ВТ ЛЖ, выраженность гипертрофии миокарда, ДД и ишемии миокарда являются важнейшими и тесно связанными между собой детерминантами тяжести клинических проявлений, функциональных нарушений и «качества жизни» больных.

2.5. Классификация ГКМП

Сегодня не существует единой классификации ГКМП.

При этом выделяются семейная (семейный анамнез) и спорадическая формы заболевания.

Морфологический принцип предполагает разделение в зависимости от локализации и выраженности гипертрофии (табл. 2).

Таблица 2. Классификация ГКМП в зависимости от локализации гипертрофии (E.D. Wigle)

Классификация	%
I. Гипертрофия ЛЖ:	
А) Асимметрическая гипертрофия , в том числе:	
- гипертрофия МЖП	≈ 90%
- среднежелудочковая гипертрофия	≈ 1%
- апикальная (верхушечная) гипертрофия	≈ 3%
- гипертрофия свободной латеральной или задней части МЖП	≈ 1%
Б) Симметрическая (концентрическая) гипертрофия	≈ 5%
II. Гипертрофия правого желудочка (редко в сочетании с гипертрофией ЛЖ)	≈ 1%

Возможные варианты: гипертрофия базального отдела, передней, переднебоковой, задней части МЖП, диффузная гипертрофия МЖП.

В зависимости от наличия или отсутствия обструкции ВТ ЛЖ в покое и при нагрузке выделяют следующие варианты ГКМП:

- обструктивный (обструктивная ГКМП): градиент давления в ВТ ЛЖ >30 мм рт.ст. с развитием субаортальной или среднежелудочковой обструкции;
- латентный (градиент давления ВТ ЛЖ <30 в покое и >30 мм рт. ст. при нагрузке);
- необструктивный (градиент давления ВТ ЛЖ <30 в покое и при нагрузке).

Подразделение больных по принципу локализации и выраженности гипертрофии, наличия и тяжести обструкции ВТ ЛЖ имеет важное клиническое значение, влияет на выбор тактики лечебных мероприятий.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинические проявления заболевания крайне разнообразны и малоспецифичны: от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать ВС. Временной диапазон появления первых симптомов заболевания крайне широк: от первого года жизни до преклонного возраста. Как правило, болезнь манифестируется медленным развитием неспецифической симптоматики с жалобами больного на слабость, быструю утомляемость, одышку, головокружение.

Неспецифичность клинических проявлений, преобладание бессимптомного течения заболевания определяет большие трудности диагностики ГКМП. Так, по нашим данным, основанным на ретроспективном анализе материалов историй болезни 300 больных ГКМП, находившихся на обследовании в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в течение 20 последних лет, ошибочность первичной диагностики составила более 50%, предположительными и часто неправильными диагнозами являлись: ИБС, инфаркт миокарда (13.4%), порок сердца (14.6%), миокардит (1%), артериальная гипертония (2.6%), пролапс митрального клапана (1%). Некоторое улучшение этой ситуации в последнее десятилетие, прежде всего, связано с большей доступностью ЭхоКГ-исследования и большей осведомленностью врачей в отношении данной патологии.

В развернутой фазе заболевания при ГКМП наиболее частыми клиническими проявлениями являются одышка, разнообразные болевые ощущения в грудной клетке кардиалгического и/или стенокардитического характера, нарушения ритма сердечной деятельности (перебои, учащенное сердцебиение), головокружение, пре-, и синкопальные состояния. У большинства симптоматичных больных наблюдается сочетание нескольких жалоб вплоть до полного симптомокомплекса. Так, в когорте наблюдаемых нами пациентов при первичной госпитализации 40% больных имели более 3 субъективных симптомов. Обязательное использование комплекса инструментальных методик: ЭКГ и, прежде всего, ЭхоКГ, позволило обосновать диагностическую концепцию ГКМП.

Наиболее частая жалоба больных ГКМП – прогрессирующая одышка инспираторного характера, что и служит поводом к обращению за медицинской помощью и свидетельствует о появлении и прогрессировании СН, чаще наблюдается при обструктивной форме. Причиной являются ДД, обструкция ВТ и ишемия миокарда, развитие фибрилляции предсердий.

Болевой синдром при ГКМП, в первую очередь, связан с ишемией миокарда.

В основе частой жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца у больных ГКМП лежат разнообразные нарушения ритма сердца: синусовая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Пресинкопальные и синкопальные состояния, наблюдающиеся у 10-40% больных ГКМП, – важный синдром, на основе которого строится стратификация риска ВС и тактика ведения.

ГКМП – практически единственное кардиоваскулярное за-

болевание, которое может манифестировать в любом возрасте человека от младенчества до глубокой старости (с первых дней и до 90 лет), при этом, средний возраст больных при установке диагноза составляет 30-40 лет. По современным представлениям ГКМП следует отнести к категории неуклонно прогрессирующих заболеваний.

При этом отчетливо выделяются пять основных вариантов течения и исходов:

1 - стабильное, доброкачественное (почти у 25% больных бессимптомное) течение при нормальной в сравнении с общепопуляционной продолжительностью жизни (75 лет и более);

2 - фибрилляция предсердий (пароксизмальная или постоянная), ассоциированная с сердечной недостаточностью различной степени выраженности повышенным риском тромбоэмболических осложнений, включая инсульт;

3 - прогрессирующее течение – усиление одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома (атипичные боли, стенокардия), появление пре- и синкопальных состояний, аритмий, прогрессирование сердечной недостаточности при сохраненной систолической функции ЛЖ и синусовом ритме или в терминальной стадии с ремоделированием ЛЖ и систолической дисфункцией;

4 - «конечная стадия» – дальнейшее прогрессирование явлений застойной сердечной недостаточности, связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ;

5 - внезапная сердечная смерть – высокий риск ВС в связи с непредсказуемыми желудочковыми тахикардиями, чаще у лиц молодого возраста, в отсутствие симптомов заболевания (в том числе у спортсменов).

Следует отметить, что пациент с ГКМП на всем протяжении своей жизни может демонстрировать принадлежность к разным вариантам течения заболевания, что зависит как от «естественного течения» болезни, так и от возможностей лечебной ее коррекции.

Прогноз при ГКМП в целом представляется благоприятным. Ежегодная смертность у взрослых пациентов составляет 1–3%, тогда, как у детей и подростков достигает 4–6%, при этом, по данным разных исследований, от 50 до 90% летальных исходов развивается внезапно. Последние европейские проспективные наблюдения больных ГКМП в течение 5 лет и более в целом показали благоприятный прогноз заболевания, ежегодная смертность не превышала 1%. Наибольшая смертность, ассоциированная с ВС, характерна для молодых больных ГКМП, а среди больных среднего и старшего возраста – от прогрессирования СН и инсультов. У лиц молодого возраста прогноз ГКМП менее определен. Тем не менее, современный взгляд на прогноз при ГКМП состоит в том, что более чем у четверти больных заболевание протекает благоприятно и продолжительность жизни не отличается от таковой в общей популяции. В целом лучший прогноз у больных старшего возраста, потому как у этой категории больных заболевание изначально отличалось более благоприятным течением.

По данным собственного проспективного наблюдения, 10-летняя выживаемость больных ГКМП составляет 82,5%,

5-летняя выживаемость – 94,5%. Большинство (59,2%) больных ГКМП демонстрируют стабильное течение, 37,9% – прогрессирующий характер заболевания. Доля больных с бессимптомным характером заболевания была крайне немногочисленной (2,9%), что характеризует особенность наблюдаемой «госпитальной» когорты больных ГКМП.

Максимальное неблагоприятное влияние на прогноз больных ГКМП – наличие МА, эпизодов неустойчивой ЖТ, неадекватной реакции АД при проведении ВЭМ теста и обмороков, выраженность ДД ЛЖ и СН ФК III. При этом больные с умеренными нарушениями ДФ ЛЖ продемонстрировали 100%-ю выживаемость к моменту окончания проспективного наблюдения, а все умершие больные имели выраженную ДД или МА, наличие которой также свидетельствует о тяжелых диастолических нарушениях. Во всех выявленных комбинациях признаков в качестве наиболее важных прогностических неблагоприятных факторов присутствуют МА и эпизоды неустойчивой ЖТ. Наличие у обследованных больных МА и эпизодов неустойчивой ЖТ снижает прогнозируемую выживаемость к 90-му месяцу наблюдения до 22%. Сочетание всех 5 неблагоприятных факторов предполагает 100%-ю летальность в течение 8 лет.

Вариабельность прогноза определяет необходимость детальной стратификации риска фатальных осложнений заболевания, поиск доступных прогностических предикторов и критериев оценки проводимого лечения.

Наиболее грозным осложнением ГКМП, очевидно, определяющим прогноз и часто не ассоциированным с выраженностью клинической симптоматики, является внезапная смерть. Потенциальными механизмами развития ВС у больных ГКМП кроме первичных желудочковых аритмий или первичных гемодинамических коллапсов могут быть полная блокада сердца, асистолия, крупноочаговый инфаркт миокарда, быстрое атриовентрикулярное проведение по дополнительным путям или АВ узлу, документированные как события, предшествующие ВС. Однако истинную причину ВС у больных ГКМП определить весьма сложно. Обращает на себя внимание многообразие предрасполагающих патофизиологических факторов, создающих условия для запуска и реализации механизмов внезапной смерти.

3.1. Стратификация риска внезапной смерти у больных ГКМП

ГКМП является наиболее часто встречающейся причиной ВС среди лиц молодого возраста, при этом ВС может быть первым и единственным проявлением заболевания. Задача прогнозирования и предотвращения ВС у больных ГКМП остается наиболее важной и актуальной. В настоящее время появились эффективные методы профилактики ВС, в связи с чем выявление больных ГКМП с высоким риском ее развития может принципиально повлиять на прогноз заболевания в этой особой категории пациентов. При этом при ГКМП ВС может наблюдаться в любом возрасте, однако, значимо чаще развивается у молодых (моложе 30 лет) пациентов. Это осложнение заболевания является чаще фатальным, заканчивающимся летальным исходом, однако, имеются случаи успешной реанимации после документированных случаев остановки сердца, развития устойчивой ЖТ, фибрилляции желудочков, пароксизмов наджелудочковой (мерцательной) тахикардии.

Все больные ГКМП на этапе первичного обследования и/или в процессе динамического наблюдения должны быть стратифицированы на наличие следующих факторов риска ВС:

- а) указания в персональном анамнезе на регистрацию фибрилляции желудочков, эпизодов устойчивой ЖТ или остановки сердца, включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в связи с наличием желудочковых тахиаритмий;
- б) указания на ВС у родственников, включая имплантацию ИКД в связи с наличием желудочковых тахиаритмий в семейном анамнезе;
- с) необъяснимые эпизоды потери сознания;
- д) наличие документированных эпизодов неустойчивой ЖТ (3 или более комплексов с частотой более 120 уд/мин) по результатам амбулаторного СМ-ЭКГ;
- е) максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм.

В рамках стратификации риска ВС у пациентов с ГКМП целесообразно оценить адекватность прироста АД в процессе проведения нагрузочного теста.

Стратификацию риска ВС целесообразно проводить на периодической основе (каждые 12-24 месяца) у больных ГКМП с установленными факторами риска, у которых КД не был имплантирован.

Согласно собственным результатам в ходе проспективного 10-летнего наблюдения, из 174 умерли 18 (10,3%) больных, из которых в 11 (65,6%) случаях отмечен внезапный характер смерти. Высокую прогностическую значимость в предсказании внезапного фатального исхода заболевания сохранили все основные неблагоприятные прогностические факторы. При этом возрастает роль эпизодов неустойчивой ЖТ, пароксизмальной формы МА и обмороков в качестве предикторов высокого риска ВС больных ГКМП. МА является одним из основных факторов, не только неблагоприятно влияющих на прогноз, но и наряду с неустойчивой ЖТ определяющих высокий риск ВС больных ГКМП, что до последнего времени являлось предметом дискуссии. Не подлежит сомнению тот факт, что развитие МА, являясь проявлением патологического ремоделирования сердца при ГКМП, представляется как отдельный вариант прогрессирующего естественного течения заболевания. Особая тяжесть течения и прогноза заболевания демонстрируется при сочетании нескольких из неблагоприятных признаков.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА ГКМП

Детальная оценка клинических проявлений и результатов объективного обследования, данных анамнеза (включая семейный), генодиагностика, анализ результатов инструментальных методов позволяет с высокой вероятностью заподозрить и подтвердить диагноз ГКМП.

Современный уровень развития медицинской генетики, разработка и внедрение в широкую клиническую практику высокоточных методов ДНК-диагностики с использованием полимеразной цепной реакции определяет значительный прогресс в распознавании целого ряда патологических процессов. ДНК-диагностика, направленная на поиск генетических дефектов как причины заболевания, признана «золотым стандартом» диагностики ГКМП и включена европейскими и американскими экспертами в алгоритм ведения пациентов. Это обусловлено ее высокой специфичностью и возможностью использования как критерия дифференциальной диагностики. Метод анализа ДНК безопасен и, в случае обнаружения известной мутации, даёт окончательное подтверждение диагноза ГКМП. Важно отметить, что данный подход является практически единственным, который эффективен на доклинической стадии и позволяет проводить медико-генетическое консультирование. Достоинством метода является возможность заочного обследования групп риска.

Важным достоинством ДНК-диагностики является возможность предвидеть развитие заболевания до времени появления симптомов, что позволяет заранее начать наблюдение за пациентом, уменьшая вероятность неблагоприятного исхода. Наконец, во многих случаях, можно предвидеть прогноз заболевания, исходя из характера и локализации генетического дефекта. Все эти преимущества определяют необходимость широкого использования молекулярно-генетических методов для диагностики ГКМП.

4.1. Стратегия генетического тестирования и семейного скрининга

1. Генодиагностика и генетическое консультирование рассматривается как часть общей оценки при обследовании пациента с ГКМП.

2. Пациенты с ГКМП, проходящие генетическое тестирование, должны быть осведомлены в ходе консультирования по вопросам наследственности сердечно-сосудистых заболеваний и клинического значения полученных результатов.

3. Скрининг (клинический, с или без генетического тестирования) рекомендуется для родственников первой степени родства больного ГКМП.

4. Генетическое тестирование на ГКМП и другие генетические причины необъяснимой гипертрофии миокарда рекомендуется у пациентов с атипичной клинической картиной заболевания или при подозрении на наличие в качестве причины иных генетических нарушений.

5. Генетическое тестирование обосновано в отношении родственников первой степени родства для тестирования риска развития ГКМП.

6. Полезность генетического тестирования в оценке риска внезапной смерти при ГКМП представляется неопределенной.

7. Проведение генетического тестирования не показано у

родственников пациентов без установленной патогенной мутации.

8. Проведение клинического скрининга не показано у генотип-отрицательных родственников при семейной форме ГКМП.

9. У носителей патогенных мутаций без фенотипических проявлений ГКМП рекомендуется проведение ЭКГ, трансторакальной ЭхоКГ и клинического обследования в определенные промежутки времени (от 12 до 18 месяцев у детей и подростков и каждые 5 лет для взрослых) в зависимости от возраста и клинического статуса.

4.2. Электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ

Измененные ЭКГ выявляются у абсолютного большинства больных, даже часто в отсутствие жалоб. Наиболее типичными, хотя и малоспецифичными, ЭКГ признаками являются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и/или МЖП, включая вольтажные, изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, сглаженный и отрицательный зубец T), патологический зубец Q или зубцы QS в тех или иных отведениях, что порой является причиной ошибочной диагностики инфаркта миокарда.

ГКМП принадлежит к категории сердечно-сосудистых патологий, при которых наиболее частым и весьма важным в клиническом и прогностическом плане проявлением заболевания являются нарушения ритма сердца (НРС). С внедрением СМЭКГ в обязательный план обследования пациентов ГКМП стало очевидным, что многообразные расстройства сердечного ритма регистрируются практически у всех больных ГКМП.

Согласно собственным результатам, у 96,5% обследованных больных ГКМП регистрируются разнообразные нарушения ритма сердца: ЖЭ в 81,4%, эпизоды неустойчивой ЖТв 23%, НЖЭв 72,8%, эпизоды НЖТв 31,8%, постоянная форма МАв 6,9%, пароксизмы МАв 2,7% случаев. При этом в ходе проспективного наблюдения доля больных с пароксизмальной формой МА возрастала с 11,8 до 19,1%, постоянной МА — с 6,9 до 14,8%. В силу определяющего влияния на тяжесть клинических проявлений и прогноз заболевания в спектре НРС у больных ГКМП наибольшее значение имеют неустойчивая ЖТ и фибрилляция предсердий, частота выявления которой неуклонно увеличивается по мере естественного течения и прогрессирования патологического процесса, и детерминирована степенью нарушения ДФ и обструкции ВТ ЛЖ.

Съемка ЭКГ (в 12 отведениях) необходима при обследовании всех больных с подозрением на ГКМП и в процессе динамического наблюдения при ГКМП.

1. Суточное амбулаторное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) рекомендуется для выявления у больных ГКМП эпизодов ЖТ и отбора кандидатов для имплантации ИКД.

2. СМЭКГ или регистрация события рекомендуется больным ГКМП с жалобами на сердцебиение и/или головокружение.

3. Повторная регистрация ЭКГ рекомендуется у пациентов с ГКМП в случае ухудшения симптоматики.

4. Регистрацию ЭКГ рекомендуется повторять каждые 12-18 месяцев в качестве компонента скрининг-алгоритма у подростков первой степени родства по отношению к больному ГКМП, не имеющих эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда.

5. Регистрация ЭКГ рекомендуется как компонент скрининг-алгоритма у родственников первой степени родства больных ГКМП.

6. СМЭКГ целесообразно повторять раз в 1-2 года больным ГКМП, у которых ранее не выявлялись эпизоды ЖТ.

7. Регистрацию ЭКГ целесообразно рекомендовать больным ГКМП стабильного клинического течения для выявления асимптоматических нарушений проводимости и ритма сердца, а также фибрилляции предсердий.

8. СМЭКГ может быть использована у больных ГКМП с целью выявления асимптоматических пароксизмов мерцания/трепетания предсердий.

9. С учётом установленной роли МА как важнейшего неблагоприятного фактора, определяющего тяжесть клинических проявлений и функциональное состояние, прогноз и высокую вероятность ВС больных ГКМП, рекомендуется использовать методический подход к прогнозированию фибрилляции предсердий по результатам анализа длительности сигнал-усредненной Р-волны при СМЭКГ.

4.3. Эхокардиография

Основным и доступным визуализирующим методом диагностики ГКМП является ЭхоКГ. Комплексное исследование с анализом показателей не только ТМДП, но ЛВП и ТМД-ЭхоКГ, позволяет получить важную информацию для оценки диастолической функции. С практической точки зрения, такой подход представляется наиболее оправданным в связи с известными трудностями в интерпретации результатов обычного ДЭхоКГ исследования.

1. ЭхоКГ при первичном обследовании рекомендуется всем пациентам с подозрением на ГКМП.

2. Повторные ЭхоКГ исследования рекомендуются больным ГКМП с изменениями в клиническом статусе или появлением новых сердечно-сосудистых событий.

3. ЭхоКГ рекомендуется как компонент скрининг-алгоритма членов семьи больного ГКМП, если хотя бы один из них не является генотип-отрицательным и выявлена ассоциированная с заболеванием генная мутация.

4. Периодическое (через 12-18 месяцев) ЭхоКГ-скрининг рекомендуется для детей больных ГКМП, начиная с возраста 12 лет и ранее, когда очевидны признаки быстрого роста и полового созревания и/или планируются интенсивные занятия спортом или имеются указания на случаи ВС в семье.

5. Трансэзофагальная ЭхоКГ рекомендуется для проведения интраоперационного контроля при септальной миктомии.

6. ЭхоКГ и ЭхоКГ с интракоронарным введением контрастного вещества у больных ГКМП в процессе проведения септальной алкогольной абляции.

7. ЭхоКГ должна использоваться с целью контроля результатов хирургического лечения (септальная миктомия) и септальной алкогольной абляции у больных с обструктивной ГКМП.

8. ЭхоКГ, проводимая каждые 1-2 года, может быть полез-

на у больных ГКМП стабильного течения для динамической оценки степени гипертрофии миокарда, обструкции ВТ ЛЖ и миокардиальной функции.

9. ЭхоКГ в условиях нагрузки может быть использована для выявления и количественной оценки уровня динамической обструкции при её отсутствии в покое у больных ГКМП.

бедительны, может быть полезной для принятия решения о медикаментозной терапии, при планировании септальной миктомии и оценке возможности проведения септальной алкогольной абляции.

11. Проведение ЭхоКГ в сочетании с внутривенным введением контрастного вещества целесообразно в сложных диагностических ситуациях (апикальная ГКМП, инфаркт верхушки ЛЖ, сложности в оценке выраженности гипертрофии), особенно, когда другие визуализирующие методы (в частности, МРТ-томография) недоступны или противопоказаны.

12. Серийное проведение ЭхоКГ целесообразно у клинически бессимптомных пациентов, имеющих родственника первой степени родства больного ГКМП, а генетический статус неизвестен. Исследования могут проводиться каждые 12-18 месяцев у детей и подростков и каждые 5 лет у взрослых.

13. ЭхоКГ у пациентов с ГКМП не следует проводить чаще, чем раз в год, когда нет существенной динамики в клиническом статусе больного.

14. ЭхоКГ в условиях нагрузки и/или контрастная ЭхоКГ не рекомендуется, когда обычная рутинная методика убедительно подтверждает диагноз ГКМП и/или нет подозрений на наличие стабильной обструкции ВТ ЛЖ, связанной с самостоятельной клапанной патологией.

4.4. Магнитно-резонансная томография сердца

1. Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) применяется у больных с подозрением на ГКМП в случаях неубедительных результатов ЭхоКГ.

2. МРТ у пациентов с установленным диагнозом ГКМП рекомендуется, когда требуется дополнительная информация о локализации и выраженности гипертрофии или анатомии митрального клапана и папиллярных мышц, адекватно не определенных по результатам ЭхоКГ, для решения вопроса о применении инвазивных методик.

3. Применение МРТ сердца целесообразно для выявления апикальной гипертрофии и/или аневризмы при неубедительности результатов ЭхоКГ.

4. У отдельных пациентов с установленным диагнозом ГКМП и неопределенно стратифицируемых по риску ВС (раздел 3.1.) проведение МРТ с гедолинием может быть полезным при определении дальнейшей тактики лечения.

5. МРТ сердца может давать полезную информацию в случаях дифференциальной диагностики между ГКМП, амилоидозом, болезнью Фабри, LAMP2-синдромом.

4.5. Нагрузочные тесты

1. Нагрузочный тредмил-тест у пациентов с ГКМП целесообразен для определения функциональной способности и эффективности проводимой терапии.

2. Тредмил-тест с мониторингом ЭКГ и АД целесоо-

бразен для стратификации риска ВС больных ГКМП.

3. Больным ГКМП, у которых пиковый градиент давления не превышает 50 мм рт. ст., проведение ЭхоКГ в условиях нагрузки целесообразно для определения и количественной оценки динамической обструкции ВТ ЛЖ.

4.6. Выявление сопутствующей ишемической болезни сердца

1. Коронароангиография (или компьютерное томографическое исследование) показано больным ГКМП с жалобами на дискомфорт в грудной клетке, имеющим промежуточную или высокую вероятность развития ИБС, когда наличие сопутствующей коронарной патологии изменит лечебную стратегию.

2. У больных ГКМП с жалобами на дискомфорт в грудной клетке и низкой вероятностью развития ИБС целесообразно

проводить оценку анатомии коронарного русла с помощью компьютерного томографического исследования на предмет возможной сопутствующей коронарной патологии.

3. У больных ГКМП с жалобами на дискомфорт в грудной клетке и низкой вероятностью развития ИБС целесообразно проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с целью оценки ишемических изменений и нарушений перфузии миокарда для исключения возможной ИБС.

4. У бессимптомных больных ГКМП проведение рутинной ОЭКТ и стресс ЭхоКГ для выявления скрытой ишемии, связанной с ИБС, не показано.

5. Оценка коронарного резерва на основе количественной оценки миокардиального кровотока по результатам ПЭТ не имеет существенного значения для определения прогноза при ГКМП.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ ГКМП

По современным представлениям лечебная стратегия определяется в процессе подразделения больных на категории в зависимости от описанных выше вариантов течения и прогноза (рис. 2). Все больные ГКМП, включая носителей патологических мутаций без фенотипических проявлений болезни и больных с бессимптомным течением заболевания, нуждаются в динамическом наблюдении, в ходе которого оценивается характер и выраженность морфологических и гемодинамических нарушений.

Лечебная тактика при ГКМП определяется основными патофизиологическими факторами развития заболевания: обструкция ВТ ЛЖ, выраженность ДД, МР и ишемии миокарда, характер и тяжесть нарушений сердечного ритма, а также сопутствующей патологией. Особое значение имеет выявление факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и повышенный риск ВС, в частности, скрытых прогностически значимых аритмий.

К общим мероприятиям относятся ограничение значительных физических нагрузок и запрещение занятий спортом, способных вызывать усугубление гипертрофии миокарда, повышение внутрижелудочкового градиента давления и риска ВС. У больных ГКМП в рамках здорового образа жизни целесообразно проведение аэробных упражнений низкой интенсивности.

Для предупреждения инфекционного эндокардита в ситуациях, связанных с развитием бактериемии, особенно при обструктивных формах ГКМП, рекомендуется антибиотико-профилактика, аналогичная таковой у больных с пороками сердца.

5.1. Бессимптомные пациенты с ГКМП

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о необходимости проведения активной медикаментозной терапии наиболее многочисленной группе больных с бессимптомной или малосимптомной формами ГКМП и низкой вероятностью ВС. Противники активной тактики обращают

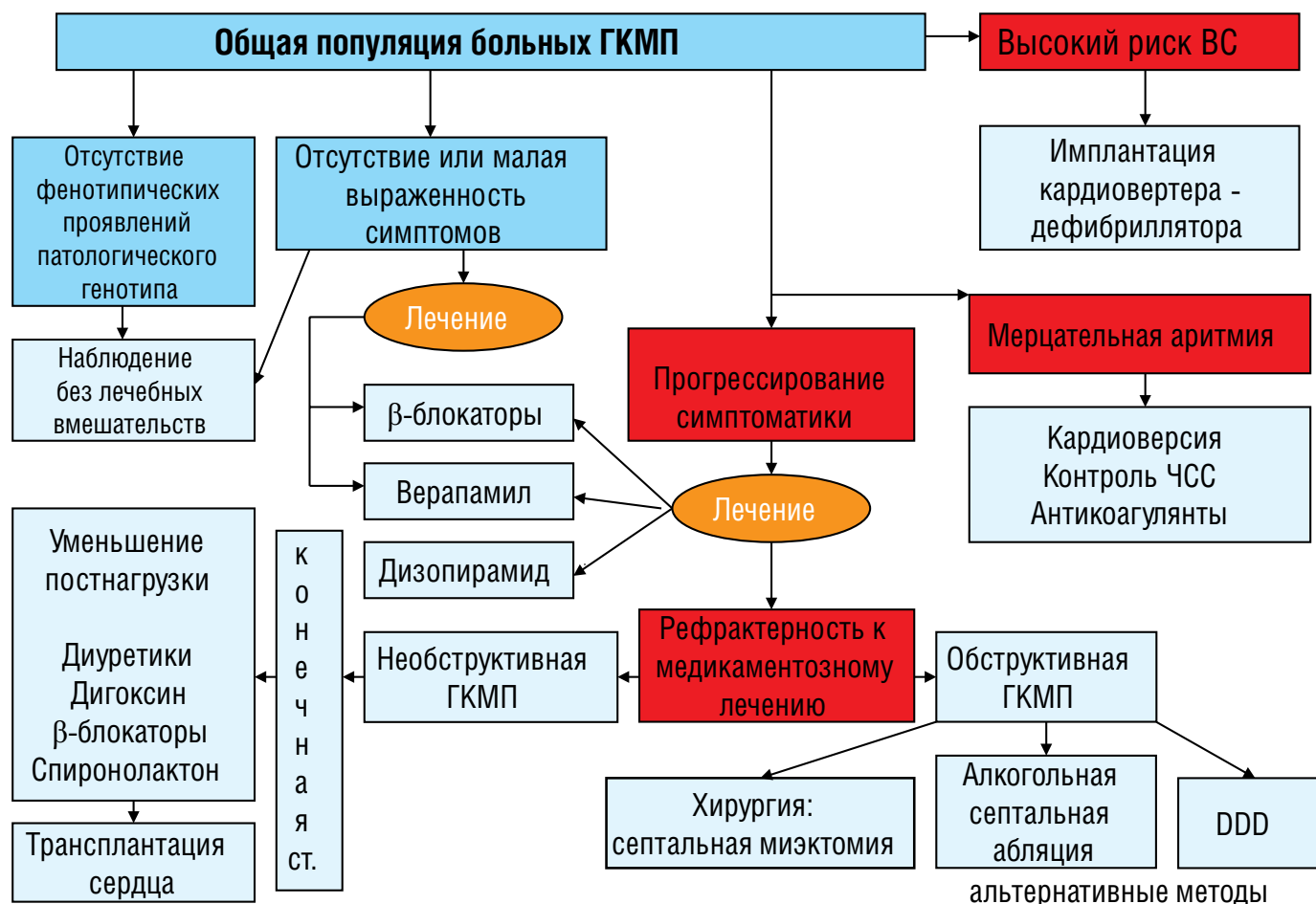
внимание на то, что при благоприятном течении заболевания продолжительность жизни и показатели смертности не отличаются от таковых в общей популяции. Некоторые же авторы указывают, что использование в этой группе пациентов β -адреноблокаторов и антагонистов кальция (верапамил) может способствовать сдерживанию гемодинамических нарушений и клинической симптоматики. При этом никто не оспаривает тот факт, что выжидательная тактика в случаях бессимптомного или малосимптомного течения ГКМП возможна лишь при отсутствии признаков внутрижелудочковой обструкции, обмороков и серьезных нарушений сердечного ритма, отягощенной наследственности и случаев ВС у близких родственников.

• Тактика лечения пациентов ГКМП с коморбидными и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение) строится в соответствии с действующими рекомендациями.

Следует признать, что лечение ГКМП, генетически обусловленного заболевания, обычно распознаваемого на поздней стадии, пока может быть в большей степени симптоматическим и паллиативным. Тем не менее, основными задачами лечебных мероприятий являются не только профилактика и коррекция основных клинических проявлений заболевания с улучшением «качества» жизни пациентов, но и положительное влияние на прогноз, предупреждение случаев ВС и прогрессирования заболевания.

Современный алгоритм лечения симптоматичных больных ГКМП предполагает максимальное использование возможностей лекарственной терапии, а при ее неэффективности при обструктивной форме заболевания – применение хирургических (септальная миектомия) или альтернативных интервенционных методов коррекции (чрезкожная транслюминальная алкогольная септальная абляция, DDD-электрокардиостимуляция). К особой категории больных относятся пациенты с ГКМП высокого риска внезапной смерти. Отдельную группу представляют больные с «конечной стадией» болезни.

Рисунок 2. Лечебная стратегия в зависимости от основных клинических вариантов ГКМП



5.2. Фармакотерапия ГКМП

Основу медикаментозной терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным инотропным действием: β -адреноблокаторы (β -АБ), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), дизопирамид (ритмилен). Для лечения весьма распространенных при этом заболевании нарушений сердечного ритма используется также амиодарон и соталол.

Фармакотерапия ГКМП предполагает достижение оптимальной эффективной, порой максимально возможной, дозы препарата при минимальной вероятности развития побочных эффектов. Лечение любыми лекарственными средствами начинается с минимальных доз и осторожным их титрованием в течение достаточно долгого времени. Длительное динамическое наблюдение может предполагать как замены используемого препарата, так и его дозы.

β -адреноблокаторы стали первой и остаются и по сей день наиболее эффективной группой лекарственных средств, применяемых в лечении ГКМП. Они оказывают хороший симптоматический эффект в отношении основных клинических проявлений: одышки и сердцебиения, болевого синдрома, включая стенокардию, не менее чем у половины больных

ГКМП, что обусловлено, в основном, способностью этих препаратов уменьшать потребность миокарда в кислороде. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпатно-адреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении β -АБ предотвращают возникновение или повышение внутрижелудочкового градиента давления у больных с латентной и лабильной обструкцией, существенно не влияя на величину этого градиента в покое. Показана способность β -АБ положительно влиять на функциональный статус пациентов в условиях курсового и длительного применения. Хотя препараты не оказывают прямого влияния на диастолическое расслабление миокарда, они могут улучшать наполнение ЛЖ косвенно – за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и предупреждения ишемии сердечной мышцы. Эффект β -адреноблокаторов на прогноз у больных ГКМП до сих пор остается неопределенным. Ранее считалось, что их применение в высоких дозах способно уменьшить риск ВС. Так, в одном из исследований было показано, что использование высоких доз пропранолола приводит к снижению смертности у больных ГКМП детского возраста. Однако другие авторы подчеркивают, что вызываемое β -АБ симптоматическое улучшение не сопровождается регрессией гипертрофии ЛЖ и улучшением выживаемости больных.

Эффект в отношении купирования и предупреждения желудочковых и суправентрикулярных аритмий и ВС не доказан, однако, ряд специалистов все же считает целесообразным их профилактическое назначение больным ГКМП высокого риска, включая пациентов молодого возраста с отягощенными случаями ВС в семейном анамнезе.

Предпочтение отдается β-АБ без внутренней симпатомиметической активности. Наибольший опыт был накоплен по применению пропранолола (обзидан, анаприлин). Его назначали, начиная с 20 мг 3–4 раза в день, с постепенным увеличением дозы под контролем пульса и артериального давления (АД) до максимально переносимой, в большинстве случаев 120–240 мг/сут. Следует стремиться к применению возможно более высоких доз препарата, т.к. отсутствие эффекта терапии β-АБ, вероятно, связано с недостаточной дозировкой. При этом нельзя забывать о том, что повышение дозировок существенно увеличивает риск побочных эффектов. Дозу β-АБ титруют до достижения ЧСС 55–65 в минуту. У взрослых и пожилых больных рекомендуется избегать использования высоких доз в связи с частым развитием выраженной брадикардии, усугубления нарушений центральной гемодинамики и клинической симптоматики. Кроме того, следует помнить о других известных побочных эффектах β-АБ: нарушение проводимости, вплоть до полной поперечной блокады, бронхоспазм, вазоконстрикция периферических сосудов, нарушение толерантности к глюкозе, эректильная дисфункция и другие.

В настоящее время в связи с большей комплаентностью больных широко изучается возможность эффективного применения нового поколения кардиоселективных β-АБ пролонгированного действия, в частности, атенолола, конкора и других. При этом существует точка зрения, что кардиоселективные β-адреноблокаторы у больных ГКМП не имеют преимуществ перед неселективными, так как в больших дозах, к применению которых следует стремиться, селективность практически утрачивается.

В случае невозможности достижения оптимального эффекта или развития побочных эффектов от приема β-АБ принята альтернативное назначение антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем). Также существует мнение, что при недостаточной эффективности монотерапии β-АБ целесообразно подключение к ним дигопирамида.

Рекомендуемый к применению у больных ГКМП с тяжелыми суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями соталол сочетает в себе свойства неселективных β-АБ и антиаритмических средств III класса (амиодароноподобный эффект), обладает способностью увеличивать продолжительность рефрактерного периода предсердий, проводящей системы и желудочков сердца. У препарата отсутствуют характерные для амиодарона свойства органной токсичности. Однако терапия соталолом предполагает тщательный контроль ЭКГ (продолжительность интервала QT < 500 мс, QTc < 550 мс). Признаки венозного застоя в легких, включая ночные приступы сердечной астмы, при ГКМП не являются редкостью и в большинстве случаев обусловлены ДД ЛЖ. Таким больным показано лечение β-АБ или антагонистами кальция в сочетании с осторожным применением салуретиков.

Применение **блокаторов медленных кальциевых каналов** при ГКМП основано на снижении уровня свободного кальция в кардиомиоцитах и нивелировании асинхронии их сокращения, улучшении расслабления миокарда и снижении его сократимости, снижении уровня обструкции ВТ ЛЖ, увеличении

толерантности к физическим нагрузкам, подавлении процессов гипертрофии миокарда. Среди блокаторов кальциевых каналов препаратом выбора, благодаря наибольшей выраженности отрицательного инотропного действия и наиболее оптимального профиля фармакологических свойств, является **верапамил** (изоптин, финоптин).

Он обеспечивает симптоматический эффект у 65–80% больных, включая случаи рефрактерности к лечению β-АБ, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию миокарда, в т.ч. безболевою, и улучшать его диастолическое расслабление и податливость ЛЖ. Это свойство верапамила обеспечивает повышение толерантности больных к физической нагрузке и снижение субаортального градиента давления в покое при меньшей по сравнению с β-АБ способности к уменьшению внутрижелудочковой обструкции при физическом и эмоциональном напряжении.

Применение **верапамила** может сопровождаться снижением системного сосудистого сопротивления в связи с периферическим вазодилатирующим эффектом препарата. У отдельных больных с базальной и внутрижелудочковой обструкцией в сочетании с повышенным КДД в ЛЖ и склонностью к системной артериальной гипотензии при уменьшении постнагрузки внутрижелудочковый градиент давления может резко возрастать. Это способно приводить к развитию отека легких, кардиогенного шока и даже ВС. Подобные грозные осложнения фармакотерапии верапамилем описаны также у больных необструктивной ГКМП с высоким давлением в ЛП, у которых они обусловлены отрицательным его инотропным действием. Риск развития таких грозных осложнений возрастает как при быстром повышении дозы перорального препарата, так и необоснованно агрессивном внутривенном введении верапамила. Вероятность развития побочных эффектов верапамила невелика у больных без признаков выраженной ХСН и умеренной обструкции.

Назначение препарата следует начинать в условиях стационара с малых доз – 20–40 мг 3 раза в день с постепенным их повышением при хорошей переносимости до снижения частоты сердечных сокращений в покое до 55–65 в минуту. Клинический эффект наступает обычно при приеме не менее 160–240 мг препарата в сутки, а более удобны в условиях длительного применения пролонгированные формы (изоптин-ретард, верогалид-ретард).

Место дилтиазема в лечении ГКМП окончательно не определено. При проведении острых проб наблюдалось улучшение расслабления ЛЖ и уменьшение ДД. Имеются данные, что в средней дозе 180 мг/сут за 3 приема он оказывает столь же выраженное, как 240 мг верапамила, благотворное влияние на диастолическое наполнение ЛЖ и одинаковый симптоматический эффект, однако, в меньшей степени улучшает физическую работоспособность больных.

Согласно результатам собственных исследований, длительная терапия атенололом (50–150 мг в сутки), биспрололом (5–10 мг), верапамилем (240–480 мг) и соталолом (160–320 мг в сутки) в равной степени приводит к уменьшению клинических симптомов, улучшению перфузии миокарда, повышению толерантности к физическим нагрузкам и «качества жизни» не менее чем у половины больных ГКМП. Снижение глобальных показателей ВРС при применении атенолола, соталола и верапамила не свидетельствует об ухудшении клинико-гемодинамического состояния больных ГКМП. Улучшению клинико-гемодинамического статуса пациентов с

ГКМП на фоне терапии бисопрололом и верапамилом соответствовало снижению уровней предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в плазме крови. При этом исходно у большинства (90%) обследованных больных ГКМП выявлено повышенное содержание Nt-proANP и Nt-proBNP в плазме крови, которое ассоциируется с выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ и ДД, тяжестью гемодинамических и функциональных нарушений.

Периферических вазодилататоров, включая нитраты, и сердечных гликозидов следует избегать из-за опасности ухудшения диастолического наполнения ЛЖ и резкого снижения сердечного выброса, вплоть до развития синкопе и внезапной смерти.

Следует отметить, что β-АБ (за исключением соталола) и антагонисты кальция обладают слабой антиаритмической активностью, в то время как частота опасных желудочковых и суправентрикулярных аритмий у больных ГКМП чрезвычайно велика. Поэтому актуально применение у этой категории больных антиаритмических препаратов, в ряду которых наиболее популярным и рекомендуемым ведущими специалистами является **дизопирамид**.

Дизопирамид (ритмилен), относящийся к антиаритмикам IA класса, обладает выраженным отрицательным инотропным и M-холинолитическим эффектом, у больных ГКМП способен снижать уровень обструкции выходного тракта ЛЖ, положительно влиять на структуру диастолы. Механизм действия препарата связан не только с блокадой натриевых каналов, но и со снижением концентрации внутриклеточного кальция. Эффективность длительного лечения дизопирамидом показана в отношении больных ГКМП с обструкцией оттока из ЛЖ. Снижение выраженности обструкции ВТ ЛЖ и ДД сопровождается улучшением клинико-функционального состояния пациентов. Препарат выгодно использовать у больных ГКМП с желудочковыми аритмиями. Часто дизопирамид комбинируется с β-АБ с целью адекватного урежения ЧСС, особенно при физической нагрузке. Влияние терапии дизопирамидом на прогноз заболевания не определено.

Начальная суточная доза, обычно разделенная на два приема, составляет 400-600 мг с постепенным увеличением до 800 мг. При этом, как и в случае назначения соталола, необходимо контролировать продолжительность интервала QT по ЭКГ.

Следует отметить, что применение дизопирамида при ГКМП требует соблюдения особой осторожности в связи с возможностью развития свойственного этому классу препаратов проаритмического эффекта, особенно у больных с наруше-

нием функции почек. При назначении препарата могут возникать и другие осложнения, связанные с его M-холино-блокирующим эффектом: сухость во рту, запор, задержка мочи. В настоящее время предпринимается попытки применения при обструктивной ГКМП другого антиаритмика IA класса – цибензолина, не обладающего M-холинолитическими свойствами.

Достаточно эффективным средством лечения и профилактики как желудочковых, так и суправентрикулярных аритмий при ГКМП является **амиодарон** (кордарон), который наряду с антиаритмической активностью, по-видимому, несколько уменьшает гиперконтрактильность и ишемию миокарда. Более того, по мнению W. McKenna et al., показана его способность предотвращать у таких больных жизнеугрожающие аритмии, лежащие в основе ВС. Однако в других исследованиях подобных доказательств не было получено.

Лечение амиодароном начинают с насыщающих доз (600–1200 мг/сут) в течение 3–7 дней с постепенным, по мере уменьшения частоты сердечных сокращений, снижением до поддерживающей (желательно 200 мг/сут и менее). К сожалению, применение амиодарона, особенно у молодых пациентов, сдерживается его высокой органной токсичностью. Учитывая отложение препарата в тканях с возможным нарушением функции щитовидной железы, развитием пневмофиброза, поражения роговицы, кожи и печени, при его длительном (более 10–12 месяцев) приеме необходим регулярный контроль состояния этих «уязвимых» органов с целью раннего выявления возможных осложнений фармакотерапии.

Таким образом:

1. Бета-адреноблокаторы (β-АБ) рекомендуются для симптоматического лечения (стенокардия, кардиалгия, одышка) взрослым больным с обструктивной и необструктивной формами ГКМП, однако, их с осторожностью следует применять при синусовой брадикардии и тяжелых нарушениях проводимости.

2. У больных ГКМП при недостаточной эффективности лечения β-АБ в низких дозах (стенокардия, кардиалгия, одышка) показано увеличение их дозы до максимально возможной по достижении ЧСС в покое 60-65 уд/мин.

3. Терапия верапамилом (начиная с низких доз с титрованием до 480 мг/сутки) у больных обструктивной и необструктивной ГКМП показана при неэффективности или наличии противопоказаний к назначению β-АБ. Верапамил следует использовать с осторожностью у пациентов с высоким уровнем обструкции, брадикардией и прогрессирующей СН.

Таблица 3. Рекомендуемые схемы лечения больных ГКМП β-АБ и антагонистами кальция

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
- пропранолол - метопролол - атенолол - бисопролол	60-80 мг/сутки 12,5-25 мг/сутки 25-50 мг/сутки 1,25-2,5 мг/сутки	240-320 мг/сутки 50-100 мг/сутки 150-200 мг/сутки 5-20 мг/сутки
- верапамил - пролонгированные формы верапамила - дилтиазем	60-120 мг/сутки 120 мг/сутки 60-120 мг/сутки	240-480 мг/сутки 240-480 мг/сутки 180-240 мг/сутки

4. В случае отсутствия значимого симптоматического эффекта монотерапии β-АБ или верапамилом (в отношении болевого синдрома, одышки) целесообразно их комбинированное назначение с дизопирамидом.

5. У больных неструктивной ГКМП при сохранении одышки на фоне лечения β-АБ или верапамилом и/или их комбинаций полезно подключение оральных диуретиков.

6. β-АБ могут быть эффективны у больных ГКМП детского и подросткового возраста, при этом необходимо оценивать возможность развития побочных эффектов (депрессия, слабость и др.).

7. У больных обструктивной ГКМП при сохранении признаков застоя на фоне лечения β-АБ или верапамилом и/или их комбинаций полезно осторожное применение оральных диуретиков.

8. У пациентов с ГКМП полезность применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина I (сартаны) не доказана, назначение у больных с обструкцией ВТ ЛЖ должно быть крайне осторожным. При этом при неструктивной ГКМП и при сочетании с артериальной гипертонией их назначение может быть оправданным.

9. У больных ГКМП, у которых лечение верапамилом противопоказано или плохо переносится, может быть использовано вандилтиазем.

10. У больных обструктивной ГКМП потенциально опасно применение нифедипина и других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Верапамил потенциально опасен у больных обструктивной ГКМП в случаях наличия системной гипотензии и выраженной одышки в покое. Применение сердечных гликозидов признается потенциально опасным у больных ГКМП с устойчивым синусовым ритмом (без МА). Монотерапия дизопирамидом (без комбинирования с β-АБ или верапамилом) может быть потенциально опасной у больных ГКМП и фибрилляцией предсердий в связи с возможным повышением атрио-вентрикулярной проводимости и увеличением частоты сокращений желудочков при пароксизме МА. Допамин, дофетилид, норадреналин и другие внутривенные агенты с положительным инотропным эффектом потенциально вредны в ситуациях развития острой гипотонии у больных обструктивной ГКМП.

5.3. Лечение больных ГКМП с сопутствующей ИБС

Распространенность сочетания ГКМП и ИБС у больных старше 60 лет может достигать 50–75%. При обструктивной форме заболевания крайне ограничено или даже противопоказано применение препаратов, обладающих периферическими вазодилатирующими свойствами: нитраты, ингибиторы АПФ, дигидропиридины. Эти ограничения требуют проведения своевременной коронароангиографии и реваскуляризации. Тактика лечебных мероприятий при неструктивной ГКМП и сопутствующей ИБС не отличается от стандартной (β-АБ, антагонисты кальциевых каналов, антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ) и при наличии показаний также предусматривает проведение ТБКА со стентированием или аортокоронарное шунтирование.

5.4. Лечение больных ГКМП с фибрилляцией предсердий

Различные **суправентрикулярные тахикардии**, главным образом, **мерцание и трепетание предсердий**, отмечаются у 10–30% больных ГКМП и обуславливают усугубление нарушений кардиогемодинамики, опасность возникновения тромбоемболий, а также повышенный риск развития фибрилляции желудочков в связи с частой сопутствующей дисфункцией атриовентрикулярного соединения и наличием добавочных проводящих путей между предсердиями и желудочками. Вследствие этого у больных ГКМП пароксизмальные суправентрикулярные аритмии относят к категории потенциально фатальных.

Скорейшее восстановление синусового ритма и предупреждение повторных пароксизмов фибрилляции предсердий при ГКМП приобретает особенно важное значение. Для купирования пароксизмов МА, кроме антиаритмических препаратов IA группы и амиодарона, используют β-АБ, верапамил и дигоксин, при неэффективности которых прибегают к электроимпульсной терапии. При постоянной форме МА для контроля частоты сокращений желудочков применяют β-АБ или верапамил в сочетании с дигоксином. Это единственный случай, когда больным обструктивной ГКМП можно назначать сердечные гликозиды, не опасаясь существенного повышения внутрижелудочкового градиента давления в ВТ ЛЖ.

Поскольку МА у больных ГКМП связана с высоким риском системных тромбоемболий, в т.ч. инсульта, сразу после ее развития необходимо начинать терапию антикоагулянтами, которые при постоянной форме мерцания предсердий принимают неопределенно долго.

1. Больным ГКМП, осложненной пароксизмальной, непрерывно рецидивирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), показана антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (варфарин с контролем МНО от 2.0 до 3.0 единиц). Возможно применение с целью антикоагуляции и снижения риска тромбоемболических осложнений прямых ингибиторов тромбина, однако, их эффективность у больных ГКМП не определена.

2. Для контроля частоты желудочковых сокращений у больных ГКМП с ФП требуется применение высоких доз бета-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема.

3. Применение дизопирамида (в комбинации с препаратами, контролирующими частоту желудочковых сокращений) или амиодарона в качестве антиаритмических агентов целесообразно у больных ГКМП, осложненной ФП.

4. Проведение радиочастотной абляции может оказаться эффективной у больных ГКМП с ФП в случаях тяжелой устойчивой к традиционному лечению симптоматики и невозможности использования антиаритмических препаратов.

5. Проведение процедуры закрытия ушка левого предсердия изолированно или в комбинации с операцией септальной миктомии целесообразно у больных ГКМП с ФП.

6. Соталол, дофетилид и дронадарон могут рассматриваться в качестве альтернативных антиаритмических агентов в лечении больных ГКМП, особенно в случае имплантации ИКД, хотя клинический опыт их применения ограничен.

5.5. ГКМП с систолической дисфункцией миокарда левого желудочка

В далеко зашедшей стадии патологического процесса, преимущественно при необструктивной форме ГКМП, развивается прогрессирующая систолическая дисфункция и тяжелая сердечная недостаточность (СН), ассоциированная с ремоделированием ЛЖ (уточнением его стенок и дилатацией полости). Такая эволюция заболевания наблюдается у 2-5% больных ГКМП и характеризует конечную («дилатационную») стадию особого, тяжело и ускоренно протекающего процесса, не зависящего от возраста пациента и давности манифестации болезни. Клиническими особенностями этой стадии являются выраженная, нередко рефрактерная застойная СН и исключительно плохой прогноз. Эти пациенты являются потенциальными кандидатами для проведения трансплантации сердца.

1. Тактика лечения больных необструктивной ГКМП с систолической дисфункцией и фракцией выброса ЛЖ $\leq 50\%$ базируется на принципах доказательной фармакотерапии для взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной насосной функцией и включает применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов и других средств (по показаниям).

2. Потенциальный вклад в развитии систолической дисфункции у пациентов с ГКМП связан с влиянием других сопутствующих причин (в частности, ИБС).

3. Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) могут быть расширены у больных с необструктивной ГКМП с СН III-IV ФК и фракцией выброса ЛЖ $\leq 50\%$, получающих максимально возможное медикаментозное лечение.

4. У пациентов с ГКМП и систолической дисфункцией ЛЖ целесообразно пересмотреть вопрос об использовании препаратов с отрицательным инотропным эффектом (верапамил, дилтиазем, дизопирамид) с возможной их отменой.

5.5.1. Отбор кандидатов для проведения трансплантации сердца

1. Пациенты с необструктивной ГКМП и тяжелой СН («конечная стадия»), фракцией выброса ЛЖ $\leq 50\%$ (или иногда с сохраненной ФВ), не отвечающие на другие лечебные вмешательства, должны рассматриваться как потенциальные кандидаты для проведения трансплантации сердца.

2. В отношении детей с ГКМП, имеющих выраженную симптоматику и тяжелые нарушения гемодинамики по рестриктивному типу, не реагирующих на другие лечебные мероприятия или не рассматривающихся в качестве кандидатов для других вмешательств, должен быть решен вопрос о возможности проведения трансплантации сердца.

3. Трансплантация сердца не показана больным ГКМП с мягкой симптоматикой независимо от возраста пациента.

5.6. Профилактика внезапной сердечной смерти больных ГКМП

Установление высокого риска ВС определяет необходимость особой, более активной врачебной тактики в отношении этой категории пациентов (уточнение лекарственной терапии, использование альтернативных лечебных и про-

филактических методов). К настоящему времени нет достаточной доказательной базы, которая свидетельствовала бы о положительном влиянии на прогноз β -АБ, верапамила, антиаритмиков IA класса у больных высокого риска ВС. Убедительных обоснований роли медикаментозной терапии как средства профилактики ВС при ГКМП нет.

Наиболее адекватным лечебным мероприятием у данной категории больных является имплантация дефибриллятора-кардиовертера с целью первичной или вторичной профилактики жизнеугрожающих аритмий и, в конечном счете, улучшения прогноза. Результаты двух исследований, базированных на данных международного мультицентрового регистра больных ГКМП высокого риска ВС (остановка сердца в анамнезе и/или устойчивая ЖТ), демонстрируют снижение ежегодной смертности благодаря проведению своевременной имплантации дефибриллятора-кардиовертера с 10 до 4%.

5.6.1. Отбор больных для имплантации ИКД

1. Решение вопроса об имплантации ИКД у больных ГКМП предполагает обязательную индивидуальную оценку клинической ситуации, подробную дискуссию с пациентом на предмет необходимости, возможности, преимуществ и риска лечебного метода и подписание соответствующего информированного согласия.

2. Имплантация ИКД рекомендуется больным ГКМП с документированными ранее эпизодами остановки сердца, фибрилляции желудочков, гемодинамически значимой ЖТ.

3. Использование ИКД целесообразно рекомендовать больным ГКМП с:

- указанием на ВС одного или более родственников первой степени родства, предположительно вызванной ГКМП;
- максимальной толщиной стенки ЛЖ ≥ 30 мм;
- указанием на один или несколько эпизодов необъяснимой потери сознания.

4. ИКД целесообразно имплантировать некоторым больным ГКМП с неустойчивой ЖТ (в частности, моложе 30 лет) при наличии других факторов ВС и их модификаторов.

5. ИКД целесообразно имплантировать некоторым больным ГКМП с неадекватной реакцией АД в ходе нагрузочного теста при наличии других факторов ВС и их модификаторов.

6. Имплантация ИКД целесообразна у детей с ГКМП высокого риска ВС в связи с наличием необъяснимых синкопальных состояний, массивной гипертрофии миокарда или семейной историей ВС после того как оценена высокая сложность длительного использования данного устройства.

7. Полезность имплантации ИКД является неопределенной у больных ГКМП с редкими пароксизмами неустойчивой ЖТ при отсутствии каких-либо других факторов риска ВС.

8. Полезность имплантации ИКД является неопределенной у больных ГКМП с неадекватной реакцией АД в ходе нагрузочного теста при отсутствии каких-либо других факторов риска ВС, особенно при наличии выраженной обструкции ВТ ЛЖ.

9. Имплантация ИКД как рутинная стратегия не показана у пациентов ГКМП без подтверждения повышенного риска ВС, у генотип-положительных пациентов при отсутствии клинических проявлений, у пациентов ГКМП, занимающихся физическими упражнениями.

5.6.2. Выбор устройства

1. У молодых пациентов с ГКМП в случае принятия решения об имплантации ИКД предпочтительным является выбор однокамерного устройства без необходимости проведения предсердной и желудочковой стимуляции.

2. У больных ГКМП с синусовой брадикардией и/или пароксизмальной МА, нуждающихся в имплантации ИКД, предпочтительно использовать двухкамерный ЭКС.

3. Пожилым больным ГКМП (обычно > 65 лет), имеющим градиент давления в ВТ ЛЖ >50 мм рт.ст. в покое и выраженную симптоматику СН, целесообразно использование двухкамерного устройства.

У значительного числа больных ГКМП традиционная фармакотерапия не позволяет эффективно контролировать симптоматику заболевания, а низкое «качество» жизни не устраивает пациентов. В таких случаях приходится решать вопрос о возможности использования иных, немедикаментозных лечебных подходов. При этом дальнейшая тактика определяется отдельно у больных с обструктивной и необструктивной формами ГКМП.

5.7. Интервенционные методы лечения ГКМП

Интервенционное лечение при ГКМП (септальная миэктомия, ЧТАСА) должно проводиться только опытными операторами в условиях специализированных клиник, имеющих достаточный опыт в проведении таких вмешательств, в рамках всеобъемлющих клинических программ и только у пациентов с тяжелой и рефрактерной к фармакотерапии симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ.

Опытным оператором считается специалист с совокупным самостоятельным опытом выполнения не менее 20 операций или индивидуальный участник специальных программ по ГКМП с совокупным объемом более 50 процедур.

Показания к проведению:

Клинические. Тяжелая одышка, стенокардия III-IV функционального класса и/или наличие других тяжелых симптомов (обмороки, предобморочные состояния), существенно ограничивающие повседневную активность и «качество жизни», несмотря на оптимальную медикаментозную терапию

Гемодинамические. Динамический градиент давления ВТ ЛЖ в покое и в условиях физиологической провокации более 50 мм рт.ст., ассоциированный с септальной гипертрофией и передне-систолическим движением створки митрального клапана

Анатомические. Толщина МЖП, достаточная для безопасного и эффективного выполнения операции или процедуры (по мнению оператора).

5.7.1. Хирургическое лечение больных ГКМП

Согласно современным представлениям, при отсутствии клинического эффекта от активной медикаментозной терапии симптоматичным больным ГКМП тяжелого течения, III-IV функционального класса (NYHA) с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и субаортальным градиентом давления в покое, равным 50 мм рт.ст. и более в покое или при провокационных воздействиях, показано хирургическое лечение.

В некоторых центрах она проводится также в случаях значительной латентной обструкции. В целом потенциальными кандидатами для проведения оперативного лечения являются не менее 5% из числа всех больных ГКМП. Операция при обструктивной ГКМП предполагает уменьшение обструкции ВТ, коррекцию клапанных нарушений и сопутствующее улучшение ДФ ЛЖ.

Классическая методика – чрезаортальная септальная миэктомия, предложенная A.G.Morrow, предполагает иссечение небольшого участка ткани в основании МЖП. Операция обеспечивает хороший симптоматический эффект с полным устранением или значительным уменьшением внутрижелудочкового градиента давления у 95% больных и значительным снижением КДД в ЛЖ большинства больных, в связи с чем целесообразным признано интраоперационное измерение соответствующих параметров. В ряде случаев при наличии дополнительных показаний (патология клапанного и подклапанного аппарата) для уменьшения выраженности обструкции и митральной регургитации одновременно выполняется операция вальвулопластики или протезирования митрального клапана низкопрофильным протезом.

Эффективность операции миэктомии может быть повышена при ее сочетании с мобилизацией и частичным иссечением папиллярных мышц, ответственных за передне-систолическое движение створок митрального клапана. В случаях сочетания обструктивной ГКМП с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и наличием «мышечных мостиков» объем операции может быть расширен в соответствии с показаниями.

Целесообразно консультирование в центрах, специализирующихся на проведении операций септальной миэктомии, для соответствующего показаниям отбора больных ГКМП с тяжелой рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ.

Для большинства больных ГКМП с тяжелой рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ предпочтительно проведение хирургической септальной миэктомии в условиях специализированного центра.

Проведение септальной миэктомии в условиях специализированной клиники целесообразно у детей с тяжелой симптоматикой ГКМП и выраженной (≥ 50 мм рт.ст.) обструкцией ВТ ЛЖ при недостаточной эффективности стандартной медикаментозной терапии.

Когда операция противопоказана или риск ее проведения высок из-за наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста, у соответствующих показаниям больных ГКМП с выраженной обструкцией ВТ ЛЖ и тяжелой симптоматикой (III-IV Ф.К. NYHA), рефрактерной к медикаментозному лечению, может быть рекомендовано проведение ЧТАСА в условиях специализированного центра.

Хирургическая летальность в настоящее время значительно снизилась и составляет около 1-2%, что сопоставимо с ежегодной летальностью при медикаментозной терапии (2-4%).

Непосредственно связанные с операцией осложнения включают развитие блокады левой ножки пучка Гиса или ее передне-верхней ветви в связи с их пересечением (50-80%), полной АВ-блокады чаще переходящего характера (5-10%), перфорацию МЖП, повреждение правой коронарной створки аортального клапана с развитием его недостаточности (10%), требующей в отдельных случаях протезирования клапана. Основными причинами смерти прооперированных больных

являются МА и спровоцированный инфаркт миокарда, прогрессирующая СН и тромбоэмболические осложнения.

Хотя в большинстве более ранних исследований не удавалось обнаружить существенного влияния хирургического лечения ГКМП на прогноз, C.Seileretal. показали улучшение 10-летней выживаемости оперированных больных до 84% по сравнению с 67% в группе, лечившихся медикаментозно. Согласно результатам ретроспективного анализа исходов оперативного лечения ГКМП в клинике Мейо (1337 пациентов), 5-летняя выживаемость больных составила 91%, 10-летняя – 83%. Имеются сообщения о 40-летнем наблюдении после проведенной септальной миектомии. Улучшить отдаленные результаты операции позволяет последующая длительная терапия верапамилом, как обеспечивающая улучшение диастолической функции ЛЖ, что не всегда достигается при хирургическом лечении. В настоящее время разработаны и успешно применяются методики, отличные от классической трансортальной септальной миектомии.

Таким образом, оперативная коррекция обструктивной ГКМП, проведенная в условиях центров, обладающих достаточным опытом хирургического лечения заболевания, признается эффективным и безопасным методом лечения. Септальная миектомия считается на сегодняшний день «золотым стандартом» лечения больных ГКМП с выраженной симптоматикой и обструкцией выходного тракта ЛЖ, резистентных к фармакотерапии.

5.7.2. Чрезкожная транслюминальная алкогольная септальная абляция в лечении обструктивной ГКМП

Методика предполагает инфузию через баллонный катетер в перфорантную септальную ветвь 1-3 мл 96% спирта, вследствие чего возникает инфаркт гипертрофированного базального отдела МЖП и зоны ее контакта с передней створкой МК, захватывающий от 3 до 10% массы миокарда ЛЖ (до 20% массы МЖП). Это приводит к значимому уменьшению выраженности обструкции выходного тракта и митральной недостаточности в силу спровоцированного ремоделирования ЛЖ и регрессии гипертрофии, что сопровождается улучшением объективной и субъективной симптоматики заболевания.

У больных ГКМП с тяжелой рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ ЧТАСА рассматривается в качестве альтернативы хирургическому лечению, когда после обсуждения пациент сам выражает предпочтение в отношении этой процедуры.

Возможность использования ЧТАСА при ГКМП рассматривается в случаях бесперспективности медикаментозного лечения и невозможности проведения операции или пейсмейкерной терапии у больных среднего и пожилого возраста с уровнем обструкции в покое более 50 мм рт.ст. при СН II-IV ФК (NYHA), включая пациентов с рецидивирующими синкопальными состояниями, неадекватной реакцией АД в условиях нагрузки и пароксизмами МА. У лиц молодого возраста подобная процедура не проводится. ЧТАСА может проводиться у больных как с субортальной, так и среднежелудочковой обструкцией, у пациентов после гемодинамически неуспешной септальной миектомии или кардиостимулирующей терапии в режиме DDD. У пациентов с обструктивной ГКМП и сопутствующим коронарным атеросклерозом (ИБС), требующих реваскуляризации, обычно рекомендуется проведение септальной миектомии и АКШ. В случае гемодинамически значимого однососудистого поражения коронарного русла может быть предложено проведение ЧТАСА с ангиопластикой и стентированием соответствующего коронарного сосуда.

Эффективность ЧТАСА у больных ГКМП с выраженной (более 30 мм) гипертрофией МЖП представляется неопределенной, поэтому в таких случаях следует воздерживаться от ее проведения.

Хирургическое лечение и ЧТАСА не показаны у взрослых бессимптомных пациентов с ГКМП и больных с контролируемой медикаментозной терапией симптоматикой и нормальной толерантностью к физическим нагрузкам.

Операция протезирования митрального клапана для уменьшения обструкции ВТ ЛЖу больных ГКМП не показана, когда принимается решение о проведении септальной миектомии или ЧТАСА.

ЧТАСА противопоказана у больных ГКМП с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, требующей проведения хирургической коррекции (аортокоронарное шунтирование при ИБС, реконструкция при отрыве хорд митрального клапана), когда септальная миектомия может быть частью большой операции.

ЧТАСА не показана молодым пациентам (возраст ≤ 21 года) и не рекомендована взрослым больным в возрасте до 40 лет. В данной категории пациентов предпочтительно проведение хирургического лечения (септальная миектомия).

Необходимым условием для проведения ЧТАСА является использование контрастной ЭхоКГ, позволяющей дифференцировать зоны миокарда, ответственные за формирование обструкции (максимальный градиент давления, зона контакта со створкой МК), что важно для окончательного решения о проведении ЧТАСА. Использование контрастной ЭхоКГ дает возможность избежать развития обширного инфаркта МЖП и целевого (>50%) снижения степени обструкции ВТ ЛЖ. ЭхоКГ позволяет не только контролировать гемодинамический эффект вмешательства, но и, в известной степени, избежать возможных осложнений, связанных с развитием острого инфаркта миокарда (полная поперечная блокада, изолированная блокада ножек пучка Гиса, желудочковые и наджелудочковые аритмии, ятрогенный разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц). У 5% пациентов на госпитальном этапе после ЧТАСА регистрируются эпизоды устойчивой ЖТ. Опасным осложнением процедуры ЧТАСА может быть рефлюкс этанола в переднюю межжелудочковую артерию, ее транзитная окклюзия и ишемия передней боковой стенки ЛЖ. Для предотвращения этого осложнения используется специально разработанный для процедуры короткий баллонный катетер.

Непосредственным и сохраняющимся в дальнейшем эффектом успешной процедуры ЧТАСА является существенное (>50%) уменьшение степени обструкции и МР, регрессия гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ у 90% больных. Так, в работе SeggewissH. с соавт. документировано достоверное (в ср. с 72 до 20 мм рт. ст.) снижение градиента давления в ВТ ЛЖ после проведения процедуры, стойкое и даже прогрессирующее в ходе наблюдения, что сопровождалось выраженным улучшением течения заболевания. Целый ряд других исследований демонстрируют улучшение клинического статуса (ФК СН и стенокардии) и «качества жизни» в течение 5 лет после проведенного лечения. Согласно ретроспективному анализу результатов ЧТАСА (629 больных ГКМП) 1-, 5- и 8-летняя выживаемость составила 97, 92 и 89%, соответственно, при этом средний ФК СН (NYHA) к пятому году наблюдения снизился в среднем с 2.8 до 1.2, $p < 0.001$.

К настоящему времени не доказано положительное влияние ЧТАСА на прогноз, а операционная смертность (1-2%) не отличается от таковой при проведении операции септальной миектомии.

Рандомизированных сравнительных исследований хирургического и интервенционных методов лечения больных ГКМП нет. При выборе того или иного подхода необходимо тщательно оценить пользу и риск каждого из них. Так пожилым пациентам высокого риска хирургического вмешательства может быть предложено проведение ЧТАСА, в то время как молодым (< 40 лет) при наличии показаний – септальная миектомия. Результаты мета-аналитических исследований демонстрируют сравнимое влияние хирургического лечения и ЧТАСА на гемодинамику, статус и отда-

ленные результаты у больных обструктивной ГКМП.

К преимуществам ЧТАСА относятся: отсутствие необходимости в проведении искусственного кровообращения и связанных с этим осложнений, более короткое пребывание в стационаре и меньшая экономическая затратность метода. К недостаткам следует отнести технические сложности, связанные с поисками катетеризацией септальной ветви и возможность повреждения левой коронарной артерии, сложности в прогнозировании размера вызываемого некроза миокарда, а также высокая вероятность развития полной поперечной блокады и аритмогенных осложнений в результате проведения процедуры. Так, имеются данные о том, что у от 3% до 10% больных ГКМП после ЧТАСА регистрируются эпизоды устойчивой ЖТ, а также фибрилляции предсердий. После септальноймиэктомии эти аритмические события встречаются реже (0.2% в год против 0.9%).

В связи с частым (10-20%) развитием полной блокады сердца, предполагающей имплантацию постоянного ЭКС, явилось предпосылкой к созданию новых модификаций к проведению септальной абляции. Во избежание прямого влияния этанола на проводящую систему сердца предложено альтернативное использование в качестве окклюдировочного агента специальных спиралей, аналогичных используемым для лечения врожденных сосудистых патологий, аневризм и тяжелых рецидивирующих кровотечений. При этом очевидна необходимость проведения крупных рандомизированных проектов для подтверждения эффективности и безопасности методов септальной абляции.

5.7.3. Двухкамерная электрокардиостимуляция в лечении больных обструктивной ГКМП

Определенный интерес вызывает изучение возможности использования в качестве альтернативы хирургическому лечению больных тяжелой обструктивной ГКМП последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой.

Смысл метода состоит в изменении последовательности распространения волны возбуждения и сокращения желудочков, которая охватывает вначале верхушку, а затем МЖП, приводит к уменьшению субаортального градиента благодаря снижению регионарной сократимости МЖП и, как следствие, расширению выносящего тракта ЛЖ. Этому способствует также запаздывание систолического движения впереди передней створки МК и уменьшение его амплитуды. Важное значение имеет подбор наименьшей величины времени задержки нанесения желудочкового импульса после предсердного, которая обеспечивает преждевременную деполяризацию верхушки сердца, не приводя при этом к ухудшению кардиогемодинамики – снижению сердечного выброса и АД. Для этого в ряде случаев приходится прибегать к удлинению времени спонтанной атриовентрикулярной проводимости с помощью терапии β-АБ или верапамилом и даже абляции атриовентрикулярного узла.

Проведение постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой рассматривается как возможный метод лечения больных обструктивной ГКМП, рефрактерной к медикаментозной терапии, не являющихся оптимальными кандидатами для хирургической коррекции и ЧТАСА.

У больных обструктивной ГКМП с ранее имплантированным в связи с иными причинами устройством целесообразно проведение пробной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой для уменьшения симптоматики, связанной с обструкцией ВТ ЛЖ.

Хотя первоначальные неконтролируемые наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние рандоми-

зированные исследования показали, что достигаемые при такой электрокардиостимуляции симптоматический эффект и снижение субаортального градиента давления (около 25%) относительно невелики, а существенные изменения физической работоспособности отсутствуют. Не удалось обнаружить и существенного влияния электрокардиостимуляции на течение заболевания и частоту ВС. Обеспокоенность вызывают усугубление нарушения диастолического расслабления миокарда и повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ. Очевидно, что до уточнения роли электрокардиостимуляции в лечении обструктивной ГКМП расширенное клиническое применение этого метода не рекомендуется.

ГЛАВА 6. НЕКОТОРЫЕ ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

6.1. Занятия спортом и физкультурой, участие в спортивных соревнованиях

Больным ГКМП целесообразно ограничиваться занятиями и участием в соревнованиях низкой интенсивности (например, гольф, боулинг).

Пациентам с ГКМП независимо от возраста, пола, расовой принадлежности, наличия обструкции ВТ ЛЖ, проведенных ранее операций септальной миектомии или ЧТАСА или имплантации ИКД у больных высокого риска ВС, противопоказано участие в спортивных соревнованиях и упражнениях высокой интенсивности.

6.2. Беременность и роды

У женщин с ГКМП, у которых клинические проявления заболевания отсутствуют или контролируются приемом бета-адреноблокаторов, лечение необходимо продолжить во время беременности и осуществлять наблюдение за плодом во избежание развития брадикардии и других осложнений.

До планируемого зачатия ребёнка показано проведение генетического консультирования пациентов с ГКМП (матери или отца).

У женщин с ГКМП, имеющих высокий уровень обструкции в покое и в условиях провокации (≥ 50 мм рт.ст.) и/или неконтролируемую медикаментозно симптоматику заболевания, беременность связана с высоким риском и они должны быть направлены для наблюдения в специализированное учреждение.

Диагноз ГКМП не является противопоказанием для беременности у бессимптомных женщин, однако, должен быть проведен тщательный анализ в отношении риска беременности и родов.

У женщин с ГКМП и мягкой или умеренной контролируемой симптоматикой беременность оправдана, однако, целесообразно проводить экспертный сердечно-сосудистый и пренатальный мониторинг.

У женщин с ГКМП и тяжелой сердечной недостаточностью беременность связана с повышенной вероятностью развития осложнений и смерти.

Прогресс в понимании природы и механизмов развития ГКМП определил возможность создания этиопатогенетической терапии. Преодоление имеющихся технических сложностей позволит открыть принципиально новые горизонты не только в диагностике, но и лечении больных ГКМП (генотерапевтический подход).

Таким образом, стратегия лечебных мероприятий при ГКМП достаточно сложна и предполагает индивидуальный анализ всего комплекса клинических, анамнестических, гемодинамических показателей, результатов генной диагностики и стратификации риска ВС, оценку особенностей течения заболевания и эффективности используемых вариантов лечения. В целом, рациональная фармакотерапия и использование по показаниям интервенционных методик (хирургическое лечение, ЧТАСА, ИКД и в редких случаях электрокардиостимуляции) позволяют получить хороший клинический эффект, предупредить возникновение тяжелых осложнений и улучшить прогноз у значительной части больных гипертрофической кардиомиопатией.

Коды по МКБ10

I42.1 Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофический субаортальный стеноз

I42.2 Другая гипертрофическая кардиомиопатия

Необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

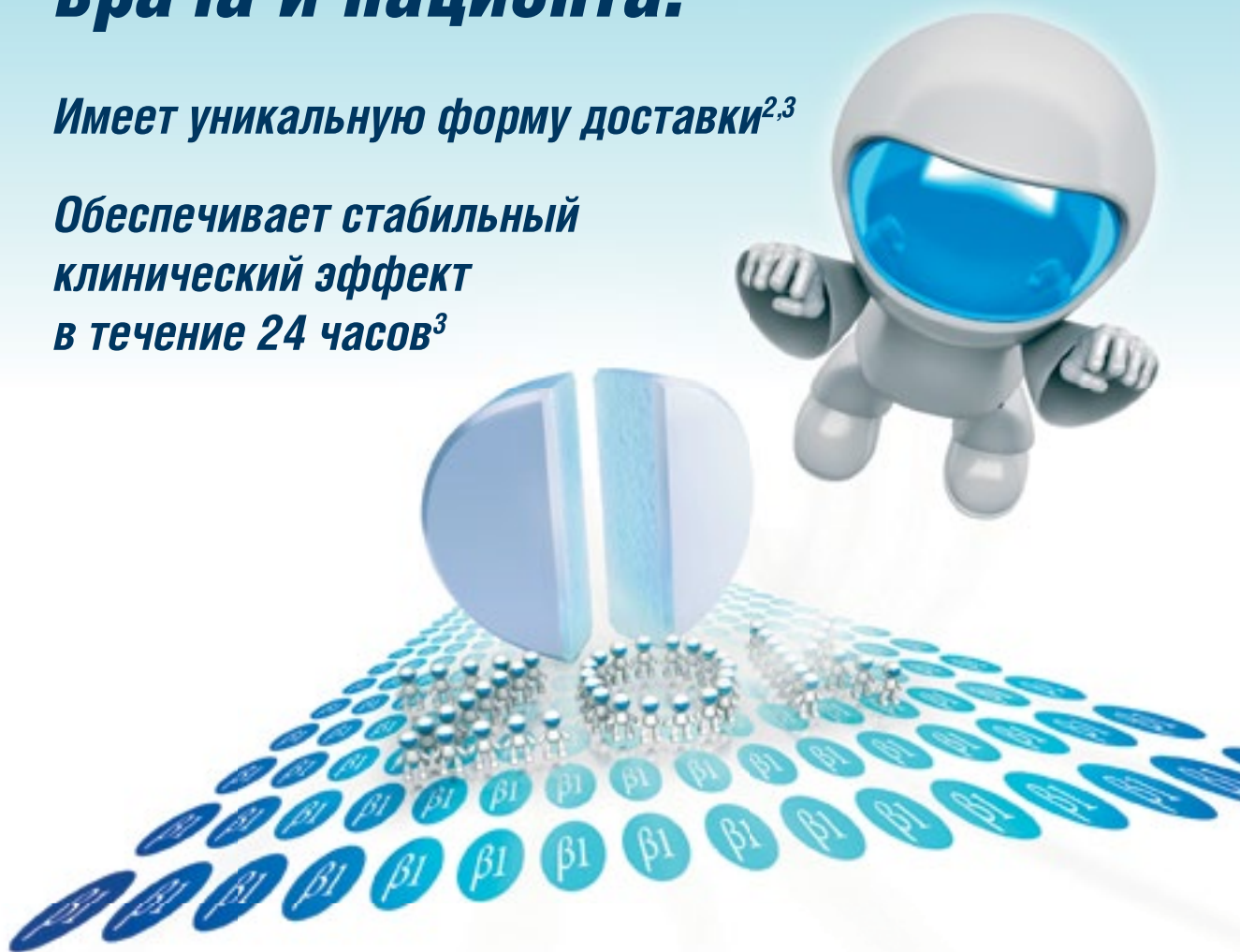
БЕТАЛОК® 30К

β_1 метопролола 'сукцинат

**Беталок® 30К – бли30К сердцу
врача и пациента!¹**

Имеет уникальную форму доставки²,³

**Обеспечивает стабильный
клинический эффект
в течение 24 часов³**



ЛИТЕРАТУРА:

1. Russian Pharma Awards. Препарат выбора при терапии артериальной гипертензии из группы бета-блокаторов. [Электронный ресурс]. 02.02.2016. URL: <http://awards.doktornarabote.ru/nominations-2015.html>

2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 22 января 2016. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беталок® 30К (таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение П №013890/01 от 05.09.2007.

БЕТАЛОК® 30К КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013890/01. **Торговое название:** Беталок® 30К. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности). Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией. Профилактика приступов мигрени. **Противопоказания.** Атриовентрикулярная блокада I и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, постоянная или интермиттирующая терапия инотропными препаратами, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены, артериальная гипотензия. Беталок 30К противопоказан пациентам с подозрением на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервалом PQ более 0,24 секунд или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст. Известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим β -адреноблокаторам. Пациентам, получающим β -адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов типа верапамила. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, совместное назначение с сердечными гликозидами. **Побочное действие.** Беталок 30К хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-9,9%), нечасто (0,1-0,9%), редко (0,01-0,09%) и очень редко (<0,01%). Сердечно-сосудистая система. Очень часто: повышенная утомляемость; Часто: головокружение, головная боль; Нечасто: парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность; Очень редко: амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Желудочно-кишечный тракт. Часто: тошнота, боли в области живота, диарея, запор; Нечасто: рвота; Редко: сухость слизистой оболочки полости рта. Печень. Редко: нарушения функции печени; Очень редко: гепатит. Кожные покровы. Нечасто: кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение; Редко: выпадение волос; Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза. Органы дыхания. Часто: одышка при физической нагрузке; Нечасто: бронхоспазм; Редко: ринит. Органы чувств. Редко: нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; Очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы. Очень редко: артралгия. Обмен веществ. Нечасто: увеличение массы тела. Кровь. Очень редко: тромбоцитопения. Прочие. Редко: импотенция/сексуальная дисфункция. Дата утверждения – 09.10.2012.

Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в ООО АстраЗенека Фармасьютикалс: 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru ВЕТ-950507.011-02/02/2016

AstraZeneca

ОСОБЕННОСТИ ПЕРФУЗИИ И СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

А.А. Аншелес, Я.В. Щиголева, И.В. Сергиенко, С.Н. Терещенко

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

SPECT MYOCARDIAL PERFUSION AND SYMPATHETIC INNERVATION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

A.A. Ansheles, Ya.V. Schigoleva, I.V. Sergienko, S.N. Tereschenko

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Healthcare of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление особенностей перфузии и симпатической активности (СА) миокарда с помощью метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы: в исследование включено 36 пациентов с подтвержденным диагнозом ГКМП. Всем пациентам было выполнена оценка клинико-функционального статуса (ФК ХСН по NYHA), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование в покое. Всем пациентам, а также группе здоровых добровольцев (n=20), выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда с 99mTc-МИБИ в покое и после нагрузочной пробы на велоэргометре, и нейротропная ОЭКТ миокарда с 123I-МИБГ, выполненная через 15 минут (ранняя фаза) и 4 часа (отсроченная фаза) после введения РФП. Нарушения перфузии оценивались с использованием стандартных количественных параметров: суммы баллов после нагрузки (Summed Stress Score, SSS) и разностных баллов (показателя переходящей ишемии, Summed Difference Score, SDS). Нарушения общей СА оценивались с помощью параметров соотношения накопления РФП в сердце и средостении в отсроченную фазу (delayed heart/mediastinum ratio, H/Md) и скорости вымывания РФП за 4 часа (Washout Rate, WR). Нарушения региональной СА оценивались с помощью количественного параметра SMSe (Summed MIBG Score early), отражающего объем локальных дефектов СА, измеренный в раннюю фазу исследования.

Результаты: все параметры перфузионной и нейротропной ОЭКТ миокарда достоверно различались у пациентов ГКМП по сравнению с контрольной группой (p<0.001). По данным перфузионной ОЭКТ, достоверная переходящая ишемия миокарда (SDS>4) в основной группе визуализировалась в 33% случаев, при этом она имела диффузный характер и не имела связи с определенными бассейнами КА. Объем региональных дефектов иннервации (SMSe) у больных ГКМП достоверно превышал суммарный объем дефектов перфузии (SSS), составив 15

SUMMARY

Aim: to determine the characteristics of myocardial perfusion and sympathetic activity (SA) assessed by single-photon emission computed tomography (SPECT) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and Methods: the study included 36 patients with a confirmed diagnosis of HCM. All patients underwent clinical status assessment, Holter ECG monitoring, rest echocardiography. All patients, as well as a group of healthy volunteers (n=20) underwent myocardial perfusion SPECT with 99mTc-MIBI at rest and after bicycle exercise test, and myocardial neurotropic SPECT with 123I-MIBG, performed in 15 min (early phase) and 4 hours (delayed phase) after MIBG administration. Perfusion abnormalities were evaluated using standard quantitative parameters: Summed Stress Score (SSS) and Summed Difference Score (transient ischemia index, SDS). Global SA abnormalities were assessed with delayed heart/mediastinum ratio (H/Md) and MIBG Washout Rate in 4 hours (WR). Regional SA abnormalities were assessed using early Summed MIBG Score (SMSe).

Results: all myocardial SPECT parameters, both perfusion and neurotropic, significantly differed in HCM patients compared to the control group (p<0.001). According to perfusion SPECT, reliable transient myocardial ischemia (SDS>4) in the main group was detected in 33% of cases, while it was diffuse and had no connection with certain regions of coronary arteries. The volume of regional innervation defects (SMSe) in HCM patients was significantly higher than the total volume of perfusion defects (SSS), amounting to 15 (11-17) and 9 (8-11) points, respectively (p<0.001). SMSe and SSS had a positive correlation (r=0.52, p=0.002), but perfusion and innervation defects did not match in localization clearly. The severity of LV hypertrophy was a factor of more severe perfusion and innervation defects: we detected direct correlation between posterior LV wall thickness and LV cavity pressure gradient, measured by echocardiography (r=0.31, p=0.07), between LV mass index and SSS (r=0.51, p<0.005), WR (r=0.51, p=0.002), SMSe (r=0.34, p=0.03). No influence of LV

(11-17) и 9 (8-11) баллов, соответственно ($p < 0.001$). Параметры SMSe и SSS имели прямую корреляционную связь ($r = 0.52$, $p = 0.002$), однако дефекты перфузии и иннервации миокарда не имели четких совпадений по локализации. Тяжесть ГЛЖ являлась фактором более выраженных нарушений перфузии и иннервации миокарда: выявлена прямая корреляционная связь между ТЗСЛЖ и градиентом давления в полости ЛЖ (по данным ЭхоКГ, $r = 0.31$, $p = 0.07$), между ИММЛЖ и SSS ($r = 0.51$, $p < 0.005$), WR ($r = 0.51$, $p = 0.002$), SMSe ($r = 0.34$, $p = 0.03$). Не было показано влияния ОБТЛЖ на результаты ВЭМ, ХМ-ЭКГ, перфузионной и нейротропной ОЭКТ миокарда. SMSe был выше у пациентов ГКМП с НРС ($p = 0.046$), и ниже у пациентов ГКМП с проявлениями стенокардии и кардиалгии ($p = 0.04$). Нарушения перфузии и симпатической иннервации были достоверно более выражены у пациентов с недиагностическим результатом нагрузочной пробы ($p < 0.05$).

Заключение: при обследовании больных с ГКМП сочетание выполнения перфузионной и нейротропной ОЭКТ миокарда имеет определенную диагностическую ценность, поскольку выявление нарушений СА является маркером наиболее раннего повреждения миокарда.

Ключевые слова: перфузия миокарда, симпатическая активность миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гипертрофическая кардиомиопатия.

outflow tract obstruction on parameters of Holter ECG, stress-test, perfusion and neurotropic myocardial SPECT was shown. SMSe was higher in HCM patients with arrhythmias ($p = 0.046$), and lower in HCM patients with angina and cardialgias ($p = 0.04$). More severe perfusion and innervation abnormalities were detected in patients with nondiagnostic exercise test result ($p < 0.05$).

Conclusion: combination of myocardial neurotropic and perfusion SPECT has a certain diagnostic value in patients with HCM, since sympathetic innervation abnormalities is one of the earliest marker of myocardial damage.

Key words: myocardial perfusion, myocardial sympathetic activity, single photon emission computed tomography, hypertrophic cardiomyopathy.

Сведения об авторах

Щиголева Яна Валерьевна	аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; yasa26@mail.ru
Сергиенко Игорь Владимирович	д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 8-495-414-72-86, igorcadio@mail.ru
Терещенко Сергей Николаевич	зам. директора ФГБУ «РКНПК» по научной работе, директор института экспериментальной кардиологии, рук. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, д.м.н., проф.; 8-495-414-61-17, stereschenko@yandex.ru
Ответственный за связь с редакцией: Аншелес Алексей Аркадьевич	к.м.н., старший научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 8-495-414-63-11, a.ansheles@gmail.com

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к первичным заболеваниям миокарда, характеризуется гипертрофией сердечной мышцы, уменьшением размеров полостей левого и/или правого желудочков, нарушением диастолической и систолической функции сердца [1]. ГКМП считается самым распространенным вариантом кардиомиопатии, и встречается в общей мировой популяции с частотой около 0,2%, являясь одной из главных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в молодом возрасте [2, 3]. Электрическая нестабильность миокарда, возникающая при ГКМП, может лежать в основе развития жизнеугрожающих нарушений ритма. Заболевание основном у лиц молодого трудоспособного возраста, преимущественно у мужчин, имеет неуклонно прогрессирующее течение с высокой угрозой внезапной смерти [4, 5]. В настоящее время наблюдается повсеместный рост зарегистрированных случа-

ев ГКМП, обусловленный как истинным увеличением числа больных, так и существенным увеличением частоты выявления данной патологии за счет внедрения в повседневную клиническую практику современных неинвазивных методов диагностики, прежде всего, эхокардиографии и МРТ [6].

Одним из важных факторов, влияющих на течение заболевания, выбор тактики лечения и прогноз пациентов с ГКМП, является нарушение кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции, приводящее к развитию ишемии миокарда. Среди патофизиологических факторов этого процесса следует отнести гипертрофию ЛЖ, поражение микроциркуляторного русла, ремоделирование мелких интрамуральных сосудов, обструкцию выносящего тракта (ОБТ) ЛЖ и патологию сосудов эпикарда. Гипертрофия миокарда ЛЖ, даже в условиях анатомически неизмененных КА, увеличивает чувствительность миокарда к ишемии вследствие увеличения его потребностей в кислороде. На клеточном уровне в миокарде больных ГКМП гипертрофия кардиомиоцитов и отло-

жение коллагена в интерстиции могут приводить к сдавлению стенки сосудов [7]. Асимметрический характер гипертрофии, часто выявляемый у больных ГКМП, может приводить к нарушению синхронности сокращения миокарда, что, в свою очередь, способствует запуску ишемического каскада. Дезорганизация мышечных волокон также увеличивает потребность миокарда в кислороде за счет снижения эффективности его сокращения. Увеличение напряжения стенки миокарда вследствие патоморфологических особенностей и ишемии приводит к дополнительному снижению коронарного кровотока, что формирует порочный круг [8]. Развитие гипертрофии миокарда, независимо от ее этиологии, ассоциировано со значительным уменьшением плотности капиллярного русла, [9, 10]. Параллельным усугубляющим ишемию фактором становятся перфузионные нарушения на уровне микроциркуляции, что приводит к снижению коронарного резерва и клиническим проявлениям в виде синдрома стенокардии примерно у 30% больных ГКМП [11, 12]. Для оценки клеточной перфузии миокарда незаменимым остается метод перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ, поскольку данный радиофармпрепарат (РФП) проникает через мембрану интактных кардиомиоцитов и удерживается в митохондриях. Перфузионная ОЭКТ миокарда является “золотым стандартом” в диагностике преходящей ишемии миокарда, обусловленной как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами [13-15].

Другим фактором, играющим важную роль в развитии и прогрессировании ГКМП, могут оказаться нарушения симпатической активности (СА) миокарда. Симпатическая нервная система сердца играет важнейшую роль в регуляции функции кардиомиоцитов, проводящей системы, коронарных сосудов, сократительной функции миокарда, оказывает влияние на его электрофизиологические свойства [16, 17]. Изучение нейрональной функции сердца у больных кардиомиопатиями, в том

числе ГКМП, вызывает особый интерес, в связи с тем, что патогенез этих заболеваний окончательно не изучен. Такие характерные клинические проявления ГКМП, как гиперконтрактность желудочков, предрасположенность к тахикардиям и положительный эффект лечения β-адреноблокаторами, позволяют предполагать, что в патогенезе заболевания не последнюю роль играют нарушения СА сердца [18].

Для оценки симпатической активности миокарда используют радионуклидные методы исследования с нейротропными РФП. Наиболее востребованным среди них - ¹²³I-МИБГ, являющийся структурным аналогом норадреналина. Сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-МИБГ позволяет количественно определить общий и региональный пресинаптический обратный захват катехоламинов, их метаболизм и, косвенно, плотность распределения нейрональных симпатических окончаний и адренорецепторов в миокарде, очаговые изменения функции симпатических окончаний [19, 20].

Таким образом, с учетом современных возможностей радионуклидной диагностики в оценке клеточной перфузии и симпатической иннервации миокарда, целью нашего исследования стало изучение особенностей нарушения этих процессов у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

В исследование включено 36 пациентов с диагнозом ГКМП, ХСН I-III ФК NYHA, находившихся на обследовании и лечении в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Контрольную группу составили 20 добровольцев без сердечно-сосудистых, онкологических, метаболических и других соматических заболеваний, с отрицательным результатом ВЭМ-пробы. Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Группа		ГКМП (n=36)	Норма (n=20)	p
Возраст, лет		49 (43-56)	45 (42-55)	н.д. *
Мужчины		24 (67%)	13 (65%)	н.д. **
ИМТ, кг/м ²		27.0 (25.4-29.7)	26.8 (23.5-28.4)	н.д. *
ЧСС, уд/мин		69 (56-75)	65 (61-69)	н.д. *
САД, мм рт.ст.		110 (100-120)	115 (110-120)	н.д. *
ДАД, мм рт.ст.		70 (60-75)	70 (60-73)	н.д. *
Симптомы	Кардиалгия	26 (72%)		
	Стенокардия	7 (19%)		
	Одышка	23 (63%)		
	Сердцебиение, перебои в работе сердца	27 (75%)		
ХСН ФК (NYHA):	I	6 (16%)		
	II	20 (56%)		
	III	10 (28%)		
Терапия	β-блокаторы	13 (36%)		
	антаг. кальция	17 (47%)		
	варфарин	4 (11%)		
	диуретики	10 (28%)		

* тест Манна-Уитни, ** точный тест Фишера. н.д. – недостоверно

Диагноз ГКМП был установлен по данным клинического обследования и инструментальных методов исследования, а также подтвержден при МРТ. Количественную оценку тяжести сердечной недостаточности проводили по критериям функциональных классов Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), а также теста 6-ти минутной ходьбы. К моменту включения в исследование больные находились на подобранной терапии, которую принимали в течение 6-12 месяцев. Всем больным, включенным в исследование (n=36), проведена оценка клинико-функционального статуса, с определением ФК ХСН с помощью теста 6-минутной ходьбы, суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) в покое. Пациентам с ГКМП и группе здоровых добровольцев (n=20) была выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ, в покое и после пробы с физической нагрузкой, и нейротропная ОЭКТ с ^{123I}-МИБГ, выполненной в два этапа – через 15 минут (ранняя фаза) и 4 часа (отсроченная фаза) после введения РФП, по стандартным протоколам [21-24].

Нарушения перфузии оценивались с использованием стандартных количественных параметров: суммы баллов после нагрузки (Summed Stress Score, SSS) и разности баллов (показателя преходящей ишемии, Summed Difference Score, SDS). Нарушения общей СА оценивались с помощью параметров соотношения накопления РФП в сердце и средостении в отсроченную фазу (delayed heart/mediastinum ratio, H/Md) и скорости вымывания РФП за 4 часа (Washout Rate, WR). Нарушения региональной СА оценивались с помощью количественного параметра SMSe (Summed MIBG Score early), отражающего объем локальных дефектов СА, измеренный в раннюю фазу исследования [25-27].

Полученные результаты сравнивали у пациентов с ГКМП в подгруппах, сформированных по основным клинико-функциональным критериям: по ФК по NYHA (I ФК: n=6, II ФК: n=20, III ФК: n=10), по наличию (n=13) или отсутствию (n=23) нарушений ритма сердца (НРС) по данным ХМЭКГ, по наличию (n=7) или отсутствию (n=29) типичной стенокардии напряжения, по наличию (n=26) или отсутствию (n=10) болей в левой половине грудной клетки по типу “кардиалгии”, по степени ГЛЖ (по данным ЭхоКГ, согласно рекомендациям ASE/EAE (2006) [28]): начальная/умеренная (n=6) или выраженная (n=30), по наличию (n=21) или отсутствию (n=15) ОВТЛЖ, по данным ЭхоКГ, согласно рекомендациям ESC (2014) [29].

Результаты

В результате ВЭМ-пробы 7 пациентов достигли субмаксимальной ЧСС (проба отрицательная), среди них 6 пациентов I ФК и 1 – II ФК. 30 пациентов жаловались на одышку в результате нагрузки, у 14 пациентов отмечалась депрессия сегмента ST. У 3-х больных с III ФК отмечался синдром стенокардии. В результате у 23 пациентов II и III ФК проба была трактована как положительная, у 6 – как недиагностическая. Частота отрицательных результатов пробы была достоверно выше у пациентов с начальной/умеренной ГЛЖ (p=0.04) и без ОВТЛЖ (p=0.05).

При исследовании в покое распределение РФП у всех 36 больных ГКМП было неравномерным. На сериях томографических срезов отмечалась геометрическая деформация ЛЖ. Характерным для больных ДКМП было повышенное накопление МИБИ в зонах гипертрофии ЛЖ по данным ЭхоКГ, относительно которых выявлялось относительное снижение перфузии в других сегментах ЛЖ. При этом у пациентов в группе выра-

женной ГЛЖ суммарные индексы нарушения перфузии были достоверно выше, чем в группе начальной/умеренной ГЛЖ (p<0.05). В группах различного ФК, НРС, симптомов и ОВТЛЖ нарушения перфузии в покое достоверно не различались

По результатам исследования после нагрузочной пробы, патологические перфузионные карты ЛЖ (SSS>8) отмечались у 25 пациентов ГКМП (69%). В то же время признаки достоверной преходящей ишемии (SDS>4) визуализировались лишь у 12 пациентов (33%). При анализе перфузионных полярных карт не было отмечено какой-либо преимущественной локализации преходящих дефектов перфузии, в том числе и по отношению к бассейнам коронарных артерий. Параметры SSS и SDS достоверно различались в группах нормы и ГКМП (p<0.001), а также в подгруппах больных ГКМП различного ФК ХСН и степени ГЛЖ (p<0.05, рис. 1). Более глубокие дефекты перфузии наблюдались у пациентов с недиагностическим или положительным результатом нагрузочной пробы был (рис. 2). Выявлена прямая корреляционная связь между ИММЛЖ и SSS (r=0.51, p=0.002). В то же время аналогичной зависимости между ИММЛЖ и тяжестью преходящей ишемии миокарда обнаружено не было (r=0.26, p=0.13). Также не было обнаружено зависимостей между нарушениями перфузии и ФВ ЛЖ.

Рис. 1. Значения SSS и SDS в группе нормы и подгрупп больных ГКМП с начальной/умеренной и выраженной ГЛЖ

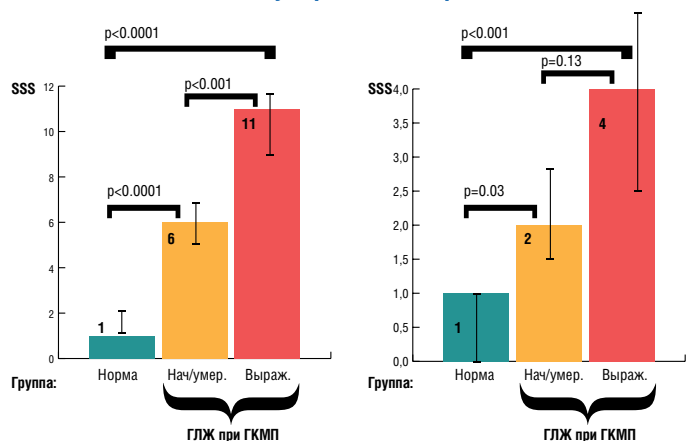
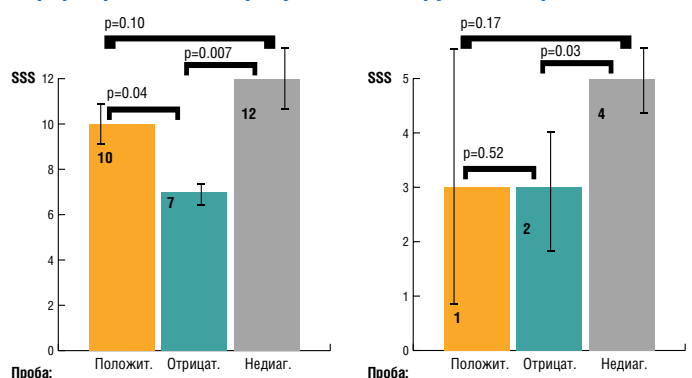


Рис. 2. Значения SSS и SDS в подгруппах больных ГКМП, сформированных по результатам нагрузочной пробы



Распределение МИБГ в миокарде ЛЖ у всех 36 больных ГКМП было неравномерным. Наиболее частым вариантом распределения РФП было диффузное, неравномерное снижение, с примерно равной частотой появления дефектов во всех стенках ЛЖ, несколько чаще дефекты СА отмечались по перегородочной, нижней и боковой стенке ЛЖ. Также отме-

чалось снижение включения РФП в верхушечных сегментах, что, однако, является вариантом нормы.

Параметр Н/М_d, отражающий общую СА миокарда, был ниже порогового значения нормы 1.9 у 33 пациентов ГКМП (92%), и достоверно ниже в группе больных ГКМП по сравнению с контрольной группой (p<0.001). Кроме того, значения данного параметра были ниже у пациентов III ФК, по сравнению с I и II ФК (p<0.05), а также в подгруппе больных ГКМП с выраженной ГЛЖ (p=0.03).

Параметр WR, отражающий скорость вымывания РФП из симпатических терминалей, был достоверно выше у больных ГКМП по сравнению с группой нормы (p<0.001), и также был выше в подгруппе больных ГКМП с выраженной ГЛЖ (p=0.04). WR не различался у пациентов различного ФК. Н/М и WR не различались достоверно в подгруппах больных ГКМП, сформированных по наличию симптомов, НРС и ОВТЛЖ.

Параметр SMS_e, отражающий локальные нарушения СА миокарда (локальные дефекты симпатической иннервации), был также достоверно выше у больных ГКМП по сравнению с группой нормы (p<0.001), и также был выше в подгруппе больных ГКМП с выраженной ГЛЖ (p<0.05, рис. 3). Кроме того, значения данного параметра были достоверно выше в подгруппах больных ГКМП с НРС (p=0.05), и достоверно ниже в подгруппах больных со стенокардией (p=0.04) и кардиалгией (p=0.02) (рис. 4). Отмечена прямая корреляционная связь между ИММЛЖ и параметрами WR (r=0.51, p=0.002), SMS_e (r=0.34, p=0.03), отрицательная связь между ИММЛЖ и Н/М_d (r=-0.31, p<0.05).

Рис. 3. Значения Н/М_d, WR, и SMS_e в группе нормы и подгрупп больных ГКМП с начальной/умеренной и выраженной ГЛЖ

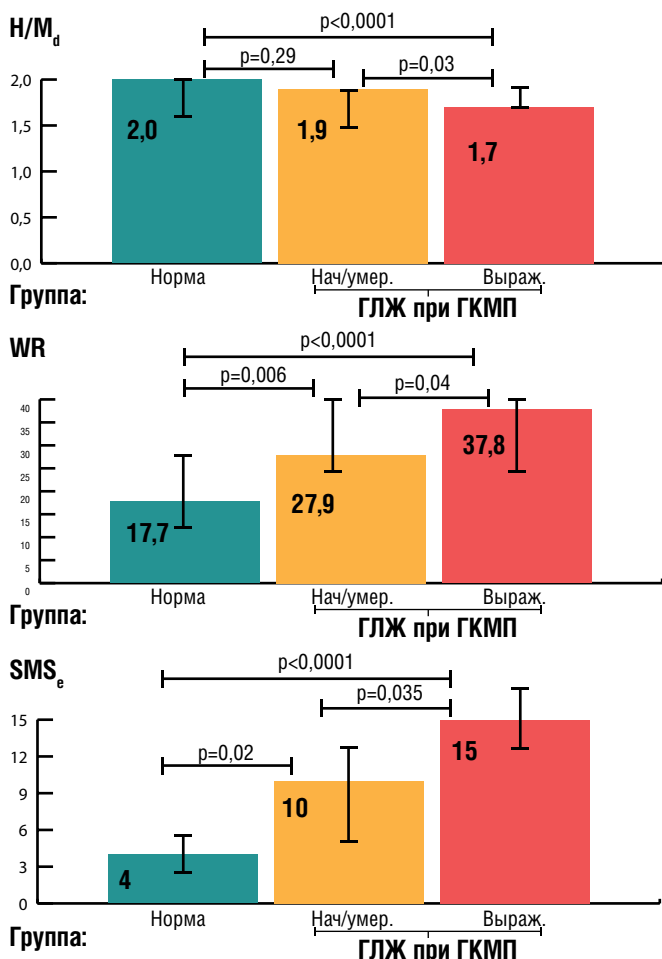
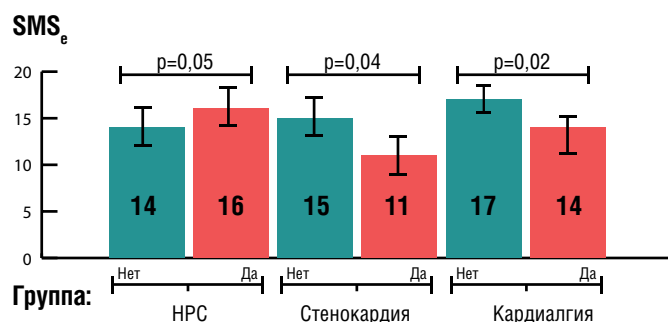
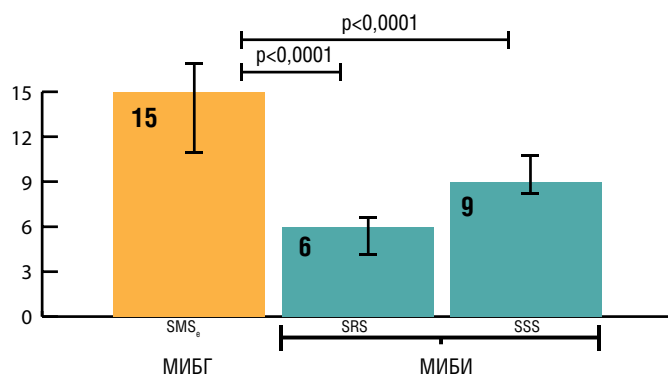


Рис. 4. Значения SMS_e в подгруппах пациентов с ГКМП, сформированных по наличию НРС, стенокардии, кардиалгии



При сопоставлении результатов нейротропной и перфузионной ОЭКТ у больных ГКМП, отмечаются достоверно более тяжелые нарушения СА, чем нарушения перфузии (рис. 5). При анализе корреляционных связей между показателями нейротропной и перфузионной ОЭКТ, отмечается прямая корреляция между суммарными баллами SMS_e и SSS (r=0.52, p=0.002). Каких-либо закономерностей в локализациях нарушения перфузии и иннервации выявлено не было.

Рис. 5. Сопоставление объема дефектов перфузии и СА



Обсуждение

Известно, что ГКМП является многосиндромным заболеванием, с разнообразной клинической симптоматикой и характером течения. Учитывая протяженную цепь патологических процессов при ГКМП, которая последовательно включает генетические, морфологические, нейрогуморальные, перфузионные, анатомические, и, наконец, функциональные и клинические факторы, особый интерес представляют исследования, которые позволили бы проследить одновременно несколько компонентов этой цепи у больных ГКМП. В нашем исследовании была произведена попытка именно такого подхода к патогенезу ГКМП, поскольку спектр диагностических исследований, выполненных у данных пациентов, включал не только оценку клинических и функциональных параметров миокарда, но и анализ более тонких процессов, происходящих на уровне клеточных элементов, а именно – клеточной перфузии и активности симпатической цепи иннервации миокарда. Анализ нарушений данных процессов у больных ГКМП, и сопоставление этих данных между собой и с данными ЭхоКГ, холтеровского мониторинга, результатов нагрузочных проб, клинических данных – в данном исследовании был рассмотрен весь спектр указанных задач, являющихся звеньями одной патологической цепи.

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией:^{1,4}

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

Начать и продолжить с уверенностью

Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО®

Международное непатентованное название: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанизинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, веноокклюзионная болезнь легких. **Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме.** Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетаконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие перенервирования ишемической невралгии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились). **С осторожностью:** I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходящего тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемиа. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодолом) и с-аденозилтрансферазами. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь,

рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелой нарушенной функцией печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление поджелудочной железы, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотопсия, хромотопсия, циклопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, зуд, вздутие живота, сухость во рту, алоpecia, ариетема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гипоксемия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом РЕВАЦИО® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом). При совместном применении препарата РЕВАЦИО® с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы. Сочетание польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и редуцированной легочной гипертензии, не проводились.

Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г., 10.10.2013 г., 13.05.2014 г. и 05.05.2015 г., Z. Galle N, Ghofrani HA, Torckci A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. & Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 AD Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010, 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2, Chest, Prepublished online May 5, 2011, DOI 10.1378/chest.10-4969.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г., 10.10.2013 г., 13.05.2014 г. и 05.05.2015 г., 2. Galle N, Ghofrani HA, Torckci A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. & Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 AD Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010, 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2, Chest, Prepublished online May 5, 2011, DOI 10.1378/chest.10-4969.

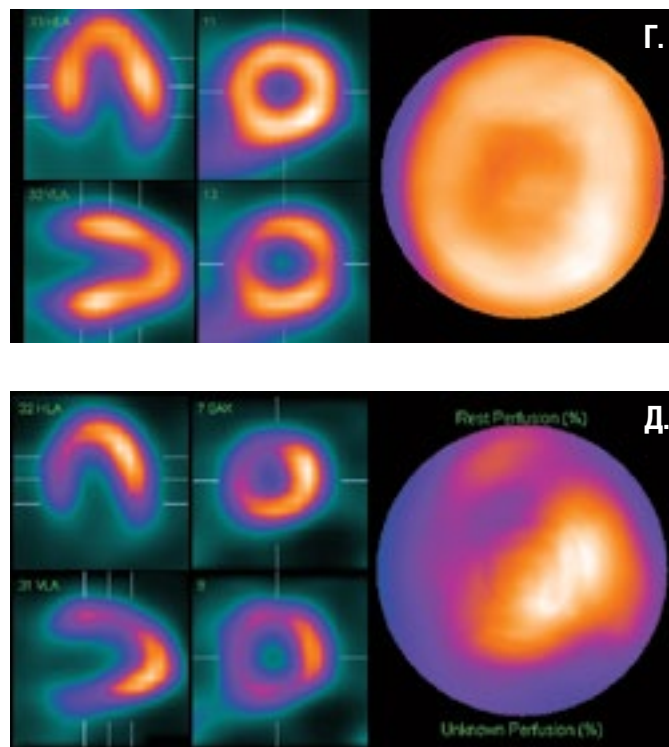
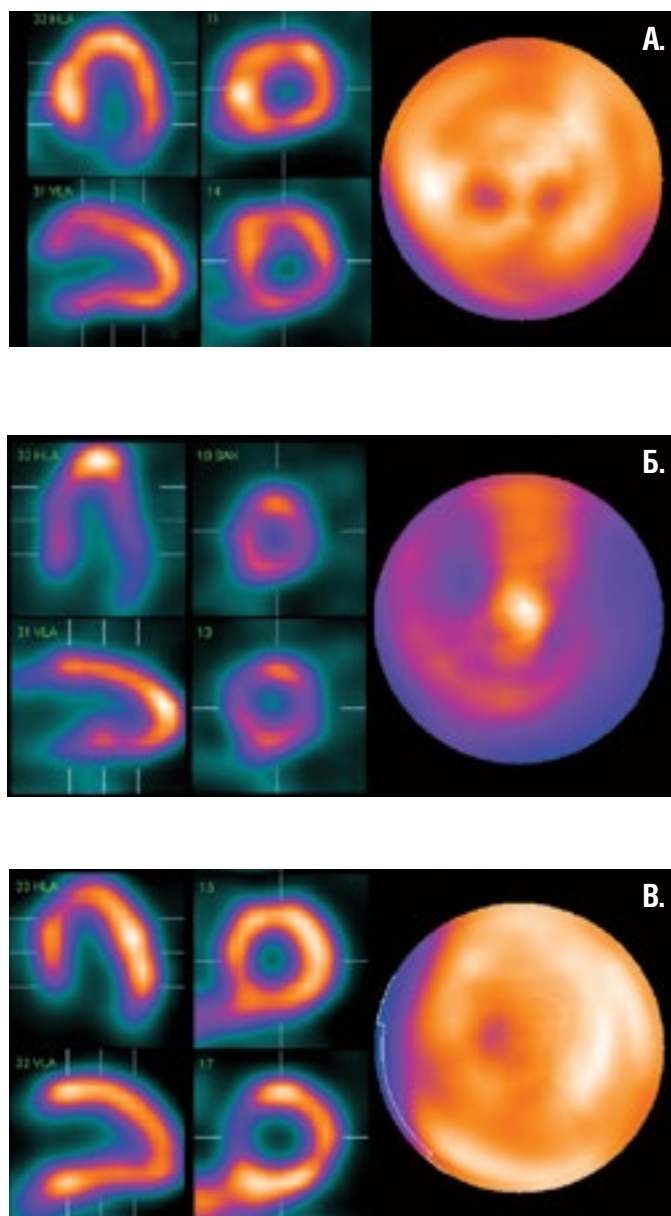


ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

WRLUREAD15042

Результаты перфузионной ОЭКТ у пациентов ГКМП в достаточной мере отличаются от картины при других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при ГЛЖ, возникающей при гипертонической болезни. Известно, что МИБИ накапливается в миокарде пропорционально коронарному кровотоку, и, при прочих равных, пропорционально толщине стенок миокарда ЛЖ, которая в норме приблизительно одинакова для любой стенки ЛЖ (до 1.1 см). Таким образом, распределение перфузионного РФП в норме равномерно, и усилено в зоне гипертрофии миокарда при ее наличии. Однако при ГКМП и при ГБ локализация гипертрофированных участков различна. При ГКМП характерно изолированное утолщение перегородочной стенки (рис. 6А), или верхушки (апикальная форма, рис. 6Б), реже ГЛЖ оказывается концентрической (рис. 6В), при этом отмечается характерное «сапогообразное» изменение формы ЛЖ. При ГБ чаще возникает концентрическая ГЛЖ (рис. 6Г), реже – неравномерная с преимущественным вовлечением боковой стенки (рис. 6Д), при этом подобной деформации ЛЖ не отмечается.

Рис. 6. Варианты распределения МИБИ в миокарде при ГКМП (А, Б, В), в сравнении с ГЛЖ при ГБ (Г, Д)



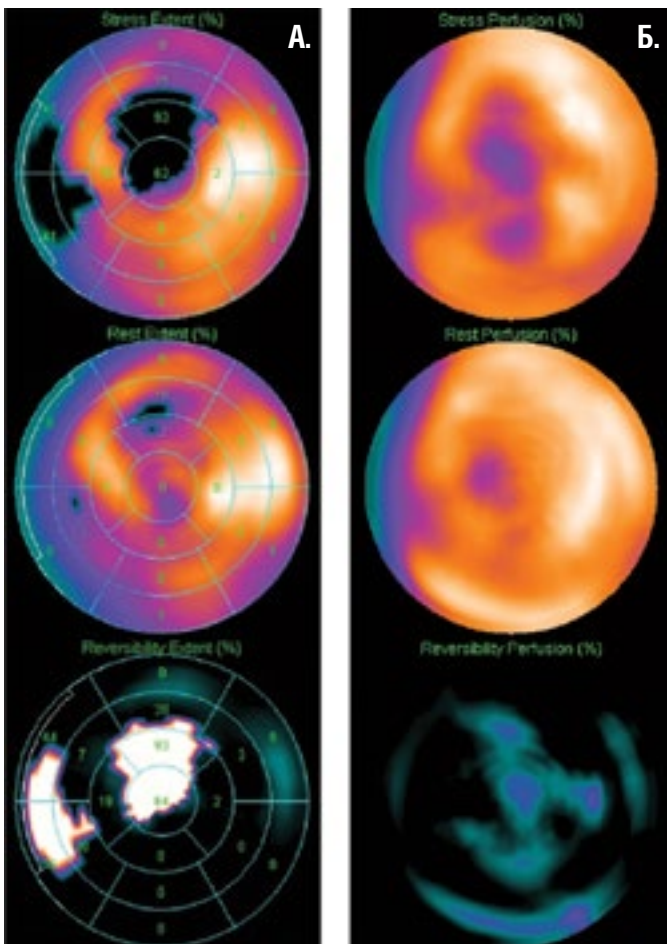
При сопоставлении данных перфузионной ОЭКТ, полученных в покое и после нагрузочной пробы, у больных ГКМП в целом отмечается некоторое усугубление показателей нарушений перфузии, более выраженное в подгруппах II и III ФК, а также у пациентов с выраженной ГЛЖ. Важно отметить, что тяжесть стабильных (SRS) и преходящих (SDS) дефектов перфузии достоверно не различалась в подгруппах, сформированных по наличию НРС, ОВТЛЖ, стенокардии и кардиалгии. Следует отметить, что признаки достоверной преходящей ишемии миокарда (SDS>4) отмечались лишь у 12 пациентов (33%).

При сопоставлении данных перфузионной ОЭКТ миокарда с результатами нагрузочной пробы, наиболее выраженные преходящие нарушения перфузии отмечались у пациентов с недиагностическим результатом нагрузочной пробы, которые характеризовались более тяжелым клиническим течением заболевания. Полученные нами данные подтверждают описанный в литературе тезис о целесообразности выполнения перфузионного радионуклидного исследования даже при получении недиагностического результата стресс-ЭКГ, поскольку даже в этом случае ОЭКТ, в силу своей более высокой чувствительности, может дать ответ о наличии преходящей ишемии [30].

Характер преходящей ишемии у пациентов с ГКМП отличается от такового при ИБС. Зоны преходящей ишемии при ИБС, как правило, по локализации соответствуют бассейнам пораженных коронарных артерий (рис. 7А). При некоронарогенных ССЗ, в том числе и при ГКМП, такого соответствия не наблюдается (рис. 7Б). При ГКМП нами не отмечено какой-либо очаговой локализации зон преходящей ишемии и преимущественного поражения какой-либо стенки ЛЖ. Можно лишь отметить, что ухудшение перфузии миокарда при нагрузочной пробе у некоторых пациентов происходило в зоне повышенного накопления РФП в покое, то есть в гипертрофированных зонах. Механизм этого явления можно объяснить сниженным резервом кровотока той коронарной артерии, которая кровоснабжает гипертрофированные зоны ЛЖ, в то время как в остальных зонах ЛЖ происходит адекватное

увеличение кровотока в ответ на нагрузку. Другими словами, если при исследовании в покое “дефекты” перфузии могут быть следствием “обкрадывания” нормальных зон гипертрофированными, то при исследовании после нагрузочной пробы распределение РФП может выравниваться за счет относительного ухудшения перфузии гипертрофированных зон. В то же время наличие мелких, диффузных зон преходящей ишемии можно объяснить нарушением микроциркуляторного звена кровоснабжения миокарда в целом, и этот процесс при ГКМП, по-видимому, является системным, не связанным с какой-либо конкретной коронарной артерией.

Рис. 7. Преходящая ишемия миокарда при ИБС, у пациента с двухсосудистым поражением КА – ПНА и ПКА (А) и при ГКМП (Б)



Кроме того, известно, что при ИБС имеется тесная корреляционная связь между положительной пробой ВЭМ и наличием ишемии миокарда при ОЭКТ. При этом при отрицательном результате пробы преходящая ишемия миокарда скорее всего не будет обнаружена, но высокая чувствительность ОЭКТ, как и в случае с недиагностической пробой, нередко позволяет увидеть начальные нарушения перфузии, не видимые при стресс-ЭКГ [30, 31]. Однако при ГКМП отмечается ситуация, когда из 23 пациентов с положительной нагрузочной пробой лишь у 9 преходящая ишемия миокарда по данным ОЭКТ была достоверной. При этом из 14 пациентов, у которых критерием положительной пробы была ишемическая депрессия сегмента ST, достоверная преходящая ишемия была выявлена только у 6. Необходимо также отметить, что тяжесть нарушений перфузии и преходящей ишемии не различалась в подгруппах пациентов ГКМП по наличию стенокардии или

кардиалгии, в то время как при ИБС прослеживается более четкая связь между наличием клинической симптоматики, положительным результатом нагрузочной пробы и выявлением преходящей ишемии при ОЭКТ.

Все вышесказанное указывает на то, что при ГКМП положительный результат нагрузочной пробы, в отличие от ИБС, не всегда означает наличие преходящей ишемии, а сам механизм преходящей ишемии не связан напрямую с КА, а связан с последствиями гипертрофии миокарда, что также отличает его от такового при ИБС. В случае же обнаружения у пациента с ГКМП выраженной преходящей ишемии, которая не может быть объяснена вышеописанными причинами, вероятно, стоит заподозрить присоединение коронарогенных факторов.

При анализе результатов нейротропной скintiграфии и ОЭКТ миокарда отмечается относительно низкое включение МИБГ в миокарда у пациентов с ГКМП (рис. 8, 9).

Рис. 8. Планарная скintiграфия миокарда с МИБГ в норме ($H/M_g=2.2$, А) и при ГКМП ($H/M_g=1.7$, Б)

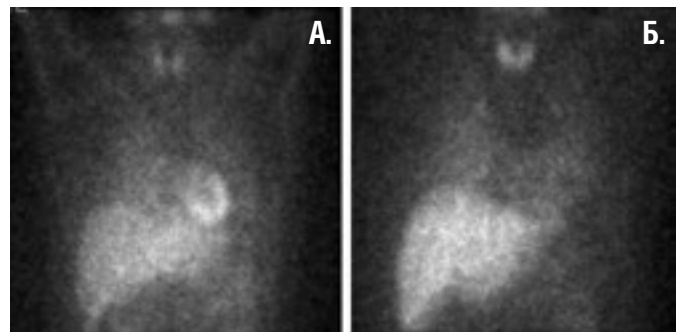
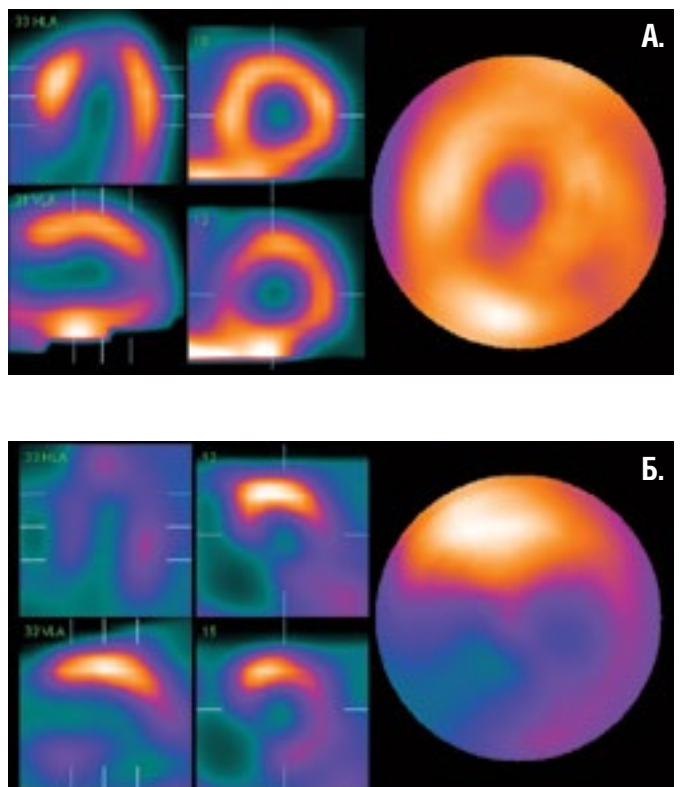


Рис. 9. Распределение МИБГ в миокарде в норме, с характерным снижением накопления РФП в верхушечном сегменте ($SMS_g=4$, А), и при ГКМП ($SMS_g=16$, Б)



Показатели H/M_0 и WR различались в подгруппах пациентов, сформированных по различным симптомам. Значения SMS_0 (показателя региональных нарушений СА миокарда) не различались достоверно у больных ГКМП с различным ФК и ОВТЛЖ. При этом SMS_0 был достоверно выше в подгруппе пациентов с НРС, что подтверждает встречающееся в литературе мнение о том, что локальные дефекты симпатической иннервации по данным ОЭКТ с МИБГ являются потенциально аритмогенными [32]. Это обуславливает важность нейротропной визуализации миокарда у больных ГКМП, поскольку имеются данные, что желудочковые нарушения ритма сердца являются одной из основных причин внезапной смерти этих больных [33]. Наблюдается положительная корреляционная связь между ИММЛЖ и H/M_0 , WR , SMS_0 , что свидетельствует о более тяжелых нарушениях общей и региональной СА у больных с выраженной ГЛЖ. Более тяжелые нарушения СА были выявлены у больных с недиагностической пробой. Как уже указывалось, это, по-видимому, связано с тем, что недиагностический результат пробы был получен у больных ГКМП с наиболее тяжелым течением заболевания.

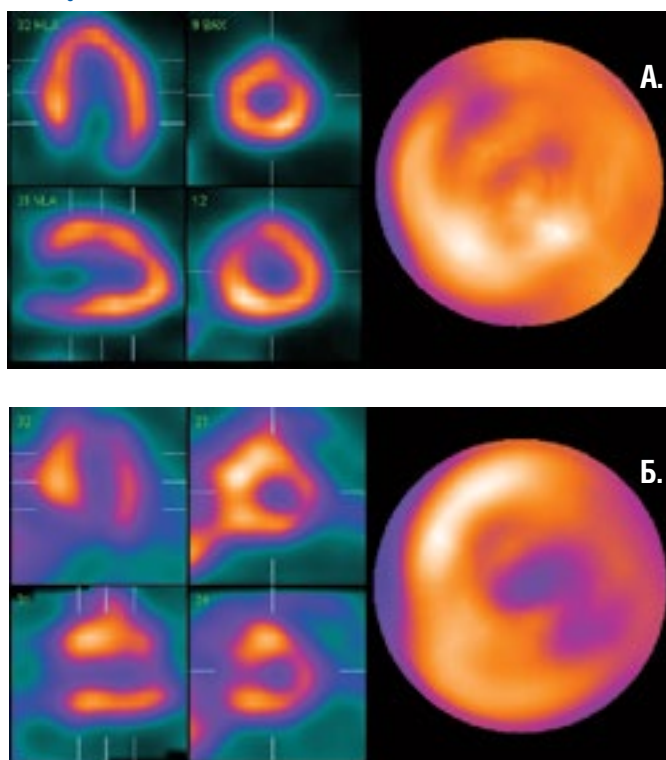
Результаты нашего исследования указывают на то, что нарушения СА миокарда у больных ГКМП более выражены по площади и глубине, чем нарушения перфузии. Значения SMS_0 (сумма баллов нарушений региональной СА) были достоверно выше, чем аналогично рассчитанные значения SRS и SSS (суммы баллов нарушения перфузии в покое и после нагрузочной пробы), и кроме того, между этими показателями имеется положительная корреляционная связь ($SSS:SMS_0 - r=0.52, p=0.002$). Таким образом, можно высказать предположение о том, что нарушения иннервации, вероятно, предшествуют появлению нарушений перфузии миокарда и являются отражением более ранней стадии заболевания, поскольку симпатические окончания более уязвимы к гипоксии и другим патофизиологическим процессам [32, 34]. Однако в нашем исследовании не было выявлено корреляционной связи между тяжестью переходящей ишемии и нарушениями СА. Кроме того, нам не удалось обнаружить какой-либо связи между локализацией дефектов перфузии и иннервации (рис. 10).

Наличие ОВТЛЖ не влияло на показатели ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, перфузионной и неротропной ОЭКТ. Лишь по данным ВЭМ у пациентов без ОВТЛЖ результат нагрузочной пробы достоверно чаще был отрицательным. Подгруппа пациентов с НРС также не продемонстрировала худших результатов ВЭМ, ЭхоКГ (за исключением несколько большей КДО), перфузионной ОЭКТ. Однако показатель SMS_0 , отражающий региональные нарушения иннервации, оказался у этих пациентов достоверно выше (т.е. хуже). В подгруппах пациентов со стенокардией и кардиалгией был получен несколько парадоксальный результат: в то время как параметры перфузии миокарда не отличались у пациентов с этими симптомами и без них, показатель SMS_0 , отражающий тяжесть региональных нарушений СА, был в этих подгруппах достоверно ниже. Это позволяет высказать предположение о том, что наличие симптомов у пациентов ГКМП является не признаком тяжелого состояния, а скорее адекватной реакцией пока еще интактных ноцицептивных цепей, сигнализирующей об ухудшении состояния у относительно сохранных пациентов.

Подводя итог вышесказанному, результаты нашего исследования указывают на различия в механизмах развития патологических процессов нарушения иннервации и перфузии у больных ГКМП, и скорее их параллельном и взаимно-

потенцирующем, нежели прямо причинно-следственном протекании. Кроме того, у этих больных нередко отмечается несоответствие между морфологическими, нейрогуморальными, перфузионными, анатомическими, и, наконец, функциональными и клиническими факторами [35, 36]. По нашим данным, лишь степень гипертрофии миокарда может в некоторой мере быть связующим звеном в этой цепи процессов, поскольку только тяжесть ГЛЖ у пациентов в нашем исследовании была сопоставима с тяжестью нарушений перфузии и СА миокарда. В связи с этим, возникает необходимость более обширного диагностического обследования пациентов ГКМП, что позволило бы оценить вклад большего числа патологических процессов, которые имеют место у этих пациентов.

Рис. 10. Пример распределения МИБИ ($SSS=4$, А) и МИБГ ($SMS_0=9$, Б) в миокарде у пациента с ГКМП



Список литературы

1. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995. 92(7): 1680-1692.
2. Semsarian C., Ingles J., Maron M.S., et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015. 65(12): 1249-1254.
3. Maron B.J., Olivotto I., Spirito P., et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000. 102(8): 858-864.
4. Goodwin J.F. Cardiomyopathies and specific heart muscle diseases. Definitions, terminology, classifications and new and old approaches. *Postgrad Med J*. 1992. 68 Suppl 1: S3-6.
5. Spirito P., Seidman C.E., McKenna W.J., et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997. 336(11): 775-785.
6. Ho C.Y., Sweitzer N.K., McDonough B., et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002. 105(25): 2992-2997.
7. Maron B.J., Epstein S.E., Roberts W.C. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without

- significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1979. 43(6): 1086-1102.
8. Pedrinelli R., Spessot M., Chiriatti G., et al. Evidence for a systemic defect of resistance-sized arterioles in hypertrophic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis.* 1993. 4(1): 67-72.
 9. Roberts R. Molecular genetics. Therapy or terror? *Circulation.* 1994. 89(1): 499-502.
 10. Watkins H., McKenna W.J., Thierfelder L., et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1995. 332(16): 1058-1064.
 11. Shaver J.A., Salerni R., Curtiss E.I., et al. Clinical presentation and noninvasive evaluation of the patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Clin.* 1988. 19(1): 149-192.
 12. Mohri M., Takeshita A. Coronary microvascular disease in humans. *Jpn Heart J.* 1999. 40(2): 97-108.
 13. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и соавт. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями. *Кардиология.* 1999. 39(№ 1): 25-30 / Sergienko V.B., Sajutina E.V., Samojlenko L.E. i soavt. Rol' disfunkcii jendotelija v razvitii ishemii miokarda u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca s neizmenennymi i maloizmenennymi koronarnymi arterijami. *Kardiologija.* 1999. 39(№ 1): 25-30.
 14. Matsunari I., Taki J., Nakajima K., et al. Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Ann Nucl Med.* 2003. 17(3): 169-179.
 15. Cannon R.O., 3rd, Cunnion R.E., Parrillo J.E., et al. Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1987. 10(6): 1190-1200.
 16. Rapacciuolo A., Esposito G., Caron K., et al. Important role of endogenous norepinephrine and epinephrine in the development of in vivo pressure-overload cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2001. 38(3): 876-882.
 17. Rockman H.A., Koch W.J., Lefkowitz R.J. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature.* 2002. 415(6868): 206-212.
 18. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и соавт. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014. 1: 10-14 / Shvalev V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. i soavt. Razvitie sovremennyh predstavlenij o nejrogennoj prirode kardiologicheskix zabolevanij. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2014. 1: 10-14.
 19. Wichter T., Schafers M., Rhodes C.G., et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation.* 2000. 101(13): 1552-1558.
 20. Somsen G.A., Verberne H.J., Fleury E., et al. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol.* 2004. 11(2): 126-133.
 21. Knollmann D., Knebel I., Koch K.C., et al. Comparison of SSS and SRS calculated from normal databases provided by QPS and 4D-MSPECT manufacturers and from identical institutional normals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008. 35(2): 311-318.
 22. Holly T.A., Abbott B.G., Al-Mallah M., et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2010. 17(5): 941-973.
 23. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., et al. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005. 45(5): 722-729.
 24. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., et al. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004. 43(2): 200-208.
 25. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда. *Кардиологический вестник.* 2006. 2: 43-51 / Sergienko V.B., Samojlenko L.E. Radionuklidnaja ocenka sostojanija simpaticheskoj innervacii miokarda. *Kardiologicheskij vestnik.* 2006. 2: 43-51.
 26. Imamura Y., Ando H., Mitsuoka W., et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol.* 1995. 26(7): 1594-1599.
 27. Gimelli A., Liga R., Genovesi D., et al. Association between left ventricular regional sympathetic denervation and mechanical dyssynchrony in phase analysis: a cardiac CZT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014. 41(5): 946-955.
 28. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006. 7(2): 79-108.
 29. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014. 35(39): 2733-2779.
 30. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и соавт. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник.* 2012. 2: 10-17 / Ansheles A.A., Shul'gin D.N., Solomjanyj V.V., i soavt. Sopostavlenie rezul'tatov nagruzochnyh prob, dannyh odnofotonnoj jemissionnoj komp'juternoj tomografii miokarda i koronarografii u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca. *Kardiologicheskij vestnik.* 2012. 2: 10-17.
 31. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и соавт. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт.* 2012. 9: 34-41 / Ansheles A.A., Shul'gin D.N., Solomjanyj V.V., i soavt. Klinicheskaja znachimost' radionuklidnoj diagnostiki pri reshenii voprosov napravljenija bol'nyh IBS na koronaroangiografiju. *Terapevt.* 2012. 9: 34-41.
 32. Bax J.J., Kraft O., Buxton A.E., et al. 123 I-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2008. 1(2): 131-140.
 33. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002. 287(10): 1308-1320.
 34. Zipes D.P. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation.* 1990. 82(4): 1095-1105.
 35. Pace L., Betocchi S., Losi M.A., et al. Sympathetic nervous function in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by [123I]-MIBG: relationship with left ventricular perfusion and function. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004. 48(1): 20-25.
 36. Casset-Senon D., Philippe L., Cosnay P., et al. [Isotopic study of myocardial perfusion and innervation in 28 patients with primary hypertrophic cardiomyopathy: relation to ventricular arrhythmia]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994. 87(4): 475-483.

ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА A2 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М.

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

LIPOPROTEIN - ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

Osmankulova G.E., Noruzbaeva A.M.

National Center of Cardiology and Therapy by Acad. M. Mirrakhimov, under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Лп-ФЛА2) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы: в исследование было включено 226 пациентов со стабильной ИБС: 130 – с МС, и 96 – без МС. Диагноз ИБС устанавливали по общепринятым критериям. Диагноз МС – в соответствии с критериями АНА/ННЛБИ (2009). Проведено клиническое обследование, определение липидного профиля, уровня глюкозы и Лп-ФЛА2 в сыворотке крови.

Результаты: средний уровень Лп-ФЛА2 у пациентов с МС составил 281 ± 89 нг/мл и оказался существенно выше значеный аналогичного показателя у пациентов без МС (254 ± 83 нг/мл, $p < 0,05$). Выявлена положительная корреляция повышенного уровня Лп-ФЛА2 с увеличением числа компонентов МС ($r = 0,15$; $p = 0,054$) в общей группе. Кроме этого, у больных ИБС с МС уровень Лп-ФЛА2 положительно коррелировал с общим холестерином (ОХ) ($r = 0,23$; $p = 0,029$), холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($r = 0,26$; $p = 0,012$) и коэффициентом атерогенности (КА) ($r = 0,24$; $p = 0,023$) в отличие от пациентов без МС.

Заключение: обнаружена взаимосвязь массы Лп-ФЛА2 с наличием МС и числом его компонентов среди больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2.

SUMMARY

Aim: to study the concentration of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in patients with coronary artery disease (CAD) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods: the study enrolled 226 patients with stable CAD: 130 – with MS, and 96 – without MS. The diagnosis of CAD was determined by the standard criteria. The diagnosis of MS – in accordance with the criteria of AHA/NHLBI (2009). A clinical examination, lipid profile, glucose and Lp-PLA2 in the blood serum.

Results: the mean level of Lp-PLA2 in patients with MS was 281 ± 89 ng/ml and was significantly higher than the same indicator in patients without MS (254 ± 83 ng/ml, $p < 0,05$). A positive correlation between increased levels of Lp-PLA2 with the increase in the number of MS components ($r = 0,15$; $p = 0,054$) in the group. In addition, in patients with CAD and MS levels of Lp-PLA2 was positively correlated with total cholesterol (TC) ($r = 0,23$; $p = 0,029$), low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) ($r = 0,26$; $p = 0,012$) and atherogenic coefficient (AC) ($r = 0,24$; $p = 0,023$) in contrast to patients without MS.

Conclusion: an interconnection of Lp-PLA2 mass with the presence of MS and the number of its components among patients with CAD.

Key words: coronary artery disease, metabolic syndrome, lipoprotein-associated phospholipase A2

Сведения об авторах

Норузбаева Айгуль Мукашевна

д.м.н., профессор кафедры терапевтических дисциплин №2 Кыргызско-Российского Славянского университета, заведующий отделением хронической сердечной недостаточности Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3. Телефон (раб.): (996772) 217018. E-mail: noruzbaeva@mail.ru

Ответственный за связь с редакцией: Османкулова Гузьяля Эльдаровна

младший научный сотрудник отделения хронической сердечной недостаточности Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3. Телефон (дом.): (996312) 4403300; (моб.): (996772) 040483. E-mail: guzyaliyaeldosm@gmail.com

Введение

МС представляет собой комплекс высокоатерогенных факторов сердечно-сосудистого риска и включает абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность, провоспалительные и протромботические состояния [1]. Последние исследования показали, что у пациентов с МС выше риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 3], предрасположенность к атеросклерозу, в том числе в молодом возрасте [4, 5]. Продемонстрирована связь между развитием атеросклеротического процесса, утолщением комплекса «интима-медиа» сонных артерий (СА) и наличием МС [6, 7]. При этом в патогенезе МС и атеросклеротического поражения все большее внимание уделяется процессам сосудистого (интимального) воспаления, которые могут быть связующим звеном МС с развитием атеросклероза [8, 9].

В этом контексте особое внимание заслуживает Лп-ФЛА2, которая специфична в отношении сосудистого воспаления, свидетельствует о нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ) и стимулирует развитие атеросклероза [10]. Лп-ФЛА2 участвует в гидролизе фосфолипидов окисленных ЛПНП, в результате чего образуются побочные провоспалительные, проатерогенные продукты – лизофосфатидилхолин и окисленные свободные жирные кислоты, которые оказывают мощное провоспалительное и проатерогенное действие [11].

Целью исследования явилось изучение концентрации Лп-ФЛА2 у больных с/без МС на фоне ИБС.

Материал и методы

В исследование было включено 226 больных ИБС (в том числе 114 мужчин и 112 женщин) в возрасте 39-65 лет (средний возраст – 56,2±5,6 лет). Верификация диагноза ИБС проводилась согласно общепринятым критериям, при наличии у

пациентов положительной оценки по опроснику Роузе, перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), сопровождающегося формированием рубцовых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), положительных проб с физической нагрузкой и/или обнаружении ишемических изменений при суточном мониторинге ЭКГ.

Критериями включения в исследование были пациенты с верифицированной ИБС, АГ, стабильным течением ИБС на момент начала исследования, возрастом не старше 65 лет. У всех больных было получено информированное согласие на исследование. Критериями исключения из исследования являлись: наличие острого коронарного синдрома, сложных нарушений ритма и проводимости сердца на момент начала исследования, острые и хронические заболевания печени, хроническая почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, возраст старше 65 лет. Также исключались пациенты, принимающие кортикостероидные, эстрогенные, липидкорректирующие медикаменты за 2 месяца до исследования и имеющие уровень ТГ более 4,5 ммоль/л.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 96 больных ИБС без МС, во вторую – 130 пациентов ИБС с МС. Диагноз МС выставлялся в соответствии с критериями АНА/НHLBI (2009): увеличение окружности талии, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), АГ, повышенная гликемия натощак [3]. В качестве критерия абдоминального ожирения (АО) использовали величину окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин. Согласно данным Миррахимова Э.М. и др. [12] эти величины с высокой чувствительностью и специфичностью соотносятся с наличием инсулинорезистентности (ИР) для кыргызов, а также рекомендованы для европейцев. Группы были сопоставимы по возрасту, при этом среди больных с МС достоверно чаще встречались женщины (табл. 1).

Таблица 1. Гемодинамические и биохимические показатели у больных ИБС с/без МС

Показатель	1-я группа (n=96)	2-я группа (n=130)	P*
Пол (м/ж), %	43,8/56,2	59,4/40,6	<0,05
Возраст, лет	56,1±5,2	56,2±5,9	Нд
ИМТ, кг/м ²	26,7±3,7	32,4±4,6	<0,0001
ОТ, см	83,5±9,9	94,6±10,4	<0,0001
ОТ/ОБ, ед.	0,92±0,05	0,96±0,07	<0,01
САД, мм рт.ст.	141,4±29,3	148,2±29,3	Нд
ДАД, мм рт.ст.	87,3±15,7	89,3±15,0	Нд
ОХ, ммоль/л	4,54±1,14	4,87±1,3	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,28	0,89±0,21	Нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,77±0,99	3,0±1,17	Нд
ТГ, ммоль/л	1,68±0,79	2,08±0,85	<0,001
КА, ед.	4,10±1,75	4,65±1,52	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,78±1,34	5,39±1,74	<0,01

*Примечание: * - тест Kolmogorov-Smirnov; p – достоверность различий между сравниваемыми группами; н.д. – не достоверно. ИМТ-индекс массы тела; ОТ-объем талии; ОБ-объем бедер; ед.-единицы; САД-систолическое артериальное давление; ДАД-диастолическое артериальное давление; ОХ-общий холестерин; ХС ЛПВП-холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП-холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ-триглицериды; КА-коэффициент атерогенности.*

Общеклиническое обследование подразумевало сбор жалоб, анамнеза с уточнением наличия факторов риска, таких как курение, ожирение, отягощенная наследственность по ИБС, АГ, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), определением антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии – ОТ и окружность бедер – ОБ), расчетом индекса массы тела ($ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$), измерение уровня систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД).

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра: ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ (фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «SynchronCX-DELTA» фирмы «Westap», США), глюкозы сыворотки крови (глюкозооксидазный метод). Кровь для исследований брали в положении пациента сидя, из локтевой вены утром натощак через 12 ч. воздержания от пищи. Содержание ХС ЛПНП рассчитывалось по формуле FriedwaldW[13]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = (ОХ - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ [14].

Концентрацию Лп-ФЛА2 определяли одновременно для всех пациентов, поэтому после забора сыворотку крови отделяли, замораживали и хранили при температуре -200°C . В последующем был проведен иммуноферментный анализ с помощью «PLAC» теста фирмы «DiaDexus», США, в формате «ELISA».

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 8,0. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение для непрерывных переменных (результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение). Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t -критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверным считалось значение p менее 0,05.

Результаты

Среди обследуемых 226 больных сопутствующая АГ выявлена у большинства пациентов – 186, курение – у 84, СД 2 типа – у 44, наследственная отягощенность – у 99 человек. 66,8% больных страдали ожирением, средний уровень ИМТ составил $30,0 \pm 5,1$ кг/м². Средний уровень ОХ и ХС ЛПНП был повышенным ($4,73 \pm 1,24$ ммоль/л и $2,90 \pm 1,10$ ммоль/л), ХС ЛПВП сниженным ($0,91 \pm 0,4$ ммоль/л), а уровень ТГ незначительно повышенным ($1,91 \pm 0,85$ ммоль/л).

Средняя концентрация Лп-ФЛА2 в целом по группе составила 270 нг/мл с колебаниями от 114 нг/мл до 530 нг/мл. Не отмечалось существенных гендерных различий уровня Лп-ФЛА2. Так, уровень Лп-ФЛА2 у мужчин составил 262 ± 82 нг/мл, что было сопоставимо с концентрацией фермента у женщин (278 ± 93 нг/мл, $p > 0,05$).

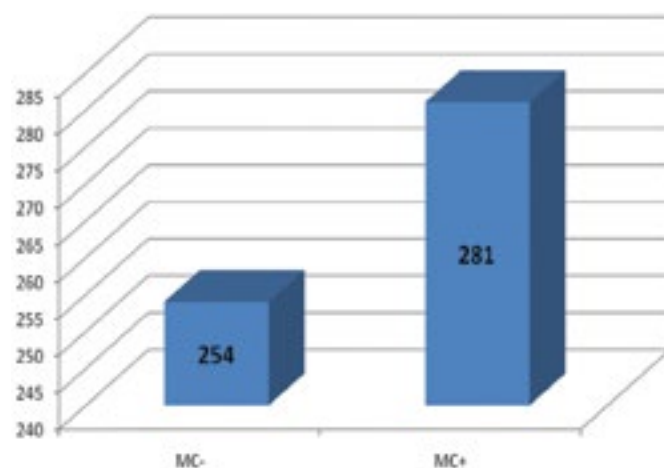
Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 96 больных ИБС без МС, во вторую – 130 пациентов ИБС с МС. Гемодинамические и метаболические показатели пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Как и ожидалось, пациенты с МС чаще страдали ожи-

рением, в том числе абдоминальным ($p < 0,0001$), имели более высокие значения уровня ОХ ($4,87 \pm 1,30$ ммоль/л против $4,54 \pm 1,14$ ммоль/л, $p < 0,05$), ТГ ($2,08 \pm 0,85$ ммоль/л против $1,68 \pm 0,79$ ммоль/л, $p < 0,001$), сахара крови ($5,39 \pm 1,74$ ммоль/л против $4,78 \pm 1,34$ ммоль/л, $p < 0,01$), а также КА ($4,65 \pm 1,52$ ед. против $4,10 \pm 1,34$ ед., $p < 0,05$). В то же время нами не было выявлено существенных различий между группами больных с/без МС по уровням АД, а также ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (табл. 1).

При анализе зависимости уровня Лп-ФЛА2 в зависимости от наличия/отсутствия МС у больных ИБС нами были получены следующие результаты. Оказалось, что средний уровень Лп-ФЛА2 у пациентов с МС составил 281 ± 89 нг/мл, оказался существенно выше значений аналогичного показателя у пациентов без МС (254 ± 83 нг/мл, $p < 0,05$) (рис. 1). Кроме того, нами выявлена устойчивая тенденция к повышению уровня Лп-ФЛА2 с увеличением числа компонентов МС ($r = 0,15$; $p = 0,054$).

Рисунок 1. Уровень (масса) Лп-ФЛА2 у больных ИБС с/без МС



При проведении корреляционного анализа выявлено, что в общей группе больных ИБС уровень Лп-ФЛА2 положительно коррелировал с ОХ ($r = 0,23$; $p = 0,029$), ХС ЛПНП ($r = 0,26$; $p = 0,012$) и КА ($r = 0,24$; $p = 0,023$). В группе пациентов с МС также отмечалась достоверная корреляция массы Лп-ФЛА2 с уровнем ОХ ($r = 0,32$; $p = 0,038$) и ХС ЛПНП ($r = 0,34$; $p = 0,028$). В то же время нами не было выявлено значимых ассоциаций уровня Лп-ФЛА2 с липидными и нелипидными факторами риска среди пациентов без МС ($p > 0,05$).

Обсуждение

Согласно проведенному нами исследованию у больных с ИБС и МС концентрация Лп-ФЛА2 существенно превышала значения аналогичного показателя по сравнению с группой пациентов без МС. При этом прослеживалась четкая тенденция к повышению уровня Лп-ФЛА2 по мере агрегации метаболических нарушений. Ожидаемо уровень Лп-ФЛА2 коррелировал с содержанием ОХ и ХС ЛПНП.

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о важной патогенетической роли интимально-воспаления в развитии атеросклероза, ИБС, особенно в контексте ИР, ожирения [15] и МС [8]. Продемонстрировано участие воспалительных факторов, таких как молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), CD40 лиганда, С-реактивного белка и миелопероксидазы в индукции резистентности к инсулину и

в атеросклерозе [15,16]. Лп-ФЛА2 – это специфичный в отношении сосудистого воспаления новый биомаркер, который информирует о воспалении АСБ и степени ее стабильности. В плазме 80% Лп-ФЛА2 связано с ЛПНП, 10-15% связаны с ЛПВП и 5-10% циркулируют в составе липопротеинов очень низкой плотности [17]. Поскольку циркулирующие уровни Лп-ФЛА2 зависят от концентрации ее основного транспортера (ЛПНП) значимая взаимосвязь между этими показателями отмечена во многих исследованиях [18, 19]. В нашем исследовании также была выявлена умеренная ассоциация между уровнем Лп-ФЛА2 и содержанием ХС ЛПНП ($r=0,26$; $p=0,012$), а также ОХ ($r=0,23$; $p=0,029$).

Исследованиями ряда авторов показано, что повышенная активность Лп-ФЛА2 связана с наличием МС и числом его компонентов, а также инцидентом смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МС [20, 21]. Однако подобные исследования проводились в общей популяции и не касались пациентов с коронарной патологией. В настоящей работе мы обнаружили более высокие значения концентрации Лп-ФЛА2 у больных ИБС с МС, чем у пациентов, не имеющих метаболических нарушений. При этом наше исследование продемонстрировало существование линейной зависимости массы Лп-ФЛА2 с числом компонентов МС. В целом, наши данные совпали с предыдущими исследованиями [21] и расширяют наше понимание о потенциальной роли Лп-ФЛА2 в развитии острых сосудистых катастроф у пациентов с МС и ИБС.

Список литературы

1. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr, Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 433–438.
2. Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the national health and nutrition examination survey in mortality study. *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 173. P. 309–314.
3. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009. №120(16). P. 1640-1645.
4. Kullo I.J., Cassidy A.E., Peyser P.A. et al. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2004. Vol. 94. P. 1554–1558.
5. Ahluwalia N., Drouet L., Ruidavets J. et al. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population – based sample // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 186.P. 345-353.
6. Tzou W.S., Douglas P.S., Srinivasan S.R. et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the bogalusa heart study. *J Am CollCardiol*. 2005. Vol. 46. P. 457–463.
7. Wallenfeldt K., Hulthe J., Fagerberg B. The metabolic syndrome in middle-aged men according to different definitions and related changes in carotid artery intima-media thickness (IMT) during 3 years of follow-up. *J Intern Med*. 2005. Vol. 258. P. 28–37.
8. Koh K.K., Han S.H., Quon M.J. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am CollCardiol*. 2005. Vol. 46. P. 1978–1985.
9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340. P. 115–126.
10. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997. Vol. 336(14). P. 973–979.
11. Dada N., Kim N.W., Wolfert R.L. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease. *Expert Rev MolDiagn*. 2002. Vol. 2(1). P. 17-22.
12. Mirrakhimov A.E., Lunegova O.S., Kerimkulova A.S. et al. Cut off values for abdominal obesity as a criterion of metabolic syndrome in an ethnic Kyrgyz population (Central Asian region). *CardiovascDiabetol*. 2012, Feb 22. P. 11-16.
13. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972, Jun. Vol. 18(6). P. 499-502.
14. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком 1999; 512. / Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya. SPb.: Piter Kom 1999; 512.
15. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 2169–2180.
16. Brennan M.L., Hazen S.L. Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment. *Curr Opin Lipidol*. 2003. Vol. 14. P. 353–359.
17. Caslake M.J., Packard C.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005, Oct. Vol. 2(10). P. 529-535.
18. Singh U., Zhong S., Xiong M. et al. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *ClinSci (Lond)*. 2004. Vol. 106(4). P. 421-432.
19. Gong H.P., Du Y.M., Zhong L.N. et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2011. Vol. 19. P. 10-13.
20. Noto H., Chitkara P., Raskin P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the metabolic syndrome and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006. Vol. 20. P. 343–348.
21. Tsimikas S., Willeit J., Knoflach M. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J*. 2009. Vol. 30. P. 107–115.
22. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. Vol. 28. P. 412–419.

СВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Зыков М.В.¹, Кашталап В.В.^{1,2}, Шафранская К.С.¹, Быкова И.С.¹, Калаева В.В.¹, Каретникова В.Н.^{1,2}, Бернс С.А.¹, Барбараш О.Л.^{1,2}

¹ ФАНО ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

² ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Кемерово

THE RELATIONS BETWEEN VARIOUS CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND IMPAIRED RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Zykov M.V.¹, Kashtalap V.V.^{1,2}, Shafranskaya K.S.¹, Bykova I.S.¹, Kalaeva V.V.¹, Karetnikova V.N.^{1,2}, Berns S.A.¹, Barbarash O.L.^{1,2}

¹ Federal Agency for Scientific Organizations Federal State Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить связь различных факторов кардио-васкулярного риска с почечной дисфункцией (ПД) у больных острым коронарным синдромом с подъемом и без подъёма сегмента ST (ОКСпST и ОКСбпST).

Материал и методы: в анализ включены данные о 950 пациентах с ОКСпST и 450 с ОКСбпST. Для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сывороточному креатинину, определяемому в первый час госпитализации, использовалась формула СКД-EPI.

Результаты: сформированы 4 группы больных в зависимости от типа ОКС и показателей СКФ. СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² чаще выявлялась при ОКСпST (в 38,42% случаев), чем при ОКСбпST (в 32,77% случаев), $p=0,046$. Проведен линейный регрессионный анализ для выявления независимых факторов, ассоциированных с ПД. Так, в общей группе больных ОКС со снижением СКФ ассоциируются в порядке своей значимости: повышение возраста, женский пол, заболевания почек в анамнезе, снижение систолического артериального давления, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, повышение частоты сердечных сокращений и класса острой сердечной недостаточности по Killip на момент поступления в стационар. При этом имеются различия между группами больных ОКСпST и ОКСбпST. Так пациенты с ОКСбпST имеют связь СКФ помимо с полом и возрастом только с перенесенным ИМ в анамнезе, при этом отсутствие связи ПД с нарушением гемодинамики и ОЧН может объясняться меньшей частотой их выявления при данной форме ОКС.

Заключение: доказано, что периферический и коронарный атеросклероз с поправкой на возраст, как и многие другие факторы кардиоваскулярного риска, не являются независимыми предикторами ПД. У больных с ОКСбпST в отличие от пациентов с ОКСпST в многофакторном анализе ПД не зависит ни от показателей гемодинамики, ни от класса ОЧН по классификации Killip.

Ключевые слова: дисфункция почек, факторы риска, острый коронарный синдром.

SUMMARY

Aim: to assess the relations between various cardiovascular risk factors and renal dysfunction (RD) in patients with ST-segment elevation and non-ST segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS and NSTE-ACS).

Material and Methods: 950 patients with STE-ACS and 450 with NSTE-ACS were included in the study. Glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine was estimated with CKD-EPI within 1 hour from admission.

Results: all patients were assigned to four groups according to the ACS type and estimated GFR rate. $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ was more often found in STE-ACS patients (38.42%) compared to NSTE-ACS patients (32.77%), $p = 0.046$. The linear regression analysis was performed to identify independent factors associated with RD. The risk factors associated with decreased GFR in the total cohort of ACS patients were: advanced age, female gender, prior kidney disease, decreased systolic blood pressure, prior myocardial infarction (MI), increased heart rate and acute heart failure (AHF) on admission. However, there were differences between STE-ACS and NSTE-ACS patients. Despite gender and age, GFR in NSTE-ACS patients was associated with prior myocardial infarction, whereas the absence of a clear association between RD and hemodynamic derangements and AHF may be explained by their lower detection rates in this ACS type.

Conclusion: peripheral and coronary atherosclerosis adjusted for age and other cardiovascular risk factors did not prove to be independent predictors of RD. The multivariate analysis reported that RD did not depend on hemodynamic parameters and Killip class in patients with NSTE-ACS compared to patients with STE-ACS.

Key words: renal dysfunction, risk factors, acute coronary syndrome

Сведения об авторах

Кашталап Василий Васильевич	д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: v_kash@mail.ru
Шафранская Кристина Сергеевна	к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: kssh_83@mail.ru
Каретникова Виктория Николаевна	д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А, e-mail: tori1071@mail.ru
Быкова Ирина Сергеевна	к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: squierrel2007@mail.ru
Калаева Виктория Владимировна	Врач-кардиолог ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: viken-k-86.86@mail.ru
Бернс Светлана Александровна	д.м.н., профессор, в.н.с. ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: svberns@yandex.ru
Барбараш Ольга Леонидовна	д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А, e-mail: olb61@mail.ru, тел: 8(3842)64-33-08, факс: 8(3842)64-34-10
Ответственный за связь с редакцией: Зыков Михаил Валерьевич	к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: mvz83@mail.ru, тел: +7(918)306-2959

В Российской Федерации ежегодно регистрируются около 520 000 случаев острого коронарного синдрома (ОКС), среди которых 36,4% – инфаркт миокарда (ИМ), а 63,6% – нестабильная стенокардия [1]. ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) характеризуется большей частотой госпитальной летальности (6-14%), чем ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (3-5%) [2]. По данным C.W. Hamm уже через 6 месяцев показатели смертности в этих двух группах практически не различались, а через 4 года смертность у пациентов с ОКСбпST в 2 раза выше в сравнении с больными ОКСпST [3]. Таким образом, учитывая не только патогенетические, но и клинико-прогностические различия между двумя формами ОКС, представляется весьма актуальным детальный сравнительный анализ прогностических факторов у больных ОКСпST и ОКСбпST. Одним из таких факторов, привлекающих к себе в настоящее время большое внимание, является почечная дисфункция (ПД), которая гораздо чаще встречается у больных ОКС, чем в общей популяции [4, 5].

Цель исследования – оценить связь различных факторов кардио-васкулярного риска с нарушениями функции почек у больных острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST.

Материал и методы

Результаты настоящего исследования основываются на данных регистра больных ОКС, организованного на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (регистр ОКС города Кемерово). В регистр было включено 1365 больных: 950 пациентов с ОКСпST (с 2008 по 2010 гг.) и 415 боль-

ных с ОКСбпST (2009-2010 г.). За основу регистра ОКС города Кемерово был принят Всероссийский независимый регистр ОКС «РЕКОРД».

Критериями включения являлись:

1. Подписанная пациентом форма информированного согласия;
2. ОКСпST давностью < 24 часов;
3. ОКСбпST (НС или ИМ) давностью < 48 часов с наличием новых ишемических изменений на ЭКГ и/или повышением маркеров некроза миокарда.

Таким образом, больных ОКСбпST оказалось значительно меньше как за счёт «жестких» критериев включения, так и за счёт меньшего периода набора.

Характеристика больных представлена в таблице 1. Большинство составили мужчины, их средний возраст – 60,06 (59,34-60,77) лет. Средний возраст женщин был 67,77 (66,84-68,69) лет. Более половины пациентов имели в анамнезе предшествующую стенокардию, артериальную гипертензию (АГ) и избыточный вес. Около четверти пациентов перенесли ранее ИМ. Курение встречалось почти в половине случаев. Каждый пятый больной имел сахарный диабет (СД) и анемию, каждый десятый переносил ранее инсульт, каждый третий имел заболевание почек в анамнезе, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении менее 60 мл/мин/1,73м² и ранее определенную гиперхолестеринемию, каждый четвертый – отягощенную наследственность.

Для оценки СКФ по креатинину крови, определяемому по стандартам учреждения в первый час госпитализации, использовалась формула СКД-ЕП[6]. На этапе приемного отделения больным с ОКСпST выбирался метод реперфузии миокарда: тромболитическая терапия и/или чрескожное ко-

Таблица 1. Характеристика пациентов общей выборки

Характеристики	n (%)
Мужчины	866 (63,44)
Стенокардия в анамнезе	853 (62,49)
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	380 (27,84)
Инсульт в анамнезе	138 (10,11)
Сахарный диабет в анамнезе	254 (18,61)
Артериальная гипертензия в анамнезе	1178 (86,30)
Отягощенная наследственность	347 (25,42)
Курение в анамнезе	594 (43,52)
Заболевания почек в анамнезе	441 (32,31)
Класс острой сердечной недостаточности по Killip II-IV	261 (19,12)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	970 (71,06)
Фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$	263 (19,27)
Повышение маркеров некроза миокарда	586 (42,93)
Гиперхолестеринемия в анамнезе	408 (29,89)
Анемия при поступлении	287 (21,03)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ² по формуле СКД-ЕРІ	501 (36,70)
Госпитальная летальность	120 (8,79%)

ронарное вмешательство (ЧКВ). У пациентов с ОКСбпST оценивалась срочность выполнения коронарной ангиографии (КАГ) с последующим решением вопроса о целесообразности и методе реваскуляризации. Так, ЧКВ (стентирование симптомобусловленного поражения коронарных артерий) проведено 705 больным (51,64%) на установке Innova 3100 фирмы GEMedicalSystems S.C.S. (Франция) с использованием неионных с низкой осмолярностью контрастных препаратов (Ксентикс или Ультравист). КАГ выполнена 1017 больным (74,51%). Большинство вмешательств выполнено у больных с ОКСпST (58,21%, n=553), тогда как среди пациентов с ОКСбпST частота ЧКВ составила 36,63% (n=152). С целью определения наличия и выраженности мультифокального атеросклероза (МФА) 1097 пациентам проведена визуализация брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК) методом цветного дуплексного сканирования (ЦДС) на 5-10-е сутки госпитального периода на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США). При ЦДС оценивались толщина комплекса интима-медиа (КИМ) и степень стенозов.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics (США).

Результаты

На первом этапе исследования сформированы 4 группы больных в зависимости от типа ОКС и показателей СКФ (рисунок 1). СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² достоверно чаще выявлялась при ОКСпST (в 38,42% случаев), чем при ОКСбпST (в 32,77% случаев), p=0,046. СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² регистрировалась в 2,5 раза чаще у больных с ОКСпST: 5,47%

против 2,17% (p=0,007). Несмотря на различные патогенетические механизмы формирования ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST большинство факторов кардиоваскулярного риска (наличие в анамнезе СД, инсульта, стенокардии, хронической сердечной недостаточности III-IV ФК, ранее перенесенного ИМ, анемия, стенозы БЦА и/или АНК от 30% и выше) были ассоциированы с ПД в обеих группах.

Рисунок 1. Формирование групп сравнения в зависимости от типа ОКС и уровня СКФ



Больные с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² также имели более низкие значения фракции выброса левого желудочка и частоты курения, более высокие показатели гликемии, средний балл по шкале GRACE, частоту сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении в стационар, толщину КИМ. Показатели липидограммы и индекса массы тела не были связаны с СКФ у больных как с ОКСпST, так и с ОКСбпST. Только при ОКСпST ПД достоверно ассоциировалась со снижением как систолического, так и диастолического артериального давления (частные коэффициенты корреляции с поправкой на возраст для САД и ДАД составили, соответственно, 0,27 (p<0,0001) и 0,22 (p<0,0001)), II-IV классом острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip, АГ в анамнезе, многососудистым поражением коронарного русла.

Учитывая тот факт, что больные с ПД по результатам настоящего исследования были на 10 лет старше в сравнении с больными без ПД из последующего анализа были исключены 332 пациента старше 65 лет со СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Большинство факторов кардиоваскулярного риска потеряли связь с ПД, что свидетельствует о важной роли возраста в частоте выявления этих показателей. Тем не менее сохранилась тенденция к снижению частоты курения у больных с ОКСбпST и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (48,75% против 34,0%, p=0,054). У больных с ПД чаще выявляли ОСН II-IV по классификации Killip (15,4% против 28,57%, p=0,0004) и стенокардию в анамнезе (46,67% против 58,82%, p=0,01) при ОКСпST, а фракцию выброса левого желудочка менее 40% и повышение индекса массы тела – при ОКСбпST. У больных с ПД был выше уровень гликемии, причём при обоих типах ОКС. Средний балл по шкале GRACE, оцененный при поступлении в стационар был достоверно выше только у больных ОКСпST и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (145,89 (139,40-152,39) против 135,61 (133,29-137,92), p=0,005). Ряд факторов риска сохранил связь с ПД только при объединении всех больных с ОКС. Так, у больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² чаще регистрировались СД (21,30% против 15,16%, p=0,047), наличие в анамнезе заболеваний почек (38,46% против 26,50%, p=0,001), САД менее 100 ммрт.ст. (13,02% против 3,70%, p<0,0001), реже – курение (43,79% против 52,55%, p=0,037). После уравнивания групп по возрасту не было выявлено различий в частоте проведения КАГ и ЧКВ у больных в зависи-

мости от уровня СКФ как при различных типах ОКС, так и при их объединении. Госпитальная летальность у больных как с ОКСпST, так и с ОКСбпST была выше при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (14,29% против 6,67% (p=0,005) и 6,0% против 1,08% (p=0,01). соответственно). У пациентов с ОКСбпST при наличии ПД чаще регистрировался ИМ с зубцом Q (66,0% против 46,95%, p=0,02).

Далее был проведен линейный регрессионный анализ для выявления независимых факторов, ассоциированных с ПД. Первично в анализ включены все ранее упомянутые факторы риска. При пошаговом подходе факторы последовательно включались в уравнение регрессии и проверялась их значимость. Если при включении в модель какого-то факторного признака величина коэффициента детерминации увеличивалась, то данный признак считали существенным и его включение в уравнение регрессии являлось необходимым. Так, в общей группе больных с ОКС со снижением СКФ ассоциируются в порядке своей значимости следующие факторы: повышение возраста, женский пол, заболевание почек в анамнезе, снижение САД, ИМ в анамнезе, повышение ЧСС и класса ОСН по Killip. Значение площади под ROC-кривой при пограничном уровне СКФ 60 мл/мин/1,73 м² – 0,80 (0,78-0,83), p<0,0001.

При многофакторном анализе предикторов снижения СКФ у больных ОКСпST выявлен ряд различий. Во-первых, после возраста вторым по значимости показателем, повышение которого связано с ухудшением фильтрационной способности почек, явился класс ОСН по Killip. Также выявлено, что у больных с ОКСпST в снижении СКФ из параметров гемодинамики независимую роль играет уровень ДАД. Как и в общей группе, с ПД ассоциировалось наличие в анамнезе заболевания почек и ИМ. Значение площади под ROC-кривой при пограничном уровне СКФ 60 мл/мин/1,73 м² – 0,81 (0,78-0,84), p<0,0001.

По данным многофакторного анализа у больных с ОКСбпST со снижением СКФ ассоциировался (помимо пола и возраста) только факт выявления в анамнезе перенесенного ранее ИМ. Значение площади под ROC-кривой при пограничном уровне СКФ 60 мл/мин/1,73 м² – 0,79 (0,74-0,84), p<0,0001.

Таким образом, в отличие от предыдущего однофакторного, многофакторный анализ показал, что снижение СКФ независимо от пола и возраста связано с рядом важных показателей гемодинамики (ЧСС, АД, класса ОСН), ИМ заболеванием почек (пиелонефрита, гломерулонефрита, МКБ, нефропатии, гемодиализа) в анамнезе. При этом существуют различия между группами больных с ОКСпST и ОКСбпST. Так, пациенты с ОКСбпST имели связь СКФ помимо с полом и возрастом только с ИМ в анамнезе, при этом отсутствие связи ПД с нарушением гемодинамики и ОСН может объясняться меньшей частотой их выявления при данной форме ОКС.

В подтверждение того, что показатели АД и ЧСС являются независимыми факторами, ассоциированными с ПД, является то, что у больных с ОКСпST и без ОСН (n=712) СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² ассоциировалась со снижением САД на 6,76 мм.рт.ст. (p=0,01), а ДАД – на 4,8 мм.рт.ст (p=0,003). В данном случае взят пограничный уровень СКФ в 45 мл/мин/1,73 м², так как при этом варианте различия в параметрах гемодинамики более существенны.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании около трети больных ОКС имели СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², что соответствует дан-

ными других исследователей [7, 8, 9].

В настоящем исследовании ПД чаще регистрировалась при ОКСпST. В литературе по этому поводу имеются разноречивые данные. Так, в исследованиях PROSPECT [10] и ACTION [4] снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² чаще выявлялось у пациентов с ОКСбпST, тогда как в регистре GRACE различий не было [7].

По данным многих авторов снижение СКФ ассоциируется с различными факторами кардиоваскулярного риска [4, 8, 9, 11-15], однако если рассматривать каждый из этих факторов в отдельности, то однозначного мнения нет, а как показала наша работа, большинство из них зависят больше от возраста, чем от СКФ.

По данным J.K. Inrig и соавторов (2008) пациенты, подвергшиеся ЧКВ по поводу ОКС, имели достоверно большую СКФ при поступлении, чем те больные, которые находились на медикаментозной терапии [16]. Данные авторы, как и многие другие, не учитывали фактор возраста при анализе влияния исходной СКФ на частоту проведения ЧКВ. В нашем исследовании же установлено, что частота проведения КАГ и ЧКВ не зависела от ПД в обеих группах ОКС при устранении возрастного фактора.

В литературе имеются данные о связи ПД с МФА. Так, J.P. vanKuijk (2010) [17], T. Miura (2013) [18], а также регистр GRACE [7] показали достоверную связь ПД с периферическим атеросклерозом, а Y.C. Doganer (2015) [19], H. Liu (2012) [20] и другие – с коронарным атеросклерозом. Однако мы выявили ассоциацию МФА не со снижением СКФ как таковым, а с возрастом, значение которого входит в расчёт всех показателей, оценивающих функцию почек.

Прогностическая значимость ПД для пациентов с ОКС привлекает интерес многих ученых. Так, R.S. Wright, (2002) [21], C.S. Fox (2010) [4], D. Hachinohe (2011) [22], Ю.А.Вялкина (2011) [23] доказали, что со снижением СКФ увеличивается риск госпитальной летальности у больных с ОКС как с подъёмом, так и без подъёма сегмента ST. Значимость скрининговой оценки функции почек для стратификации риска у больных с острым коронарным синдромом особо подчеркивается в современных рекомендациях по ведению этой группы больных [24]. Данные нашего исследования подтверждают, что независимо от возраста, ПД также ассоциируется с увеличением госпитальной летальности.

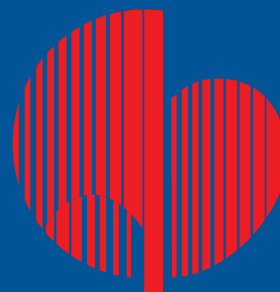
Заключение

У больных с острым коронарным синдромом со снижением скорости клубочковой фильтрации при многофакторном анализе ассоциируются в порядке своей значимости независимо друг от друга следующие факторы: повышение возраста, женский пол, заболевание почек в анамнезе, снижение систолического артериального давления, инфаркт миокарда в анамнезе, повышение частоты сердечных сокращений и высокий класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip. При этом доказано, что периферический и коронарный атеросклероз с поправкой на возраст не является независимым предиктором почечной дисфункции. У больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST в отличие от пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST в многофакторном анализе дисфункция почек не зависит ни от показателей гемодинамики, ни от класса острой сердечной недостаточности по классификации Killip, а связана только с женским полом, повышением возраста и выявлением в анамнезе перенесенного ранее инфаркта миокарда.

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. *Новости кардиологии* 2013; 04:10-12. / Koncevaia A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Social'no-jekonomicheskij ushherb ot ostrogo koronar'nogo sindroma v Rossii. *Novosti kardiologii* 2013; 04:10-12.
2. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27, № 19. P. 2285-2293.
3. Hamm C.W., Bassand JP., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, № 23. P. 2999-3054.
4. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the national cardiovascular data acute coronary treatment and intervention outcomes network registry. *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 357-365.
5. Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 268, № 1. P. 40-49.
6. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации // В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов и др. *ПКЖ* 2014; 112: 7-37. / Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotekcii. *Klinicheskie rekomendacii* // V. S. Moiseev, N. A. Muhin, A. V. Smirnov i dr. *RKZh* 2014; 112: 7-37.
7. Santopinto J.J., Fox K.A., Goldberg R.J. et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart.* 2003. Vol. 89. P. 1003-1008.
8. Lin T.H., Hsin H.T., Wang C.L. et al. Impact of impaired glomerular filtration rate and revascularization strategy on one-year cardiovascular events in acute coronary syndrome: data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *BMC Nephrology.* 2014. Vol. 15, № 66. P. 2-9.
9. Fischer M.J., Ho P.M., McDermott K. et al. Chronic kidney disease is associated with adverse outcomes among elderly patients taking clopidogrel after hospitalization for acute coronary syndrome. *BMC Nephrology.* 2013. Vol. 14, № 107. P. 1-8.
10. Baber U., Stone G. W., Weisz G. et al. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012. Vol. 5. P. 53-61.
11. Prada-Delgado O., Este'vez-Loureiro R., Calvin'o-Santos R. et al. Renal insufficiency and vascular complications after primary angioplasty via femoral route. Impact of vascular closure devices use. *Rev. Esp. Cardiol.* 2012. Vol. 65, № 3. P. 258-264.
12. Gibson C.M., Dumaine R.L., Gelfand E.V. et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25, № 22. P. 1998-2005.
13. Al Faleh H.F., Alsuwaida A.O., Ullah A. et al. Glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI formula is a powerful predictor of in-hospital adverse clinical outcomes after an acute coronary syndrome. *Angiology.* 2012. Vol. 63, № 2. P. 119-126.
14. Курочкина О.Н., Хохлов А.Л., Богомолов А.Н. Функциональное состояние почек у больных инфарктом миокарда. *Терапевтический архив* 2013;4:56-60. / Kurochkina O.N., Hohlov A.L., Bogomolov A.N. Funkcional'noe sostojanie pochek u bol'nyh infarktomyokarda. *Terapevticheskij arhiv* 2013;4:56-60.
15. Dohi T., Kasai T., Miyauchi K. et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Journal of Cardiology.* 2012. Vol. 60. P. 438-442.
16. Inrig J.K., Patel U.D., Briley L.P. et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 934-940.
17. Van Kuijk J.P., Flu W.J., Chonchol M. et al. The prevalence and prognostic implications of polyvascular atherosclerotic disease in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 1882-1888.
18. Miura T., Soga Y., Doijiri T. et al. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention. *Circ. J.* 2013. Vol. 77, № 1. P. 89-95.
19. Doganer Y.C., Rohrer J.E., Aydogan U. et al. Association of renal function, estimated by four equations, with coronary artery disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2015. Vol. 47, № 4. P. 663-671.
20. Liu H., Yan L., Ma G.S. et al. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography. *J. Nephrol.* 2012. Vol. 25. P. 219-224.
21. Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137, № 7. P. 563-570.
22. Hachinohe D., Jeong M.H., Saito S. et al. Management of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry). *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108. P. 206-213.
23. Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Значение дисфункции почек в долгосрочном прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST. *Уральский медицинский журнал* 2011; 2: 63-65. / Vjalkina Ju.A., Shalaev S.V. Znachenie disfunkcii pochek v dolgosrochnom prognozirovanii riska serdechno-sosudistoj smerti i infarkta miokarda u bol'nyh ostrym koronar'nym sindromom bez stojkih pod'emov segmenta ST. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2011; 2: 63-65.
24. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Неотложная кардиология. 2014; 1: 42-64. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Явелов И.С. / Rekomendacii Obshhestva specialistov po neotlozhnoj kardiologii. *Diagnostika i lechenie bol'nyh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST jelektrokardiogrammy (chast' 1). Neotlozhnaja kardiologija.* 2014; 1: 42-64. *Rabochaja gruppa po podgotovke teksta rekomendacij:* Ruda M.Ja., Averkov O.V., Golicyan S.P., Gracianskij N.A., Komarov A.L., Panchenko E.P., Pevzner D.V., Javelov I.S.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



Достижения современной кардиологии

Всероссийская
научно-практическая конференция
(56 ежегодная сессия РКНПК)

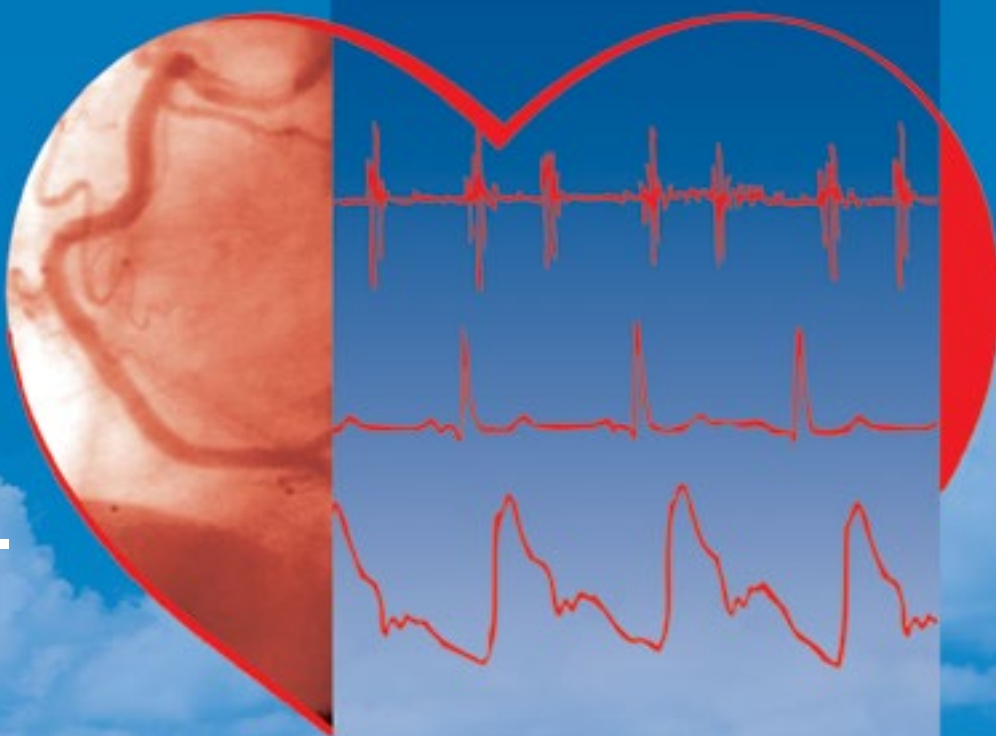
Приём тезисов
до 15 апреля 2016 г.
на сайте
www.cardioweb.ru

2-3 июня 2016 г.
г. Москва

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

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

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ АНОМАЛЬНОЙ ЖАРЫ 2010 Г. (КОГОРТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России,
Москва

PROGNOSTIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DURING THE HEATWAVE OF 2010 (COHORT OBSERVATIONAL STUDY)

Smirnova M.D., Fofanova T.V., Yarovaya E.B., Ageev F.T.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление прогностических факторов, ассоциирующихся с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), во время аномальной жары 2010 г

Материалы и методы: наблюдательное когортное исследование, включавшее 754 пациента с умеренным/низким, высоким/очень высоким риском ССО и больных ИБС. Проводился анализ амбулаторных карт, анкет (визуально – аналоговая шкала, HADS, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары). Выборочно (344 чел.) – сфигмография. УЗДГ брахицефальных артерий Визиты в IV-V и IX-X 2010.

Результаты: в период аномальной жары (ПАЖ) было больше ССО, чем в IX-X 2010 г. В ПАЖ было больше гипертонических кризов, внеплановых визитов к врачу и НРС, чем после жары. Число ССО в ПАЖ коррелировало с объемом талии ($r = -0,117$; $p < 0,002$), динамикой СПВ ($r = 0,132$; $p = 0,01$). Доля «пострадавших от жары» больше в группе ИБС и среди больных АГ и СД 2. Выявлена корреляция между качеством жизни (КЖ) в ПАЖ и ИМТ ($r = 0,174$; $P = 0,03$) (в группе ИБС ($r = 0,260$; $P = 0,02$)), ТКИМ ($r = -0,206$; $P = 0,01$), креатинином ($r = 0,238$; $P = 0,01$). КЖ чаще снижалось у мужчин с ИБС. Риск ССО повышал прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) (ОР 2,8), в группе низкого/умеренного риска – ОР 4,1. Прием статинов снизил риск ССО на 50%, в группе ИБС – на 56%. Диуретики повысили риск ССО (ОР 1,66; $P < 0,01$) в группе ИБС.

Заключение: в группу риска развития ССО в ПАЖ входят больные ИБС, АГ, СД 2. Дополнительные факторы риска: прием диуретиков больными ИБС и АСК больными низкого/умеренного риска ССО, отказ от приема статинов больными ИБС. Субъективно ПАЖ хуже переносили мужчины, особенно больные ИБС.

Ключевые слова: аномальная жара, обострение ССЗ, сердечно – сосудистые осложнения, качество жизни

SUMMARY

Aim: of the study was to identify prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010.

Materials and Methods: observational cohort study involving 754 patients with moderate / low, high / very high risk and patients with CAD. Medical documentation and questionnaires was used. Selectively (344 pers.) were done sphygmography and brachycephalic arteries ultrasonic study. Visits were conducted in IV-V and IX-X 2010.

Results: during the heat wave had more cardiovascular complications than in the IX-X 2010 During the heatwave were more hypertensive crises, unscheduled visits to the doctor and arrhythmia than after the heat. The number of cardiovascular complications during heatwave correlated with waist circumference ($r = -0,117$; $p < 0,002$), the dynamics of PWV ($r = 0,132$; $p = 0,01$). The share of "affected by the heat" is more in the group of CAD and among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. The correlation between the quality of life (QOL) during the heatwave and BMI ($r = 0,174$; $P = 0,03$) (CAD group ($r = 0,260$; $P = 0,02$)), BMI ($r = -0,206$; $P = 0,01$), creatinine ($r = 0,238$; $P = 0,01$). QOL often reduced in men с CAD. Acetylsalicylic acid increases the risk of complications (RR 2.8), in the group of low / moderate risk - OR of 4.1. Statins reduced the risk by 50% in the group of CAD - by 56%. Diuretics increased risk of cardiovascular complications (OR 1,66; $P < 0,01$) in the group of CAD.

Conclusion: at risk of developing cardiovascular complications heatwave includes CAD, hypertension, type 2 diabetes mellitus. Additional risk factors were coronary artery disease patients taking diuretics, and patients with low / moderate risk cardiovascular complications taking acetylsalicylic acid, non-statin patients with CAD. Subjectively worse heatwave tolerated males, especially patients with coronary artery disease

Key words: heatwave, cardiovascular disease, cardiovascular complications, quality of life

Сведения об авторах

Фофанова Татьяна Вениаминовна	к.м.н., старший научный сотрудник НДО Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552, 3-я Черепковская, 15а, 8(495)414 – 63-27, t.fofanova@cardio.ru
Яровая Елена Борисовна	доктор физико-математических наук доцент кафедры теории вероятностей механико-математического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, ст.н.с. отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; yarovaya@mech.math.msu.su
Агеев Файль Таипович	профессор, д.м.н., руководитель НДО Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 8(495)414 63-41, ageev@cardio.ru
Ответственный за связь с редакцией: Смирнова Мария Дмитриевна	к.м.н., старший научный сотрудник НДО Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552, 3-я Черепковская, 15а 8 (495) 4146166, 89261651139. Naliya1@yandex.ru

Влияние аномально высокой температуры воздуха и его загрязненности на смертность населения – тема большого числа исследований [1-3]. Для России эта проблема актуализировалась в июле – августе 2010 г. Длительная волна жары, самая значительная в России за все время метеонаблюдения, и рост уровня загрязнения атмосферного воздуха из-за лесных и торфяных пожаров стали мощным фактором риска для здоровья населения. По данным Центра ФОБОС (<http://www.fobos.tv>), в Москве среднесуточная температура выше 25°C держалась с 12.07 по 12.08 дня, а температура выше пороговой для Москвы +22,70 – со 2.07.14 по 18.02.14, т.е. более полутора месяцев. Самая высокая температура воздуха (38.2°) была зафиксирована 29 июля 2010. Осадки выпадали редко, были локальными и кратковременными. С 19 июня началась засуха. Сочетание рекордной жары и дефицита осадков привели к возникновению массовых очагов лесных и торфяных пожаров в семнадцати регионах России, в том числе и в Московской области. В Москве за первую половину августа максимальные разовые концентрации оксида углерода составили – 3,8 ПДК, диоксида азота – 3,3 ПДК. Блокирующий антициклон лета 2010 года просуществовал рекордный по продолжительности период – 55 дней до конца первой декады августа.

Наличие сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) ассоциируется с увеличением риска смертности во время тепловых волн, наряду с психическими заболеваниями и возрастом старше 80 лет [4,5]. По данным Ревича Б.А, 2011 [6] за июль—август 2010г, по сравнению тем же периодом 2009г., смертность от ССЗ в Москве возросла на 58,8%, на 32% увеличилось число выездов бригад скорой медицинской помощи (СМП) из-за заболеваний системы кровообращения [7]. К сожалению, большинство исследований, посвященных этой проблеме, носят сугубо эпидемиологический характер, основанный, прежде всего, на анализе динамики смертности и, намного реже, госпитализаций [8]. В них не учитывается исходное состояние и уровень риска ССО больных, а также такие показатели, как качество жизни (КЖ) больных, частота обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертонических кризов (ГК), нарушений ритма сердца (НРС), не приведших к госпитализации, но значительно ухудшающих состояние больных. Особый интерес вызывает влияние кардиологических препаратов на адаптацию к аномально-высо-

кой температуре. Несмотря на актуальность проблемы, в доступной нам литературе мы нашли крайне мало материалов, касающихся этого вопроса. Вышесказанное и определило цель нашего исследования.

Цель: выявление прогностических факторов, ассоциирующихся с развитием сердечно – сосудистых осложнений, во время аномальной жары 2010 г

Материалы и методы

Наблюдательное когортное исследование в 12 поликлиниках Западного Административного Округа г. Москвы. Когорта включала 754 пациента. В исследование включались пациенты с умеренным/низким риском развития осложнений атеросклероза (группа I), пациенты без клиники ИБС, но с высоким и очень высоким риском осложнений атеросклероза (группа II) и пациенты с ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда) (группа III). Исходные клинико-демографические показатели и сведения о приеме препаратов в группах представлены в таблице 1. Исключались больные с ХСН 3 – 4 ф.к., а так же тяжелой сопутствующей патологией (онкологические заболевания, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации; болезни крови; хроническая болезнь почек (ХБП) 4 – 5 стадии, печеночная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) тяжелого и очень тяжелого течения).

Исследование основано на анализе амбулаторных карт, анкет (визуально – аналоговая шкала для оценки качества жизни (ВАШ), опросник HADS для оценки тревоги и депрессии, специально разработанный опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары). Анкеты заполнили 723 участника, данные об остальных 31 получены только на основании медицинской документации. Всем больным определялись антропометрические данные, определялся индекс массы тела (ИМТ), проводился биохимический анализ крови. Выборочно (344 чел.) проводилась объемная сфигмография. Скорость пульсовой волны (СПВ) будет определяться на приборе VaseraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) «плече-лодыжечным» способом. Так же выборочно (144 чел.) проводилась УЗДГ брахицефальных артерий с измерением толщины комплекса интимы – медиа (ТКИМ). Исходный визит прошел в апреле-мае 2010 года, следующий – в сентябре – октябре 2010 г., т.е. через 2-3 мес.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Группа низкого/умеренного риска ССО n=274	Группа высокого / очень высокого риска ССО n=226	Группа ИБС n=254	p-значение
Возраст (лет)M+σ	50,10±5,61	59,49±7,26	61,93 ±7,45	0,000
Пол % мужчин (м/ж)	23,81(5/16)	36,11(78/138)	43,31(110/144)	0,000
ИМТ (кг/м²)M+σ	31,32±5,72	30,27±5,45	29,57 ±4,70	0,035
Курение % курящих (д/н)	66,67(14/7)	10,19(22/194)	15,42(39/115)	0,872
ОИМ в анамнезе % (д/н)	0	0	60,56(99/152)	0,000
ОНМК в анамнезе % (д/н)	0	1,39(3/223)	3,54(9/245)	0,061
АГ в анамнезе % (д/н)	66,67 (180/94)	93,06(201/15)	89,37(227/27)	0,000
Сахарный диабет % (д/н)	0	25,46(55/161)	26,77(68/186)	0,000
АКШ % (д/н)	0	0	1,19(3/251)	0,000
ТБКА % (д/н)	0	0	11,42(29/25)	0,000
Диуретики % (д/н)	17,51(48/226)	19,44(74/142)	27,95(71/183)	0,000
Аспирин % (д/н)	13,87(38/236)	34,72(75/141)	73,31(184/67)	0,000
Антагонисты кальциевых каналов % (д/н)	8,76(24/250)	26,39(57/159)	31,50(80/174)	0,000
β- блокаторы % (д/н)	30,66(84/190)	51,39(111/105)	76,10(191/63)	0,000
Ингибиторы АПФ % (д/н)	36,86(101/173)	63,43(137/79)	70,4(179/75)	0,000
Статины % (д/н)	1,48(4/270)	62,50(135/81)	62,20(158/96)	0,000
Нитраты% (д/н)	0	0	22,05(56/198)	

д/н – да/нет, АКШ – аорто – коронарное шунтирование в анамнезе, ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика в анамнезе

после начала аномальной жары. На визите в сентябре октябре больные заполняли специальный опросник, специально разработанный нами для этого исследования. Вопросы, задаваемые в нем, касались местонахождения больного во время волны жары, его самочувствия, продолжительности рабочего дня, количества гипертонических кризов, вызовов СМП, обращений к врачу, появления или усиления жалоб перебои в работе сердца и/или сердцебиения («НРС»), появление/усиление одышки («ХСН»), характера терапии и т.п.

Как **конечные точки** рассматривались смерть, острый инфаркты миокарда (ОИМ), острое нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация, вызов СМП, гипертонические кризы (ГК), внеплановые визиты к врачу. Кроме того мы оценивали комбинированную конечную точку (ССО)

ССО = (ОИМ + ОНМК + госпитализации по кардиальным причинам + внеплановые визиты к врачу + ГК + вызовы СМП) / кол-во недель

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 8.0 forWindows. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представлены как $M \pm \sigma$, где M - среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и внутривквартильным размахом $Me(Q25;Q75)$. Для анализа корреляций использован метод Спирмена. Гипотеза о равенстве средних значений количественных показателей проверялась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Представлены р-значения для F-статистики, вычисляемой при применении ANOVA для сравнения средних в трех и более группах. Для

остальных параметров проводился анализ таблиц сопряженности 2x2 и 2x3 с помощью критерия χ^2 Пирсона (для таблиц 2x2 использовалась поправка Йейтса) и приведены соответствующие р-значения.. Оценка влияния различных факторов на развитие сердечно – сосудистых событий во время волн жары проведена с помощью однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии.Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты:

ССО в период аномальной жары и после ее завершения

Во всей когорте с мая по сентябрь 2010 г. произошла 1 смерть от кардиальных причин, 1 – ОИМ (в ПАЖ), 4 – ОНМК (3 – в ПАЖ), 20 госпитализации по кардиальным (8 в ПАЖ) и 5 по некардиальным причинам (табл. 2). При анализе комбинированной конечной точки установлено большее количество ССО в ПАЖ (ССОж) – 0,0 (Q25–75 0,0;0,25) по сравнению с их количеством в период с сентября по декабрь 2010 г. (ССОп) – 0,0(Q25–75 0,0;0,06) ($p < 0,0001$). В ПАЖ было больше ГК: 0,0(95%ДИ 0,16;0,84) против 0,0(95%ДИ 0,05;0,49) $p = 0,0001$, внеплановых визитов к врачу (0,0(95%ДИ 0,56;0,84) против 0,0(95%ДИ 0,36;0,54) , $p = 0,0001$) и НРС в (15,6% против 4,3%, $p = 0,0001$) по сравнению с периодом после жары.

При анализе по группам риска выявлена зависимость частоты возникновения жалоб на перебои в работе сердца и сердцебиения(НРС) и обострения ХСН (по данным анкетирования) от тяжести заболевания. Причем для НРС эта зависимость была более актуальна в период сезонного похолодания. Что касается ГК, то наибольшее их количество было, напротив, в группе низкого/умеренного риска. Заслуживает

Таблица 2. Частота осложнений у больных с различным риском ССО в период аномальной жары и IX - X 2010 г. по результатам анкетирования

Показатели	Группа низкого/умеренного риска n=270	Группа высокого/очень высокого риска n=204	Группа ИБС n=249	p-значение
Обострение ХСН (ПАЖ), % (д/н)	3,70(10/260)	6,86(14/190)	12,45(31/218)	0,001
Обострение ХСН (сентябрь – декабрь 2010) , % (д/н)	4,58(12/258)	8,33(17/187)	8,84(22/227)	нд
НРС (ПАЖ) , % (д/н)	11,85(32/238)	15,16(32/172)	19,21(48/201)	0,065
НРС (сентябрь – декабрь 2010), % (д/н)	5,22(14/256)	9,80(20/184)	8,84(27/227)	0,047
Гипертонические кризы, (ПАЖ) М Ме(Q25;Q75).	0,82 0,00(0,00;0,00)	0,19 0,00(0,00;0,00)	0,42 0,00(0,00;0,00)* P =0,028 по сравнению с 2 гр	0,042
Гипертонические кризы (сентябрь – декабрь 2010) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	нд
Госпитализации (ПАЖ), % (д/н)	0,74(2/268)	1,01(2/202)	1,62(4/245)	нд
Госпитализации (сентябрь – декабрь 2010), % (д/н)	1,48(4/266)	1,01(2/202)	2,45(6/243)	нд
СМП (ПАЖ) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	нд
СМП (сентябрь – декабрь 2010) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	нд
Внеплановые визиты к врачу (ПАЖ) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;1,00) P=0,047 по ср с 2	нд
Внеплановые визиты к врачу (сентябрь – декабрь 2010) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	нд
Кол-во дней нетрудоспособности (ПАЖ) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	нд
Кол-во дней нетрудоспособности (сентябрь – декабрь 2010) Ме(Q25;Q75).	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	0,00(0,00;0,00)	нд
ОНМК (ПАЖ) , % (д/н)	0,37(1/269)	0(0/204)	1,20(3/249)	нд
ОНМК (сентябрь – декабрь 2010) , % (д/н)	0,37(1/269)	0(0/204)	0(0/249)	нд
ОИМ (ПАЖ) , % (д/н)	0,37(1/269)	0(0/204)	0(0/249)	нд
ОИМ (сентябрь – декабрь 2010), % (д/н)	0	0(0/204)	0(0/249)	нд

д/н – да/нет

внимания то, что единственный случай ОИМ произошел в группе низкого риска.

Факторы, повлиявшие на развитие ССО в период аномальной жары

Для оценки влияния различных факторов на переносимость жары мы сравнили данные больных, у которых число ССО было больше во время периода аномальной жары, обозначив их «пострадавшие от жары», и тех, у кого число сердечно-сосудистых осложнений было больше за аналогичный период времени в сентябре—октябре 2010 г.

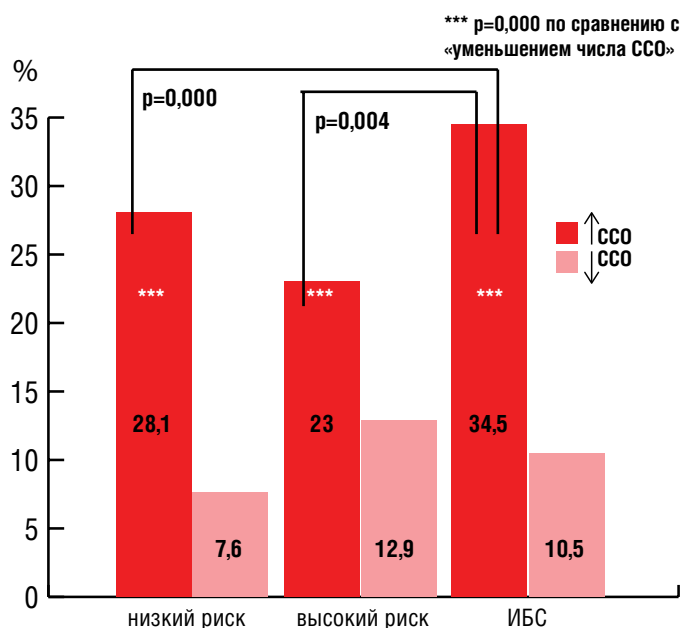
«Пострадавших от жары» во всех группах достоверно больше, чем тех, у кого состояние в этот период было лучше, чем впоследствии. Тем не менее, больше чем у половины больных в группе ИБС и почти у 2/3 больных без ИБС не было

никаких ССО ни до, ни после жары, т. е. они перенесли этот катаклизм относительно безболезненно (рис 1). При анализе по группам доля «пострадавших от жары» достоверно больше среди больных ИБС (рис. 1),

От пола число ССО не зависело. Наши данные подтвердили влияние на переносимость жары у больных артериальной гипертонией (АГ) и особенно сахарным диабетом 2 типа (СД2). Доля лиц с ухудшением состояния в период аномальной жары среди больных СД2 составила 50%, тогда как у больных без него — всего 22,7% (P < 0,0001) (рис. 2).

Число ССО в ПАЖ отрицательно коррелировало с объемом талии (r = -0,117; P < 0,002), и положительно - с динамикой СПВ (r = 0,132; p = 0,01),

Рис. 1. Доля больных с увеличением или уменьшением числа ССО в период аномальной жары по сравнению с IX - X 2010 г. (в зависимости от степени сердечно - сосудистого риска)



Факторы, определяющие влияние аномальной жары на качество жизни (КЖ)

Была выявлена слабая, но достоверная корреляция между ИМТ и КЖ по шкале ВАШ в ПАЖ ($r = 0,174$; $P = 0,03$), причем в группе ИБС она была более тесная ($r = 0,260$; $P = 0,02$). Так же выявлена отрицательная корреляция КЖ с ТКИМ. Выявлена положительная корреляция между динамикой КЖ и уровнем креатинина плазмы ($r = 0,238$; $P = 0,01$) – таблица 3.

Таблица 3. Зависимость динамики КЖ от динамики креатинина, СПВ и ТКИМ

	r	t	p
ΔКреат	0.234243	2.43344	0.016696
ΔТКИМ	-0.205939	-2.49896	0.013603
ИМТ	0.174028	2.193097	0.029800

Субъективно хуже переносили жару лица, работающие в этот период на открытом воздухе, хотя это и не вело к увеличению числа ССО (рис.3).

Рисунок 3. Динамика качества жизни в период аномальной жары в зависимости от места работы (ВАШ).

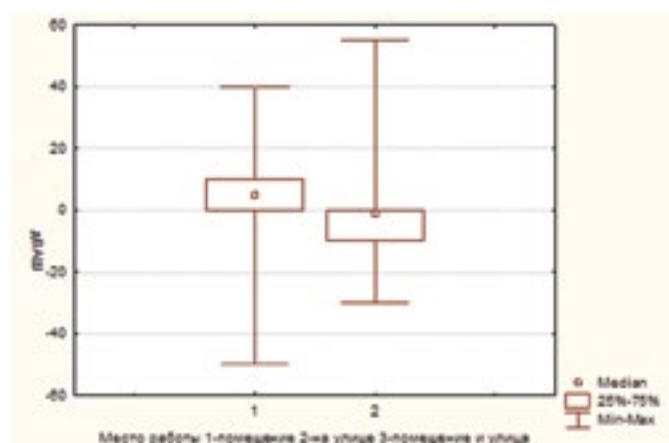
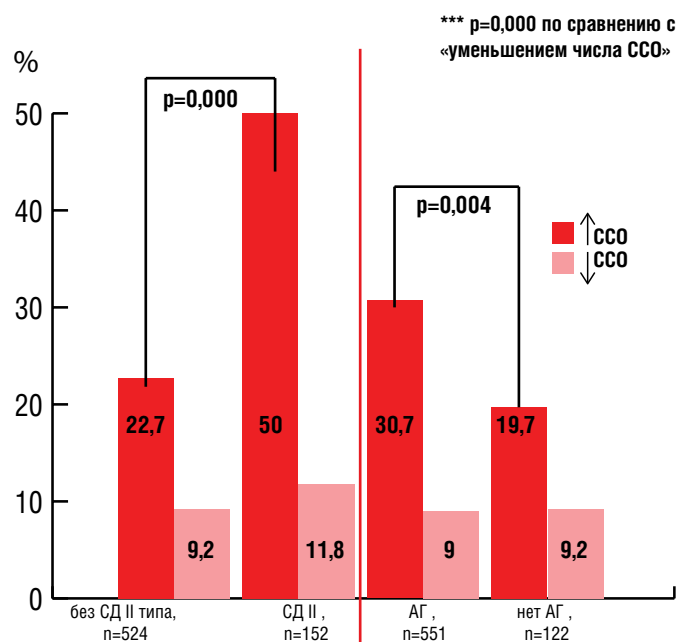
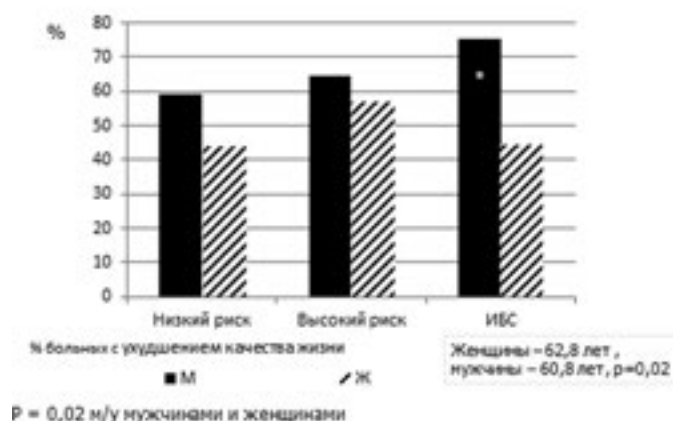


Рис 2. Доля больных с увеличением или уменьшением числа ССО в период аномальной жары по сравнению с IX - X 2010 г. в зависимости от наличия АГ и СД2



Для увеличения объема анализируемых выборок был предложен следующий подход: если хотя бы по одной из шкал: HADS_A (оценка тревоги), HADS_D (оценка депрессии) и ВАШ (субъективная оценка КЖ) в ходе исследования на фоне АЖ происходило ухудшение состояния (ухудшением состояния называлось повышение HADS_A и/или HADS_D и/или понижение ВАШ между исходным и первым визитами). Таким образом, образовались две группы пациентов с ухудшением состояния и отсутствием изменений (или улучшением) состояния в ПАЖ. При объединении всех основных групп выявлена статистически значимая связь между полом и изменением КЖ в ПАЖ ($p = 0,02$). Доля мужчин, отметивших ухудшение КЖ во время жары, была больше независимо от возраста и тяжести заболевания (67,9% против 48,3%). У мужчин с ИБС в ПАЖ отмечается статистически значимое ухудшение КЖ по сравнению пациентками-женщинами с учетом всех шкал ($p=0,021$). При этом женщины в этой группе были старше мужчин (рис.4).

Рис 4. Зависимость качества жизни в период аномальной жары от пола и тяжести заболевания (доля больных с ухудшением качества жизни)



Влияние приема кардиопрепаратов на частоту ССО в период аномальной жары

По данным однофакторного анализа (таблица 4) негативное влияние оказывал прием нитратов и ацетилсалициловой кислоты (АСК). По данным многофакторного анализа независимым предиктором ССО можно считать прием АСК (ОР 2,8; 95% ДИ 1, 41—3,35) (таблица 4). При анализе подгрупп: больные низкого/умеренного, высокого/очень высокого риска ССО и больные ИБС, — выявлено, что прием АСК не влиял на риск ССО ни в группе ИБС, где её назначали согласно показаниям, ни в группе высокого риска. Только в группе низкого риска, где её прием был ничем не оправдан, АСК увеличивала риск ССО более чем в четыре раза (ОР 4,1; 95% ДИ 1,7—9) (табл. 5.). Прием статинов, напротив, оказал протективный эффект, снизив риск ССО на 50% (табл. 6). По условиям протокола это был розувастатин (Крестор, Астра Зенека). У больных ИБС риск ССО снизился на 56%. Больные низкого риска этот препараты не получали.

Вопреки ожиданию, диуретики не оказали влияния на частоту ССО в общей группе. Только в группе больных ИБС их прием ассоциировался с возрастанием риска ССО на 66% (ОР 1,66; 95% ДИ 0,9—3,1; $P < 0,01$). Диуретики получали 28% больных ИБС. У 7 пациентов диуретики назначались или их доза была увеличена в связи с нарастанием одышки, или появлением отеков нижних конечностей, что, не всегда правомочно, расценивалось, как нарастание явлений ХСН. «Нарастание явлений ХСН» в ПАЖ отмечались у 20 % больных ИБС, принимавших диуретики, и 7,9% - не принимавших ($p=0,004$).

Обсуждение:

Аномальная жара в 2010 г. ассоциировалась с увеличением ССО и снижением качества жизни у части больных ССЗ в исследуемой когорте. Однако число серьезных нежелательных явлений было относительно мало даже в группах высокого/очень высокого риска и ИБС. Действительно, во время тепловой волны 2010 г в Москве увеличения госпитализаций больных с острым коронарным синдромом не было [9,10]. В тоже время среди наших пациентов было зафиксировано значимое увеличение частоты ГК, а также жалоб на сердцебиения и НРС, и, как следствие, увеличение внеплановых визитов к врачу. По данным опроса 232 случайным образом отобранных кардиологов и терапевтов из 33 московских и подмосковных поликлиник [11], принимавших пациентов в поликлинике в июле—августе 2010 г., 92% врачей отметили увеличение количества обращений в ПАЖ, несмотря на массовый выезд жителей из города. Учащение случаев декомпенсации ССЗ в этот период отметили 88% врачей. Очевидно, что речь шла об «амбулаторных» случаях, не требующих неотложной госпитализации: о ГК, НРС и ХСН — обострение именно этих заболеваний в период жары и задымленности отмечалось и в других аналогичных исследованиях [8; 12–14]. По данным Чершнева В. А., 2013 [10], в ПАЖ в Москве в 2,5 раза повысилась частота вызовов СМП по поводу ОНМК. В нашей когорте было 4 случая ОНМК в ПАЖ, тогда как в последующие 4 мес. зафиксирован только один случай.

По данным крупных эпидемиологических исследований

Таблица 4. Анализ предикторов ухудшения состояния во время жары у больных с различным риском ССО (n = 745)

Прогностический фактор	Распространенность (% принимающих) Общ кол-во / кол-во принимающих	Однофакторный анализ (общее кол-во / кол-во с ухудшением) 677/196 (28,95%)		Многофакторный анализ	
		ОР [95% ДИ]	P	ОР [95% ДИ]	P
Диуретики	658/197 (29,94)	1.14 [0.78–1.67]	0.489		
И-АПФ или БРА	659/432 (65,55)	1.14 [0.79–1.65]	0.486		
БАБ	658/339 (51,52)	1.15 [0.81–1.64]	0.426		
АК	657/164 (24,96)	1.14 [0.76–1.71]	0.520		
Антиаритмики	652/21 (3,22)	1.08 [0.40–2.90]	0.874		
АСК	652/292 (44,79)	1.69 [1.19–2.41]	0.003	2.18 [1.41–3.35]	0,000
Нитраты	652/69 (10,58)	1.81 [1.04–3.17]	0.040		
Крестор	641/238 (37,13)	0.62 [0.42–0.91]	0.013	0.50 [0.33–0.75]	0.001

ИААПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ — β-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальциевых каналов АСК - ацетилсалициловая кислота

Таблица 5. Влияние приема АСК на адаптацию к жаре больных с различной степенью риска ССО

	ОР [95% ДИ]	P
Низкий риск	4,1 [1,7 – 9,9]	0,002
Высокий риск	2,0[0,9 – 4,3]	нд
ИБС	1,8[0,9–3,8]	нд
Всего	2.18 [1.41–3.35]	0,000

Таблица 6. Влияние приема розувастатина на адаптацию к жаре больных с различной степенью риска ССО

	ОР [95% ДИ]	P
Низкий риск	-	-
Высокий риск	0,6[0,2 – 1,3]	нд
ИБС	0.44 [0.24–0.82]	0,009
Всего	0.50 [0.33–0.75]	0,000

как зарубежных, так и отечественных, определенные группы населения в ПАЖ подвержены более высокому риску, чем другие. Практически при всех хронических болезнях ПАЖ сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения заболевания. Наличие ССЗ, таких как АГ, ИБС, ПИКС, ХСН является одним из важнейших факторов ухудшающих адаптацию к аномально высоким температурам и увеличивающий риск смертности, связанной с жарой. Так, например, наличие ССЗ, под которыми подразумевались ИБС и ХСН, по результатам многофакторного анализа увеличивало риск смерти от теплового удара среди лиц, госпитализированных в отделение неотложной помощи Центрального госпиталя Парижа в августе 2003г. на 40 % [5]. С другой стороны, большая частота ГК в группе низкого риска, по всей видимости, связана с отсутствием у этих больных регуляторной гипотензивной терапии.

В нашем исследовании так же наибольшая доля больных с увеличением числа ССО в ПАЖ была среди больных ИБС, а так же АГ и СД2 типа. Так же увеличение риска ССО коррелировало с увеличением СПВ., т.е. с нарушением эластических свойств сосудов. По всей видимости, одной из основных причин нарушения адаптации к жаре у больных как ССЗ, так и СД2 эндотелиальная дисфункция, препятствующая адекватной периферической вазодилатации, необходимой для эффективной терморегуляции.

Субъективно хуже жару переносили мужчины, особенно в группе ИБС. Выявленная положительная корреляция между динамикой КЖ и уровнем креатинина вполне объяснима, если вспомнить, что снижение клубочковой фильтрации — важный механизм адаптации к жаре [15]. Так же легко объяснить парадоксальный, на первый взгляд, протективный эффект лишнего веса. Удельная теплопроводность жировых тканей ниже, чем у других тканей в организме, поэтому подкожная ткань представляет собой изолирующий барьер, мешающий прохождению потока тепла. По этим причинам тучные люди более чувствительны к умеренному тепловому стрессу и менее чувствительны к выраженному, когда температура окружающей среды становится выше температуры кожи [16].

Что касается влияния кардиопрепаратов, то гипотеза об их негативном влиянии на адаптацию к жаре не нашла подтверждения. Так в исследовании Hausfater. P, 2010 [5] при однофакторном анализе предиктором смертности стал прием нитратов (в 2,1 раз), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ИАПФ и БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%). Однако при многофакторном анализе только прием диуретиков стал независимым предиктором смерти во время жары, увеличивая ее риск на 25%. Причем эта закономерность выявлена у пожилых лиц (средний возраст 79 лет) [5]. Среди пациентов ЗАО г. Москвы с увеличением риска ССО в ПАЖ 2010г. по данным многофакторного анализа ассоциировался только прием диуретиков больными ИБС и АСК больными низкого риска ССО. Диуретики (гидрохлортиазид и индапамид) больные ИБС получали в рамках терапии АГ. Тяжелая ХСН, требующая приема петлевых диуретиков, была критерием невключения в исследование. «Нарастание явлений ХСН» в ПАЖ более, чем в 2 р чаще, однако в рамках ретроспективного исследования причинно – следственную связь установить затруднительно. Негативное влияние АСК на адаптацию к жаре еще ждет своего объяснения. Были высказаны несколько предположений. Первая гипотеза — подавление синтеза простагландинов, которые участвуют в процессах кожной вазодилатации, одного из ведущих механизмов

теплоотдачи. Причем у людей пожилых и больных ИБС эти механизмы изначально неполноценны вследствие эндотелиальной дисфункции и нарушения функции капилляров. Возможно, поэтому в этих подгруппах отрицательный эффект АСК не реализуется. Вторая гипотеза — повышение АСК вязкости крови, выявленное в отдельных экспериментальных работах [17], в результате подавления синтеза простагландинов группы E [18], а значит, ухудшение ее реологических свойств. Прием статинов оказывал протективное действие.

В нашем исследовании «не сработали» такие факторы, потенциально влияющие на адаптацию к жаре, как:

- возраст (в исследовании участвовали всего 7 человек в возрасте 75 лет и старше, т. е. наиболее уязвимые к жаре);
- место пребывания в жару, возможно, из-за относительно компактного проживания участников в ЗАО Москвы;
- наличие работающего кондиционера или вентилятора дома или на работе (возможно, из-за малого количества кондиционеров у жителей Москвы в 2010 г. и незнанию правил их эксплуатации)

Заключение

По данным наблюдения в группу риска развития ССО в период аномальной жары входят больные ИБС, АГ, СД 2 типа. Дополнительными факторами риска показали себя: прием диуретиков больными ИБС и АСК больными низкого/умеренного риска ССО, а так же отказ от приема статинов больными ИБС. Субъективно аномальную жару хуже переносили мужчины, особенно больные ИБС.

Список литературы

1. Baccini M., Kosatsky T., Analitis A. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2011; 65(1): 64-70.
2. Whitman S., Good G., Donoghue E.R., Benbow N., Shou W., Mou S. Mortality in Chicago Attributed to the July 1995 Heat Wave // *American Journal of Public Health.* – 1997. - Vol.87, №9. - P.1515-1518.
3. Poumadere M., Mays M., LeMer S. The 2003 heat wave in France: dangerous climate change here and now // *Risk analysis.* – 2005. – Vol. 25, №6. – P.1483-1494.
4. Bouchama A., Dehbi M., Mohamed G., Matties F., Shoukri M., Menne B. Prognostic factors in heat wave-related deaths; a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine, 2007, 167, 2170-2176.*
5. Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S, Patzak A, Andronikof M, Santin A, André S, Korchia L, Terbaoui N, Kierzek G, Doumenc B, Leroy C, Riou B. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med 2010; 36 (2): 272–280.*
6. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные

- оценки. - М.: ЛЕНАНД, 2011. 208 с. / Revich В.А., Maleev V.V. *Izmenenija klimata i zdorov'e naselenija Rossii: analiz situacii i prognozne ocenki.* - М.: LENAND, 2011. 208 s.
7. Ревич Б.А. Температурные кривые смертности и область температурного комфорта: Волны жары и смертность: Горячее лето 2010-го в Москве. Электронная версия бюллетеня "Население и общество" ПО-ЛИТ.РУ: 19.10.11. www.polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/ (доступно 4.09.2015) / Revich В.А. *Temperaturnye krivye smertnosti i oblast' temperaturnogo komforta: Volny zhary i smertnost': Gorjachee leto 2010-go v Moskve. Jelektronnaja versija bjulletenja "Naselenie i obshhestvo" PO-LIT.RU: 19.10.11. www.polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/ dostupno 4.09.2015)*
 8. O'Riordan M., Barclay L *Traffic Exposure, Air Pollution Biggest Population-Level Triggers for MI.* From *Heartwire CME CME/CE Released: 03/02/2011* <http://www.theheart.org> - available 25/10/15
 9. Козловская И. Л., Булкина О. С. Лопухова В. В. Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в Москве в 2009-2012 гг. *Терапевтический архив 2014; 12: 20-26.* / Kozlovskaja I. L., Bulkina O. S. Lopuhova V. V. *Dinamika gospitalizacij bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom i pokazateli sostojanija atmosfery v Moskve v 2009-2012 gg. Terapevticheskij arhiv 2014; 12: 20-26.*
 10. Черешнев В.А., Гамбурцев А. Г., Сигачёв А. В. Динамика вызовов скорой помощи Москвы (2006–2011 гг.). *Пространство и Время / 2013№ 2 (12) 220 – 228* / Chereshnev V.A., Gamburcev A. G., Sigachjov A. V. *Dinamika vyzovov skoroj pomoshhi Moskvu (2006–2011 gg.). Prostranstvo i Vremja / 2013№ 2 (12) 220 – 228.*
 11. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. с соавт. Влияние аномальной жары лета 2010 года на состояние здоровья кардиологических больных и тактика практикующих врачей амбулаторно-поликлинического звена. *Системные гипертензии, 2011, том №8, №4, стр.47-50* / Chazova I.E., Ageev F.T., Smirnova M.D. s soavt. *Vlijanie anomal'noj zhary leta 2010 goda na sostojanie zdorov'ja kardiologicheskikh bol'nyh i taktika praktikujushhih vrachej ambulatorno-poliklinicheskogo zvena. Sistemnye gipertenzii, 2011, tom №8, №4, str.47-50.*
 12. Kilbourne, E. M. *Heat-related illness: current status of prevention efforts.* *American Journal of Preventive Medicine, 2002, 22, 328-329.*
 13. Koken P J M, Piver W T, Ye F et al. *Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver.* *Environ Health Perspect. 2003 August; 111(10): 1312–1317.*
 14. Semenza, J. C., McCullough JE, Flanders D, McGeehin MA, Lumpkin JR *Excess hospital admissions during the July 1995 heat wave in Chicago.* *Am J Prev Med, 1999, 16, 269-277.*
 15. Гора Е.П. *Экология человека. Дрофа, 2007 г., 145 с.* / Gora E.P. *Jekologija cheloveka. Drofa, 2007 g., 145 s.*
 16. С. Корпе, S. Kovats, G. Jendritzkyидр. Под редакцией David J Breuer *Периоды сильной жары: угрозы и ответные меры. Всемирная организация здравоохранения, 2005 г., 121 с.* / С. Корпе, S. Kovats, G. Jendritzkyidr. *Pod redakciej David J Breuer Periody sil'noj zhary: ugrozy i otvetnye mery. Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija, 2005 g., 121 s.*
 17. Петровиченко Е. П., Тихомирова И. А., Петровиченко А. С. Влияние аспирина на реологические свойства крови пациентов с ишемической болезнью сердца, *Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал.* - Т. 7. - Вып. 1. - 2008. - URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL>. HTML - доступно 10.11.15 / Petrochenko E. P., Tihomirova I. A., Petrochenko A. S. *Vlijanie aspirina na reologicheskie svojstva krovi pacientov s ishemicheskoj boleznu serdca, Matematicheskaja morfologija. Jelektronnyj matematicheskij i mediko-biologicheskij zhurnal.* - Т. 7. - Вып. 1. - 2008. - URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL>. HTML - dostupno 10.11.15
 18. Баталова Е. А. Анализ комплекса факторов, определяющих текучесть крови и ее транспортный потенциал. Автореферат дисс. на соискание уч. ст. к. б. н., - Ярославль, 2010, 27 с. / Batalova E. A. *Analiz kompleksa faktorov, opredelajushhih tekuchest' krovi i ee transportnyj potencial. Avtoreferat diss. na soiskanie uch. st. k. b. n., - Jaroslavl', 2010, 27 c.*

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Осокина А.К., Пылаева Е.А., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Ноева Е.А., Рулёва Н.Ю., Красникова Т.Л., Арефьева Т.И.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

PECULIARITIES OF T-CELL IMMUNITY IN CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Osokina A.K., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Filatova A.Y., Tripoten M.I., Pogorelova O.A., T Balahonova.V., Noeva E.A., Ruleva N.Y., Krasnikova T.L., Arefieva T.I.

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

РЕЗЮМЕ

Введение: хроническое воспаление является ключевым звеном в развитии атеросклероза. Иммунокомпетентные клетки с эффекторными и регуляторными свойствами мигрируют из кровотока в стенку артерии, определяя степень выраженности и направленность воспалительного процесса. Прогрессированию атеросклероза способствуют Т-хелперы (Тх) 1 типа и Тх17, регуляторные Т-лимфоциты (Трег), напротив, обладают противовоспалительной и антиатерогенной активностью.

Цель работы: исследовать взаимосвязь субпопуляционного состава лимфоцитов крови со степенью выраженности и локализацией атеросклеротических поражений сонных артерий (дистальные сегменты общей сонной артерии (ОСА), бифуркация ОСА, внутренняя сонная артерия (ВСА)).

Материалы и методы: в исследование включено 96 пациентов, которым было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с определением степени стеноза ВСА и ОСА. Лимфоциты, в том числе Трег, Тх1, Тх17 типировали методом прямой иммунофлюоресценции и цитометрии в потоке.

Результаты: у пациентов с стенозом ВСА более 50% содержание Тх17 в крови выше, а Трег ниже по сравнению с больными с минимальным поражением ВСА. Соотношение Трег/Тх17 ниже у больных со стенозом бифуркации ОСА и ВСА более 35% по сравнению с больными начальным поражением сонных артерий. Различий в содержании Тх1 при разной степени стеноза сонных артерий не отмечено. Степень поражения ОСА связана с «традиционными» факторами риска, в частности, индексом массы тела (ИМТ), но не изучаемыми показателями клеточного иммунитета.

Заключение: изменение баланса про- и антиатерогенных субпопуляций Т-лимфоцитов крови является одним из факторов, предрасполагающих к развитию атеросклероза в дистальных сегментах сонных артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, сонные артерии, регуляторные Т-лимфоциты, Т-хелперы 17.

SUMMARY

Aim: chronic inflammation plays a key role in the development of atherosclerosis. Immune cells with effector and regulatory properties migrate from bloodstream into artery wall participating in inflammatory reactions. T helper (Th) type 1 and Th17 cells promote inflammation and atherosclerosis, while regulatory T cells (Treg) possess anti-inflammatory and anti-atherogenic activity. We aimed to explore the relationship between T cell blood frequencies and the abundance of carotid atherosclerosis.

Materials and methods: 96 patients underwent duplex sonography to determine the degree of stenosis of distal segment of the common carotid artery (CCA), CCA bifurcation or internal carotid artery (ICA). Treg, Th1, Th17 blood frequencies were analyzed via direct immunofluorescence and flow cytometry.

Results: patients with ICA stenosis > 50% had increased Th17 and decreased Treg levels vs. patients with minimal lesions of ICA. Treg/Th17 ratio was lower in patients with CCA bifurcation stenosis > 35% vs. patients with initial atherosclerosis. No differences in Th1 blood content were observed. The degree of OSA stenosis was associated with the conventional risk factors (body mass index) but not with the investigated immunological parameters.

Conclusion: the disturbances in the balance of pro- and anti-atherogenic T-lymphocyte subpopulations may promote atherosclerosis in distal segments of carotid arteries.

Key words: atherosclerosis, inflammation, carotid arteries, regulatory T-lymphocytes, T-helpers 17.

Сведения об авторах

Пылаева Екатерина Алексеевна	м.н.с. лаборатории клеточной иммунологии НИИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-69-56, iamfrommsu@yandex.ru
Потехина Александра Викторовна	канд.мед.наук, м.н.с. отдела ХИБС ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-68-02, potehina@gmail.com
Филатова Анастасия Юрьевна	лаборант-исследователь лаборатории клеточной иммунологии НИИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-69-56, anastasia.m088@yandex.ru
Трипотень Мария Ильинична	канд.мед.наук, м.н.с. отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-64-18, tmi-doc@ya.ru
Погорелова Ольга Александровна	канд.мед.наук, с.н.с. отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-64-18, opogorelova@yandex.ru
Балахонова Татьяна Валентиновна	доктор мед.наук, проф. отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-64-18, tvbdoc@gmail.com
Ноева Елена Александровна	канд. мед. наук, с.н.с. отдела ХИБС ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-68-02, albumin1080@gmail.com
Рулёва Наталья Юрьевна	канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии НИИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-69-56, nruleva@cardio.ru
Красникова Татьяна Леонидовна	доктор биологических наук, в.н.с. лаборатории клеточной иммунологии НИИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-69-56, tlkrasnikova@gmail.com
Арефьева Татьяна Игоревна	доктор биол. наук, зав. лабораторией клеточной иммунологии НИИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-69-56, arefieva@cardio.ru
Ответственный за связь с редакцией: Осокина Анна Константиновна	ординатор отдела хронической ИБС, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 414-68-02, anya-osk@rambler.ru

Введение

Атеросклероз (АС) в настоящее время рассматривается как хронический воспалительный процесс, развивающийся в артериальной стенке, прежде всего на фоне накопления липопротеидов и их производных, обладающих антигенными свойствами. Данные молекулы фагоцитируются и презентуются дендритными клетками и макрофагами Т-лимфоцитам, вызывая их активацию и пролиферацию. В свою очередь, Т-лимфоциты оказывают модулирующее действие на активность макрофагов и регулируют течение воспалительного процесса в целом [1,2].

Основную популяцию эффекторных Т-клеток в атеросклеротической бляшке составляют Т-хелперы 1 типа (Тх1). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что Тх1 оказывают проатерогенный эффект за счёт секреции провоспалительных цитокинов интерферона-гамма (ИНФ γ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) [3,4]. Т-хелперы, продуцирующие интерлейкин-17 (Тх17), оказывают провоспалительное и проатерогенное действие за счёт синтеза интерлейкина (ИЛ)-17 и других цитокинов, усиливающих иммунный ответ [5-7]. Регуляторные Т-лимфоциты (Трег) подавляют активность эффекторных клеток иммунной системы путем секреции противовоспалительных цитокинов – трансформирующего фактора роста - β (ТФР β) и ИЛ-10, а также посредством контактных механизмов и синтеза цитотоксических агентов, таким образом, оказывая противовоспалительное и антиатерогенное действие [8-12].

Наибольшее количество данных о содержании в крови регуляторных и эффекторных клеток и продуцируемых ими

цитокинов получено для пациентов с ишемической болезнью сердца, обусловленной АС коронарных артерий: показано уменьшение уровня Трег и, напротив, увеличение Тх17 в крови у пациентов с выраженным поражением коронарных артерий [13, 14]. Аналогичные изменения иммунологического баланса в пользу провоспалительного компонента отмечены у пациентов с АС брахиоцефальных артерий (БЦА). Так, увеличение количества циркулирующих Тх17 и продуцируемых ими ИЛ-17 и ИЛ-23 на фоне сниженных уровней Трег, ИЛ-10 и ТФР β в крови описано для пациентов с выраженными поражениями сонных артерий и с нестабильными (изъязвленными) бляшками [5, 15-16]. Нами также продемонстрировано уменьшение соотношения Трег/Тх17 при АСБ сонных артерий более 30% [17]. В данной работе мы проанализировали взаимосвязь субпопуляционного состава лимфоцитов крови с выраженностью АС различных локализаций (дистальные сегменты ОСА, бифуркация ОСА, ВСА).

Материалы и методы

1. Пациенты. В исследование включено 96 пациентов, проходивших обследование и лечение в ИКК ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. В исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения и оперативными вмешательствами (в т.ч. трансклюминальной баллонной ангиопластикой) в предшествующие 6 месяцев, злокачественными новообразованиями, тяжёлой почечной или печёночной недостаточностью, с воспалительными или инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации,

гипотиреозом, а также пациенты, принимающие иммуноотропные препараты.

2. УЗДС БЦА проводили на ультразвуковой системе экспертного уровня PHILIPS iU22 помощью линейного датчика с частотой 9-3 МГц. Исследование выполняли в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступом. Измерения проводили в дистальной трети ОСА, в бифуркации ОСА и в устье и проксимальной трети ВСА (на протяжении 1 см дистальнее бифуркации) с двух сторон. Определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и атеросклеротической бляшки (АСБ) проводили согласно данным Манхеймского консенсуса (2011) [18]. ТИМ > 0,9 мм расценивали как утолщение комплекса интима-медиа. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии более чем на 0,5 мм или на 50% от ТИМ соседних участков артериальной стенки, или увеличение ТИМ на 1,5 мм и более. Степень стеноза рассчитывали как отношение высоты АСБ к расстоянию между внешней границей меди и противоположных стенок в зоне стеноза, что соответствует критериям, предложенным ECST [19].

3. Получение и активация мононуклеарных лейкоцитов в культуре клеток. Фракцию мононуклеарных клеток получали методом центрифугирования крови в одноступенчатом градиенте плотности Диаколл ($\rho=1.077$, ДиаМ) по ранее описанной методике [20]. Клетки ресуспендировали в среде RPMI 1640, содержащей 5 % пулированной сыворотки человека, в количестве 5 млн/мл, для активации клеток в культуру вносили 25 нг/мл форболмиристатацетата, 1 мкг/мл иономицина и 10 мкг/мл мононзина (все реактивы Sigma). Клетки инкубировали 4 ч при 37°C и 5% CO₂.

4. Иммунофенотипирование клеток. Для выявления поверхностных антигенов использовали флуоресцентно меченные моноклональные антитела CD4-FITC, CD4-PC5, CD25-PC5, CD127-PE, (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, eBioscience, Beckman Coulter). Окрашивание поверхностных антигенов проводили в цитратной крови с использованием растворов для лизиса эритроцитов и фиксации лейкоцитов (Becton Dickinson Immunocytometry Systems) и в культуре мононуклеарных лейкоцитов. Для идентификации внутриклеточных белков использовали наборы для фиксации и пермеабиллизации клеток (eBioscience) и флуоресцентно меченные антитела (Foxp3-Alexa488, ИЛ-17A-PE и ИФ γ -FITC, eBioscience). Окрашивание клеток антителами к цитокинам проводили после активации в культуре. Лизис эритроцитов, окрашивание лейкоцитов, фиксацию и пермеабиллизацию клеток проводили в соответствии с протоколами производителей. Флуоресценцию клеток измеряли методом цитофлуориметрии в потоке на приборе FACS Calibur (Becton Dickinson Immunocytometry Systems). Лимфоциты выделяли по параметрам прямого и бокового светорассеяния. Трег типировали как CD4+CD25highCD127low и CD4+Foxp3+ Т-лимфоциты. Tx1 и Tx17 - как CD4+ИФ γ + и CD4+ИЛ-17+ Т-лимфоциты, соответственно [13].

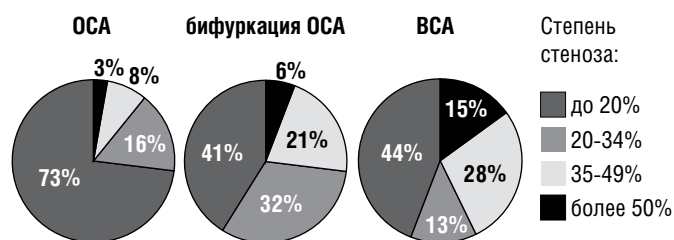
5. Статистический анализ данных. Нормальный характер распределения данных оценивали критерием Шапиро-Уилка. В случае соответствия распределения признака нормальному закону данные выражали как среднее \pm стандартное отклонение, в случае несоответствия распределения данных нормальному закону – как медиана (25-й – 75-й перцентили). В работе были использованы следующие методы и критерии статистического анализа: ANOVA, t-критерий Стьюдента, тест

медиан, критерий Краскала-Уоллиса, тест медиан, критерий Краскала-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, двусторонний критерий Фишера, метод Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В работе применялся пакет статистических программ Statistica 7,0.

Результаты

Для каждой локализации атеросклеротического поражения были определены 4 степени стеноза: до 20%, 20-34%, 35-49% и 50% и более. Распределение пациентов по тяжести стеноза в зависимости от локализации поражения БЦА представлены на рис.1.

Рис.1. Распределение пациентов по тяжести стеноза в зависимости от локализации поражения



Далее для каждой локализации атеросклеротического поражения стеноза мы проанализировали иммунологические показатели в зависимости от степени стеноза.

В таблице 1 приведены основные клинико-лабораторные показатели пациентов с различной степенью стеноза ВСА. Группы значительно различались по количеству мужчин, по остальным параметрам значимых различий не выявлено.

Относительное содержание CD4+CD25highCD127low Трег (рис.2в) оказалось ниже у больных с поражением ВСА 50% и более, по сравнению с больными с начальным поражением ВСА (стенозы менее 20%) ($p < 0,05$). По содержанию CD4+Foxp3+ Трег группы достоверно не различались. Уровень Tx17 (рис.2е) оказался выше у больных со стенозами ВСА 35% и более по сравнению с пациентами со стенозами ВСА менее 35% ($p < 0,05$). Наиболее чувствительным показателем явилось отношение содержания Трег к Tx17. Индексы CD4+CD25highCD127lowТрег/Tx17 и CD4+Foxp3+Трег/Tx17 были статистически значимо ниже у больных с поражением ВСА 35% и более по сравнению с больными со стенозами ВСА менее 35% ($p < 0,05$) (рис.2и, 2м).

Для ОСА и бифуркации ОСА стенозы более 50% были нехарактерны (рис.1), поэтому при дальнейшем статистическом анализе мы объединили пациентов со стенозами 35-49% и $\geq 50%$ в одну группу.

Группы пациентов с различной степенью стеноза ОСА и бифуркации ОСА были сопоставимы по основным клиническим характеристикам и лабораторным показателям (таблицы 2 и 3, соответственно), а также по частоте приема аспирина и статинов.

Мы не обнаружили изменений в содержании Трег и Tx17 в зависимости от степени поражения области бифуркации ОСА (рис.2б и 2д). Индекс CD4+CD25highCD127lowТрег/Tx17 был ниже у больных со стенозом области бифуркации ОСА 35% и более по сравнению с пациентами со стенозом менее 35% (рис.2з). Аналогичная закономерность зарегистрирована для отношения CD4+Foxp3+Трег/Tx17 (рис.2л).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование. Сопоставление групп с различной степенью атеросклеротического поражения ВСА

	Деление на группы по степени стеноза ВСА				p
	менее 20% n=42	20-34% n=13	35-49% n=27	50% и более n=14	
Пол, мужчины	39 (92,9 %)	8 (61,5 %)*	24 (88,9 %)	14 (100 %)	0,02
Возраст, лет	58,7 ± 10,9	63,8 ± 11,9	61,9 ± 10,1	59,2 ± 10,6	0,46
Курение	16 (38,1 %)	7 (53,8 %)	16 (59,3 %)	9 (64,3 %)	0,12
ИМТ, кг/м ²	28,6 ± 3,5	25,6 ± 4,2	29,5 ± 4,04	28,8 ± 5,2	0,47
АГ	21 (50 %)	11 (84,6 %)	19 (70,4 %)	9 (64,3 %)	0,05
ХС, ммоль/л	5,2 ± 1,3	4,6 ± 0,9	4,9 ± 1,5	4,7 ± 1,2	0,69
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 1,3	3,1 ± 2,1	3,7 ± 1,8	2,7 ± 1,1	0,78
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,7	5,1 ± 0,6	5,7 ± 1,3	5,3 ± 0,97	0,43
Лейкоциты, млн/мл	7,1 ± 1,6	8,5 ± 2,5	7,5 ± 2,2	7,8 ± 1,8	0,71
Лимфоциты %	28,3 ± 9,0	29,9 ± 9,0	25,7 ± 5,7	32,8 ± 4,6	0,83

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование. Сопоставление групп с различной степенью атеросклеротического поражения ОСА

	Деление на группы по степени стеноза ОСА			p
	менее 20% n=70	20-34% n=15	35% и более n=11	
Пол, мужчины	69 (98,5 %)	15 (100 %)	10 (90,9 %)	0,4
Возраст, лет	60,2 ± 10,2	61,2 ± 13,5	59,9 ± 12,5	0,48
Курение	31 (44,3 %)	8 (53,3 %)	8 (72,7 %)	0,11
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 3,4	30,02 ± 6,03	28,7 ± 5,7	0,47
АГ	41 (58,6 %)	10 (66,7 %)	9 (81,8 %)	0,19
ХС, ммоль/л	5,1 ± 1,26	4,96 ± 0,95	4,12 ± 0,88	0,78
ТГ, ммоль/л	2,9 ± 1,59	3,8 ± 1,75	2,71 ± 1,3	0,79
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 1,01	5,2 ± 0,42	5,01 ± 0,6	0,37
Лейкоциты, млн/мл	7,4 ± 1,86	8,4 ± 2,71	7,6 ± 1,4	0,67
Лимфоциты %	28,4 ± 8,41	29,7 ± 4,88	27,11 ± 7,4	0,81

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование. Сопоставление групп с различной степенью атеросклеротического поражения ОСА в области бифуркации

	Деление на группы по степени стеноза в области бифуркации ОСА			p
	менее 20% n=39	20-34% n=31	35% и более n=26	
Пол, мужчины	36 (92,3 %)	26 (79,5 %)	26 (100 %)	0,06
Возраст, лет	59,3 ± 10,6	61,9 ± 11,1	60,2 ± 10,9	0,47
Курение	14 (35,8 %)	17 (54,8 %)	13 (50 %)	0,15
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 3,04	28,3 ± 3,9	30,4 ± 5,8	0,48
АГ	23 (59 %)	21 (67,7 %)	20 (76,9 %)	0,18
ХС, ммоль/л	5,2 ± 1,09	4,9 ± 1,3	4,7 ± 1,22	0,73
ТГ, ммоль/л	2,6 ± 1,09	3,2 ± 1,7	3,77 ± 2,1	0,8
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 0,75	5,8 ± 1,2	5,32 ± 0,75	0,41
Лейкоциты, млн/мл	7,3 ± 1,6	7,9 ± 2,6	7,4 ± 1,68	0,68
Лимфоциты %	28,4 ± 8,5	26,8 ± 7,8	30,1 ± 5,9	0,82

Группы пациентов с различной степенью поражения ОСА не различались ни по одному из анализируемых иммунологических показателей (рис.2а, 2г, 2ж, 2к).

Различий в содержании CD4+Foxp3+ Трег и Тх1 не выявлено ни в одной из групп пациентов при всех локализациях АС (данные не представлены).

Нами обнаружена прямая корреляционная связь ИМТ со степенью стеноза ОСА и бифуркации ОСА ($R=0,33$ и $0,34$; $p<0,05$), но не ВСА. Напротив, иммунологические показатели (содержание CD4+CD25highCD127low Трег и отношение CD4+CD25highCD127low Трег/Тх17) прямо коррелировали со степенью стеноза ВСА ($R= -0,27$ и $-0,24$; $p<0,05$), но не ОСА и бифуркации ОСА. Анализ связи между выраженностью атеросклероза БЦА и показателями липидного спектра не являлся целесообразным ввиду приема большинством больных на момент включения в исследование липидснижающей терапии.

Обсуждение

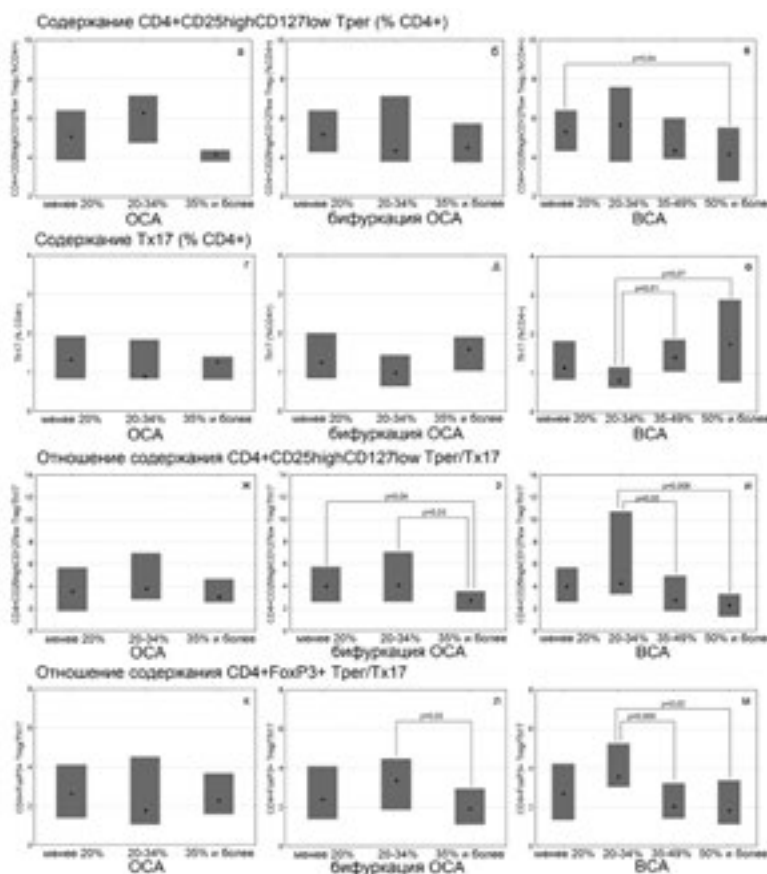
Атеросклероз – системное заболевание, поражающее различные артериальные бассейны. Наиболее распространённые локализации АС - это аорта и крупные артерии (сонные, коронарные, артерии, реже – почечные и брыжеечные артерии). Принимая во внимание тот факт, что факторы риска АС, как общепринятые (увеличенный ИМТ, дислипидемия, гипергликемия), так и попавшие во внимание исследователей недавно (нарушение иммунологического баланса) действуют системно, возникает вопрос о том, почему различные сосудистые бассейны поражаются атеросклерозом неравномерно [21].

В настоящей работе мы попытались оценить состояние эффекторного и регуляторного звеньев иммунитета в зависи-

мости от локализации атеросклеротических поражений. Мы не выявили взаимосвязи между иммунологическими параметрами и выраженностью АС ОСА, в то время как эта связь четко прослеживалась при АС более дистальных отделов, в частности, ВСА и, в меньшей степени, бифуркации ОСА. Степень АС в данных сосудах оказалась связанной с относительным дефицитом регуляторного (противовоспалительного) звена иммунитета. Следует отметить, что аналогичные изменения ранее были выявлены нами при АС коронарных артерий [13]. В свою очередь, у тех же пациентов метаболические факторы (ИМТ) были значимо ассоциированы с тяжестью поражения ОСА, но не ВСА.

Объяснением этому могут служить гемодинамические и гистологические особенности артериальной стенки в различных сегментах БЦА. Диаметр ВСА меньше, чем ОСА [21], поэтому скорость кровотока в них неодинакова. В бифуркации ОСА и в устье ВСА ток крови имеет турбулентный характер. ОСА относится к артериям эластического типа, в то время как ВСА в проксимальной трети является артериями мышечно-эластического типа [22]. Эти особенности, по-видимому, могут определять различия в механизмах инициации и прогрессирования АС в разных отделах БЦА. Так, иммунное воспаление, сопровождающееся накоплением мононуклеарных лейкоцитов, пролиферацией и миграцией клеток, может протекать более активно в артериях мышечного типа. Наше предположение подтверждается данными S. Dalager с соавт. [23], свидетельствующими о наличии разных гистологических типов АСБ в различных сосудистых бассейнах. Для коронарных артерий более характерны утолщение интимы без скопления пенных клеток. Напротив, в сонных артериях преобладали начальные изменения со скоплениями пенных клеток и АСБ с липидным ядром. Авторы также отметили неравнозначный

Рис.2. Иммунологические показатели у пациентов с различной степенью атеросклеротического поражения ОСА, ОСА в области бифуркации и ВСА. Данные представлены как медианы и межквартильный размах



вклад «классических» факторов риска АС в формирование атеросклеротических бляшек в артериях различной локализации. Так, для ИБС важнейшее значение имеет уровень холестерина, для атеросклероза сонных артерий – артериальная гипертензия. Таким образом, гистологические различия могут определять различия в течении воспалительной реакции в артериальной стенке и преобладании эффектов тех или иных клеточных компонентов.

Представляет интерес обнаруженная нами тенденция к более низким значениям индекса Трег/Тх17 у пациентов с малоизменёнными ВСА (стенозы менее 20%) по сравнению с пациентами с начальными атеросклеротическими поражениями (стенозы 20-34%) (рис.2и,2м). Вероятно, в интактной артериальной стенке важен эффективный клиренс липопротеидов макрофагами, чья функция усиливается Тх1 и Тх17. Эту гипотезу подтверждают результаты исследования S. Taleb с соавт (2009), где показана возможная защитная роль ИЛ-17 на определённых этапах атерогенеза [24]. На поздних стадиях заболевания, напротив, важно подавление избыточной воспалительной реакции Трег. Так, в ряде работ было отмечено снижение уровня Трег и увеличение Тх17 и ассоциированных цитокинов в крови у пациентов с выраженными атеросклеротическими изменениями сонных и коронарных артерий и нестабильными АСБ по сравнению с пациентами без АСБ [5,13, 15].

Дальнейшие исследования позволяют идентифицировать иммунологические факторы, способствующие прогрессированию АС в различных сосудистых бассейнах и выявить пациентов с предрасположенностью к развитию осложнений.

Список литературы

- Hansson G.K. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*//*NEnglJMed*.2005. Vol.352. P.1685–1695.
- van Puijvelde G.H., Hauer A.D., de Vos P., et al. *Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis*//*Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 1968–1976.
- Zhou X., Nicoletti A., Elhage R., Hansson G.K. *Transfer of CD4(+) T-cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice*// *Circulation*. 2000. Vol.102. P.2919–2922.
- Zhou X., Robertson A.K., Rudling M., et al. *Lesion development and response to immunization reveal a complex role for CD4 in atherosclerosis*// *Circ Res*. 2005.Vol.96. P. 427–434.
- Liu Z., Lu F., Pan H., Zhao Y., et al. *Correlation of peripheral Th17 cells and Th17-associated cytokines to the severity of carotid artery plaque and its clinical implication*// *Atherosclerosis*. 2012 Mar. Vol. 221. P. 232-241.
- Madhur M.S., Funt S.A., Li L., et al. *Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice*// *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011. Vol. 31. P. 1565–1572.
- Erbel C., Dengler T.J., Wangler S., et al. *Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability*// *Basic research in cardiology*. 2011. Vol. 106. P. 125–134.
- Buono C., Binder C.J., Stavrakis G., et al. *T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses*// *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Vol. 102.P. 1596–1601.
- Gao Q., Jiang Y., Ma T., et al. *A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice*//*Immunol*. 2010. Vol.185. P.5820–5827.
- Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Williams L.M., et al. *Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3*// *Immunity*. 2005 Vol. 22. P.329–41.
- Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. *How regulatory T-cells work*// *Nat Rev Immunol*. 2008. Vol. 8. P. 523–532.
- Mor A., Planer D., Luboshits G., et al. *Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T-cells in experimental atherosclerosis*// *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007. Vol. 27. P. 893-900.
- Potekhina A.V., Pylaeva E.A., Provatorov S.I., et al. *Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis*//*Atherosclerosis*. 2015. Vol. 238. P. 17-21.
- Engelbertsen D., Andersson L., Ljungcrantz I. et al. *T-Helper 2 Immunity Is Associated With Reduced Risk of Myocardial Infarction and Stroke*//*Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. Vol.33. P.637-644.
- Liu Z.D., Wang L., Lu F.H., et al. *Increased Th17 cell frequency concomitant with decreased Foxp3+ Treg cell frequency in the peripheral circulation of patients with carotid artery plaques*// *Inflamm Res*. 2012. Vol.61(10). P.1155-1165.
- Li Q., Wang Y., Chen K., et al. *The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome*//*Biochem Biophys Res Commun*. 2010. Vol. 9. P.836-842.
- Пылаева Е.А., Потехина А.В., Балахонова Т.В. с соавт. *Эффекторные и регуляторные субпопуляции лимфоцитов крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий* // *Иммунология*. - 2015. - Т.1. - С.38-44. / Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Balahonova T.V. s soavt. *Jeffektornye i reguljatornye subpopuljacji limfocitov krvi u pacientov s aterosklerozaom sonnyh arterij* // *Immunologija*. - 2015. - Т.1. - С.38-44.
- Touboul P.J., Hennerici M.G., Mearns S., et al. *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011*// *Cerebrovasc Dis*. 2012. Vol. 34. P.290-296.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis*// *Lancet*. 1991. Vol.337. P.1235-1243.
- Boyum A. *Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g*// *Scand J. Clin. Lab. Invest. Suppl*. 1968. Vol. 97. P.77-89.
- European Stroke Organization, Tendera M., Aboyans V., et al. *ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*// *Eur Heart J*. 2011. Vol.32. P. 2851-906.
- Janzen J. *The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries*// *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004. Vol.97. P. 909-914.
- Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B., et al. *Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness*// *Stroke*. 2007.Vol.38(10). P.2698-2705.
- Taleb S., Romain M., Ramkhalawon B., et al. *Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis*// *J Exp Med*. 2009. Vol. 206. P. 2067–2077.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕНАСЫЩЕННОСТИ ЛИПИДОВ КРОВИ МЕТОДАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ. РЕГУЛЯЦИЯ ИНСУЛИНОМ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ЧИСЛА ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ И ПОГЛОЩЕНИЯ КЛЕТКАМИ ГЛЮКОЗЫ

Титов В.Н.¹, Сажина Н.Н.², Ариповский А.В.³, Евтеева Н.М.², Тибилова О.А.¹, Кухарчук В. В.¹

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России Москва

²Институт биохимической физики им. Н. М.Эмануэля РАН, Москва

³ФГУ Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Россанэпиднадзора РФ, г. Оболенск, Московская обл.

EVALUATION OF THE DEGREE OF SATURATION OF BLOOD LIPIDS BY PHYSICO-CHEMICAL AND BIOCHEMICAL METHODS. REGULATION OF FATTY ACID METABOLISM, NUMBER OF DOUBLE BONDS AND GLUCOSE UPTAKE BY INSULIN

Titov V.N.¹, Sazhina N.N.², Aripovsky A.V.³, Evteeva N.M.², Tibilova O.A.¹, Kukharchuk V.V.¹

¹Russian Cardiology Research and Production Center, Ministry of Health, Moscow

²N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

³Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Russian Epidemiological Inspection, Obolensk, Moscow Region

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение биологической роли инсулина, для обеспечения инсулинозависимых клеток субстратами для наработки митохондриями АТФ.

Материалы и методы: у 31 пациента с гиперлипопроотеинемией определен состав жирных кислот (ЖК) в плазме крови, эритроцитах, неэтерифицированных ЖК методом газовой хроматографии и общее число двойных связей (ДС) в ЖК при автоматическом титровании озоном. Рассчитаны отношения ЖК, которые отражают *in vivo* синтез из пальмитиновой насыщенной ЖК мононенасыщенной олеиновой ЖК.

Результаты: определение ненасыщенности ЖК (число ДС) при титровании ЖК озоном и расчете ДС по данным газовой хроматографии, дало одинаковые цифры. Рассчитано отношение ЖК: C16:1/C16:0; C18:1/C16:0; C18:0/C16:0 и C18:1/C18:0. Первое отражает активность десатурации: превращение экзогенной пальмитиновой НЖК → ω-7 C16:1 пальмитолеиновую МЖК. Второе - характеризует филогенетически позднее, двухэтапное превращения пальмитиновой ЖК, которое экспрессирует инсулин: эндогенная глюкоза → C16:0 пальмитиновая НЖК → C18:0 стеариновая НЖК → C18:1 ω-9 олеиновая МЖК. Введение одной ДС состоит из двух реакций: первую реакцию элонгации отражает третье отношение; вторую реакцию десатурации - четвертое.

Заключение: инсулин активирует поглощение клетками глюкозы как субстрата для синтеза ω-9 C18:1 олеиновой МЖК: ее митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, нарабатывая АТФ.

Ключевые слова: инсулин, глюкоза, жирные кислоты, двойные связи, сахарный диабет.

SUMMARY

Aim: evaluation of the biological role of insulin in the supply of insulin-dependent cells with substrates for mitochondrial production of ATP.

Materials and methods: in 31 patient, plasma and red blood cell fatty acid (FA) and nonesterified FA contents were measured by gas chromatography and the total double bond (DB) number was determined by automated ozone titration. FA ratios which reflect *in vivo* production of oleic monounsaturated FA (MFA) from palmitic saturated FA (SFA) were calculated.

Results: the numbers of DB (degree of FA saturation) determined by ozone titration and gas chromatography were similar. The following FA ratios were calculated: C16:1/C16:0; C18:1/C16:0; C18:0/C16:0 and C18:1/C18:0. The first ratio reflects desaturation activity: conversion of exogenous palmitic SFA into ω-7 C16:1 palmitoleic MFA. The second characterizes a phylogenetically late two-stage palmitic FA conversion which expresses insulin: endogenous glucose → C16:0 palmitic SFA → C18:0 stearic SFA → C18:1 ω-9 oleic MFA. Insertion of one DB includes two reactions: the third ratio reflects elongation and the fourth reflects desaturation.

Conclusion: insulin activates cellular intake of glucose as a substrate for the synthesis of ω-9 C18:1 oleic MFA which is oxidized in mitochondria at the highest reaction rate constant, thus producing ATP.

Key words: insulin, glucose, fatty acids, double bonds, diabetes mellitus

Сведения об авторах

Сажина Наталья Николаевна	канд. физмат наук, ст. н. с., ФГБУ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН: 119334, Москва, ул. Косыгина 4, (495)9397418, эл. почта: Natnik48s@yandex.ru
Ариповский Александр Викторович	канд. хим. наук., вед. н. с., ФГУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Россанэпиднадзора России, Оболенск, Московская обл.; эл. почта: aripovsky@rambler.ru
Евтеева Нина Михайловна	канд. хим. наук, ст. н. с., ФГБУ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН: 119334, Москва, ул. Косыгина 4, (495)9397169, эл. почта: ninaevt@mail.ru
Тибилова Олеся Альбертовна	аспирант НИИ клинической кардиологии, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, тел. 414-68-65
Кухарчук Валерий Владимирович	член корр. РАН, доктор мед наук, профессор, руководитель отдела ишемической болезни сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, тел. 414-60-57, эл. почта: v_kukharch@mail.ru
Ответственный за связь с редакцией: Титов Владимир Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов НИИ клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, тел. 414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru

Введение

В 2006 году мы опубликовали статью: содержание спиртов холестерина (ХС) и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей (ДС) жирных кислот (ЖК) в пуле липидов липопротеинов (ЛП) [1]. Основу работы составляют эксперименты – измерение кинетических параметров окисления индивидуальных ЖК в липидах ЛП низкой плотности (ЛПНП) на основе: а) регистрации расхода окислителя озона (ОЗ) и б) прироста продуктов реакции – диеновых конъюгатов [2]. Получены параметры кинетики окисления ЖК в автоматическом режиме при использовании анализатора двойных связей (АДС) и определении числа ДС методом спектрофотометрии в УФ области спектра (длина волны 234 нм). Позже писали, что высокое содержание в пище пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) – основная причина повышения содержания ХС в составе ЛПНП (ХС-ЛПНП), формирования синдрома атеросклероза и его основного клинического проявления – атероматоза интимы артерий.

В более поздней работе было проведено титрование ДС в составе ЖК плазмы крови у пациентов в тесте толерантности к глюкозе [3]. Сопоставлено содержание ДС в ЖК: а) методом титрования озоном на анализаторе АДС и б) путем расчета числа ДС в ЖК при определении содержания индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии. Однако мы определили содержание ДС в общем пуле неполярных липидов в составе всех классов ЛП сыворотки крови. В настоящей работе мы измерили содержание индивидуальных ЖК и рассчитали число ДС и в пуле незатерифицированных ЖК (НЭЖК) плазмы крови.

Согласно сформированной нами филогенетической теории общей патологии [4], чем выше содержание в плазме крови ω -6 С18:1 экзогенной + ω -9 С18:1 эндогенной олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК), чем меньше пул экзогенной+эндогенной С16:0 пальмитиновой НЖК, тем более активен метаболизм ЖК in vivo. Высокоэффективное окисление МЖК в матриксе митохондрий, с образованием

АТФ в дыхательной цепи, обеспечивает все биологические функции и биологические реакции in vivo биотрансформируемой энергией. Чем большей при диетотерапии ненасыщенность ЖК в липидах ЛП, число в них ДС, при снижении пальмитиновой НЖК, тем профилактика атеросклероза является более успешной [5]. Заметим, что всего две ЖК: пальмитиновая НЖК и олеиновая МЖК составляют в сыворотке крови, во всех ЛП, более 80% ЖК [6]. При этом содержание НЖК+МЖК, ННЖК и ПНЖК в составе липидов ЛП соотносится как 90:10:1 [7].

Для оценки ненасыщенности пула ЖК в плазме крови можно использовать и количественное отношение (ммоль/л) – продукт реакции: субстрат реакции при действии ферментов десатураз [8]. Введение в цепь эндогенно синтезированной МЖК одной ДС является физиологично лимитированным и филогенетически более поздним, чем синтез каждой из клеток in vivo пальмитиновой НЖК in situ de novo из ацетата без промежуточных продуктов реакции. Клетки приматов и Homo sapiens могут ввести в эндогенно синтезированные НЖК (С16:0 пальмитиновая и С18:0 стеариновая НЖК) только одну ДС [9]. Ввести же в цепь МЖК вторую ДС с образованием С18:2 линолевой ННЖК могут только растения. Для определения ненасыщенности пула ЖК в плазме крови измеряют содержание индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии, после чего рассчитывают отношение: а) пальмитолеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК (С16:1/С16:0); б) олеиновая МЖК/стеариновая НЖК (С18:1/С18:0) и в) олеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК (С18:1/С16:0) [10].

Цель работы – на клиническом материале прояснить диагностическое значение отработанного нами метода определения ненасыщенности пула ЖК в плазме крови: а) прямым методом титрования ДС озоном и б) путем расчета числа ДС на основании количественного определения индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии. Определить количество ДС в пуле ЖК липидов суммарно в ЛП и в пуле незатерифицированных ЖК в сыворотке крови. Обсудить биохимические

реакции, которые увеличивают *in vivo* число ДС в цепи атомов углерода и повышают ненасыщенность ЖК и их возможное диагностическое значение.

Материалы и методы

Обследован 31 пациент с отсутствием выраженных клинических проявлений ишемической болезни сердца и гиперлипидемии (ГЛП); всех пациентов наблюдали сотрудники 6-го клин. отделения Института кардиологии ФГУ РКНПК МЗ РФ. В группе 18 мужчин и 13 женщин: средний возраст 44 ± 7 лет. Сухожильные ксантомы выявлены в двух случаях; липидная дуга роговицы, как проявление сниженной активности секреторного фермента печени лецитинхолестерин ацилтрансферазы, в трех наблюдениях. Повышение АД выявлено в 5 случаях, нарушение толерантности к глюкозе у одного пациента. При анализе наследования, семейную патологию сердечно-сосудистой системы имели 6 пациентов. Все пациенты не курили; у 2-х биохимические тесты указывали на проявление ранней недостаточности функции почек.

После взятия крови из локтевой вены, сыворотку отделяли от эритроцитов и хранили при температуре -70°C . ЖК определяли на газовом хроматографе модели «Вариан 3900», фирма Вариан, США. Использовали кварцевую капиллярную колонку ($15 \text{ м} \times 0,25 \text{ мм} \times 0,3 \text{ мкм}$) с неподвижной жидкой фазой «Супелковакс-10», Supelco, Швейцария. Регистрация сигнала – компьютерная, согласно программе «Мультихром-1,5х» [11]. Для определения концентрации ЖК применили внутренний стандартный образец (С17:0 маргариновая НЖК); вычислили калибровочные коэффициенты для каждой ЖК. Использовали стандартные образцы ЖК и стандартные смеси ЖК фирмы Супелко, Швейцария. Содержание ЖК выражали в мг/л плазмы крови. Концентрацию индивидуальных незатерифицированных ЖК в крови определили по методу А. Kurkis; сумму липидов, которые получены экстракцией биологического образца по Фолчу, подвергали силанизации действием горячего бис(Н,О-триметилсилил)трифторацетамида. Далее триметилсилильные эфиры НЭЖК определяли, как это приведено выше.

Содержание в плазме крови спиртов ХС и глицерина (триглицеридов, ТГ), ХС-ЛПНП и ХС ЛП высокой плотности (ХС-ЛПВП) определено «прямым» ферментативным методом. Все биохимическое обследование пациентов, определение содержания НЭЖК (энзиматический метод) провели на биохимическом анализаторе модели Архитект-800 фирмы Эбботт, США; использовали биохимические наборы фирмы Диасис, ФРГ, и Эбботт, США.

Для определения суммарного содержания ДС ($\text{C}=\text{C}$), мМ) в пуле ЖК плазмы крови использовали метод озонирования, основанный на способности озона (O_3) реагировать с ДС в ЖК с константой скорости реакции порядка $10^5 - 10^6 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}$. [12]. Липидную фракцию из сыворотки крови экстрагировали хлороформом и обрабатывали смесью по Фолчу. Измерения выполнены на анализаторе ДС модели АДС-4М; УФ-спектрофотометр регистрирует концентрацию O_3 , на входе и выходе из реактора, а встроенный интегратор – рассчитывает суммарный расход озона в реакции, пропорционально числу ДС в образце. В качестве стандартного образца использован стильбен с одной ДС. Для контроля работы прибора применили β -каротин, который имеет 11 ДС [13]. Число ДС рассчитывали по формуле:

$$[\text{ДС}] = S_{\text{обр.}} \cdot V_{\text{ст.}} \cdot C_{\text{ст.}} / S_{\text{ст.}} \cdot V_{\text{обр.}}, \text{ где}$$

$S_{\text{обр.}}$ и $S_{\text{ст.}}$ – показания АДС для образца и раствора стильбена, $C_{\text{ст.}}$ – концентрация стильбена ($2 \cdot 10^{-2} \text{ М}$), $V_{\text{обр.}}$ и $V_{\text{ст.}}$ – объемы образца и стильбена. Определение числа ДС проводили с учетом линейной зависимости [ДС] от концентрации образца и стильбена. Погрешность измерения числа ДС в липидном пуле плазмы крови при учете сходимости (повторяемость изо дня в день) результатов составляет $\pm 15\%$. Статистическую обработку результатов провели, используя стандартные алгоритмы программы MS Excel. Достоверность различия величин считали по t-критерию Стьюдента (t-тест). Использовали 95% величину доверительной вероятности; достоверными считали различия при $p \leq 0,05$ (t-тест $< 0,05$) [14]. Липидами, мы полагаем, являются ЖК и все соединения, в состав которых входят ЖК. И если ХС и глицерин это спирты, то при ковалентной, эфирной связи с ЖК они становятся липидами.

Методическое обеспечение исследования. Десятки лет диагностику нарушений липидов и ЛП проводили только на основании определения в биологических средах спиртов – ХС и глицерина -ТГ. Постепенно понимание того, что разобраться в метаболизме липидов *in vivo* и в патогенезе «метаболических пандемий» можно только на основании: а) метаболизма ЖК, количественного определения и диагностической оценки индивидуальных ЖК. Согласно номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) [15] эфиры, которые образуют спирты со всеми кислотами именуют по имени спиртов; поэтому глицериды – это неполярные ТГ, полярные ФЛ, полярные ди- и моноглицериды. Моно-ЭХС – это неполярная форма спирта ХС; поли-ЭХС – неполярная форма, главным образом ПНЖК, и в меньшей мере МЖК; эфиров ХС с НЖК *in vivo* нет. Только в неполярной форме ТГ или ЭХС (моно-ЭХС и поли-ЭХС) клетки активно, рецепторно поглощают ЖК, реализуя биологические реакции эндо- и экзоцитоза (транскитоza).

Содержание в плазме крови ХС и ТГ это, главным образом, эндогенно синтезированные спирты, которые востребованы *in vivo* в переносе в ЛП и поглощении клетками ЖК при характере питания, который реализуют пациенты. Если изменить индукцию субстратом, количество и состав ЖК в пище, изменится и содержание в плазме крови спиртов; оно станет оптимальным для новых условий, одновременно с изменением содержания апоА-I и апоВ-100. Автоматические биохимические анализаторы измеряют в сыворотке крови энзиматическими способами концентрацию спиртов ХС и глицерина. Содержание спиртов в плазме крови и составе апоА-I и апоВ-100 ЛП зависит от индукции субстратом - от количества индивидуальных ЖК, которые поступили с пищей, а ЛП переносят их к клеткам. Содержание ЖК в сыворотке крови и эритроцитах мы и предлагаем обсудить.

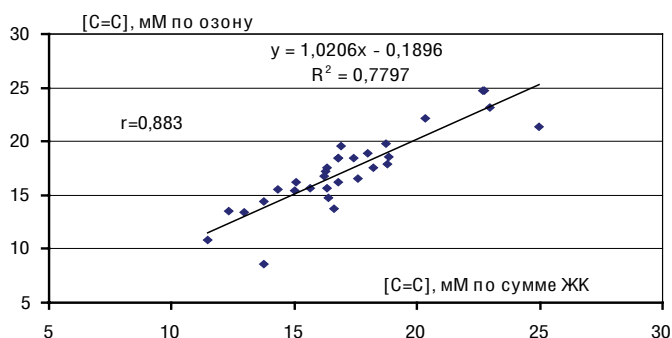
Результаты исследования

Группу пациентов, которая отобрана с целью отработки методических приемов профилактики атеросклероза, характеризует незначительное повышение содержания в сыворотке крови ХС ($6,38 \pm 0,60 \text{ ммоль/л}$). Содержание ХС в популяции мужчин г. Москвы, которое мы определили в 1975 году; измеренное по правилам популяционных исследований равно - $6,2 \text{ ммоль/л}$. Содержание ТГ в сыворотке крови пациентов составило $1,92 \pm 0,56$; оно превысило верхнюю границу физи-

ологического интервала – 2,0 ммоль/л. Концентрация ХС-ЛПВП явилась физиологической, составляя 1,17±0,15 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 4,29±0,56. Содержание пула ЖК в НЭЖК натошак у пациентов – физиологично составило 0,46±0,05 ммоль/л.

Содержание ДС в сыворотке крови определено методом титрования озоном, в среднем, составило 17,29±3,56 ммоль/л. Рассчитали мы и содержание ДС на основании определения концентрации индивидуальных ЖК - 17,13±3,08 ммоль/л. Определение ДС в пуле липидов сыворотки крови достоверно характеризуют такой параметр, как ненасыщенность ЖК. Число ДС в пуле липидов плазмы крови может быть повышено за счет увеличения концентрации как МЖК, ННЖК, так и ПНЖК. Однако, если принять во внимание, что содержание НЖК+МЖК, ННЖК и ПНЖК в сыворотке крови соотносится как 90:10:1, достоверное повышение числа ДС отражает активность эндогенных реакций десатурации ЖК. Увеличение ненасыщенности пула ЖК липидов в плазме крови при физиологичном содержании ТГ происходит при превращении в печени пальмитиновой НЖК, синтезированной из глюкозы, из ацетил-КоА in situ de novo в ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Активацию превращения только эндогенной пальмитиновой НЖК→ олеиновая МЖК инициирует инсулин; гормон экспрессирует одновременно синтез двух сопряженных ферментов - пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы.

Рис.1. Корреляционная зависимость суммарного содержания ДС в ЛП сыворотки крови, определенная двумя способами. r – коэффициент корреляции



В ранее выполненных работах [16] мы показали, что при незначительной ЛП: ТГ 2,26±0,20 - в контрольной группе 1,21±0,06; ХС 7,84±0,19 и 4,49±0,09 ммоль/л, содержание

ДС соответствовало 46,60±3,44 ммоль/л, по сравнению с 24,31±112 в контрольной группе. При физиологичном поглощении с пищей пальмитиновой НЖК, вне выраженной ГЛП, увеличение ДС в ЛПОНП указывает на физиологичное повышение ненасыщенности ЖК в сыворотке крови. При гиперхолестеринемии, повышение в плазме крови числа ДС зависит от ХС, от ХС-ЛПНП при позитивной корреляционной зависимости; r = 0,79.

Избыток в пище пальмитиновой НЖК блокирует «бiodоступность» поглощения клетками ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. В крови возрастает содержание ХС-ЛПНП – происходит ретенционное накопление поли-ЭХС; которые содержат 4-6 ДС в составе поли-ЭХС, в составе ПНЖК. При гиперхолестеринемии, при возрастании ХС-ЛПНП [17], диагностическое значение ДС становится неоднозначным: а) увеличено ли содержание вновь образованной олеиновой МЖК и новых ДС в составе МЖК или б) это накопление в плазме крови ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не могут поглотить клетки апоВ-100 эндоцитозом.

плазма крови → цитоплазма клеток является причиной быстрого поглощения НЭЖК клетками. Полученные данные указывают, что количество индивидуальных ЖК и расчет числа ДС в них более информативно, чем определение числа ДС в общем пуле ЖК ad mass.

Среди 13 физиологичных ЖК с четным числом атомов углерода в цепи ЖК в составе липидов ЛП сыворотки крови мы определили концентрацию средне- и длинноцепочечных ЖК, биологическое и диагностическое значение которых можно использовать. Как следует из табл. 1, в ЛП сыворотки крови определено количество следующих ЖК: С16:0 пальмитиновая НЖК, С ω-6 18:2 линолевая ННЖК, ω-6 и ω-9 (суммарно) С18:1 олеиновая МЖК, С18:0 стеариновая НЖК, ω-6 С20:4 арахидоновая ПНЖК, ω-3 С20:5 эйкозапентаеновая и ω-3 С22:6 докозагексаеновая ПНЖК. На один-два порядка более низка концентрация С14:0 миристиновой НЖК, ω-7 С16:1 пальмитолеиновой МЖК, ω-6 С18:3 у-линоленовой ННЖК, ω-3 С18:3 α-линоленовую ННЖК, а также афизиологичные ω-9 С20:3 дигомо-γ-линоленовой (мидовую) эндогенную ННЖК и С22:5 тимнодоновой экзогенной ПНЖК.

В мембране эритроцитов количественно (по нисходящей) выявлена пальмитиновая НЖК, стеариновая НЖК и олеиновая МЖК. Почти в 3 раза меньше, чем пальмитиновой НЖК, эритроциты содержат линолевую ННЖК, небольшое

Таблица 1. Содержание индивидуальных ЖК в плазме крови, эритроцитах и пуле НЭЖК (мг/л)

С 14:0	С 16:1	С 16:0	С 18:0	С 18:1	С 18:2	С 18:3 γ	С 18:3α	С 20:3γ	С 20:4	С 20:5	С 22:5	С 22:6
СЫВОРОТКА КРОВИ												
49,01 ± 12,33	9,71 ± 1,66	1143,37 ± 152,66	237,49 ± 35,83	781,51 ± 111,66	10,57 ± 175,33	12,64 ± 2,23	12,61 ± 2,61	47,67 ± 8,66	221,61 ± 30,33	26,54 ± 12,16	17,61 ± 2,83	84,38 ± 17,33
ЭРИТРОЦИТЫ												
6,56 ± 2,23	13,16 ± 2,33	293,30 ± 25,98	199,64 ± 22,33	179,45 ± 20,16	111,64 ± 19,83	-	-	-	-	-	-	-
НЭЖК												
-	5,81 ± 1,90	65,81 ± 8,57	20,36 ± 1,83	51,46 ± 6,16	33,53 ± 6,66	-	-	-	-	-	-	-

количество пальмитолеиновой МЖК и миристиновой НЖК. В НЭЖК плазмы крови выявлены те же ЖК, что и в составе эритроцитов, за исключением миристиновой НЖК. В НЭЖК, как и в сыворотке крови, доминирует пальмитиновая НЖК, несколько меньше олеиновой МЖК, еще меньше линолевой и линоленовой ННЖК. Количество пальмитиновой, олеиновой, линолевой и стеариновой ЖК в НЭЖК соотносится как 6 : 5 : 3 : 2 [18].

Обсуждение результатов

Определение ЖК в мембране эритроцитов предпочитают измерению их содержания в плазме крови потому, что эритроциты – это клетки, которые ЖК не синтезируют и не метаболизируют [19]. Кроме того, пребывание эритроцитов в кровотоке в течение 120 дней придает определению большую стабильность, по сравнению с ЖК в ЛП. Из табл.1 следует, что пул индивидуальных НЭЖК в ассоциации с липидпереносящим белком альбумином в крови на два порядка ниже, чем в ЛП. Содержание ω -7 пальмитолеиновой НЖК в липидах ЛП, в эритроцитах и в НЭЖК сыворотки крови является небольшим [20].

Каковы же биохимические реакции, пути метаболизма, которые; а) регулируют синтез *in situ de novo* эндогенных НЖК и инициируют введение одной ДС? Какие гуморальные медиаторы, биохимические реакции регулируют ненасыщенность пула ЖК сыворотки крови в биологической реакции экзотрофии и небольшой пул НЭЖК в реализации биологической функции эндотрофии?

In vivo повышение ненасыщенности ЖК в плазме крови обеспечивают ферментные системы: а) активность пальмитил-КоА-десатуразы и б) стеарил-КоА-десатуразы [21]. Для непрямого оценки активности реакций ненасыщенности ЖК, мы рассчитали отношение индивидуальных ЖК по принципу - продукт реакции/субстрат реакции. Это: 1. отношение пальмитолеиновая НЖК/пальмитиновая МЖК - C16:1/C16:0; 2. отношение пальмитиновая НЖК/ олеиновая МЖК C18:1/C16:0; 3. отношение стеариновая НЖК/пальмитиновая НЖК C18:0/ C16:0 и 4. отношение олеиновая МЖК/стеариновая НЖК - C18:1/C18:0.

Мы в общем пуле ЖК в липидах ЛП плазмы крови и в пуле НЭЖК получили следующие отношения:

1. C16:1/C16:0 - $0,102 \pm 0,027$ (ЛП) и $0,088 \pm 0,036$ (НЭЖК);
2. C18:1/C16:0 - $0,845 \pm 0,103$ (ЛП) и $0,834 \pm 0,188$ (НЭЖК);
3. C18:0/C16:0 - $0,252 \pm 0,037$ (ЛП) и $0,324 \pm 0,057$ (НЭЖК);
4. C18:1/C18:0 = $3,314 \pm 0,601$ (ЛП) и $2,611 \pm 0,769$ (НЭЖК)

Первое отношение отражает активность филогенетически ранней реакции десатурации: превращение пальмитиновой экзогенной НЖК \rightarrow ω -7 C16:1 пальмитолеиновая МЖК. Второе отношение характеризует филогенетически позднее, двухэтапное превращения пальмитиновой ЖК, которое экспрессирует инсулин: эндогенно синтезированная из глюкозы C16:0 пальмитиновая НЖК \rightarrow C18:0 стеариновая НЖК \rightarrow C18:1 ω -9 олеиновая МЖК. Реакция введения ДС состоит из двух реакций: первую реакцию элонгации характеризует третье отношение; вторую реакцию десатурации - четвертое.

Отношение C16:1/C16:0 характеризует увеличение ненасыщенности ЖК на ранних ступенях филогенеза: ω -7 C16:1 пальмитолеиновая МЖК для приматов и человека является афизиологичной: ее не поглощают и не окисляют митохондрии. В процессе оптимизации экзогенных ЖК в гепатоцитах, пальмитолеиновую МЖК окисляют пероксисомы с образо-

ванием калорий тепла, но не АТФ. В то же время, пальмитил-КоА-десатураза увеличивает ненасыщенность пула ЖК липидов. Отношение C16:1/C16:0 у человека низко; в пуле ЖК в ЛП, в мембране эритроцитов и в НЭЖК оно составило 0,01 : 0,04 : 0,07.

Отношение C18:1/C16:0 в липидах плазмы крови, мембранах эритроцитов и в липидах пула НЭЖК составляет 0,68 : 0,61 : 0,78: это результаты активности пальмитил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. При этом ненасыщенность НЭЖК в биологической реакции эндотрофии более высока, по сравнению с менее зависимой от изменений биологической реакции экзотрофии (питания) – ненасыщенностью ЖК в мембране эритроцитов [22]. Отношение C18:1/C18:0 в липидах ЛП крови, в мембране эритроцитов и пуле НЭЖК соотносится как 3,29 : 0,89 : 2,5. Это означает, что основное превращение эндогенной стеариновой НЖК в олеиновую МЖК происходит в гепатоцитах и формирует физиологично оптимальные олеиновые ТГ и одноименные ЛПОНП.

Полагаем, что пул НЭЖК в биологической реакции эндотрофии (вне приема пищи) формируется из ЖК, которые освобождают филогенетически ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника при действии гормонзависимой липазы, реализуя биологическую функцию гомеостаза [23]. Одновременно НЭЖК содержит ЖК из ВЖК, которые поглотили гепатоциты, включили в олеиновые ЛПОНП и секретировали в кровоток. Далее постгепариновая ЛПЛ гидролизует часть ТГ с освобождением НЭЖК из ЛПОНП [24]. Лигандные же пальмитиновые ЛПОНП поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза.

Три отношения, которые позволяют оценить биохимические реакции ненасыщенности ЖК – C18:1/C16:0, C16:1/C16:0 и C18:1/C18:0 составляют в сыворотке крови величины - 0,68: 0,01: 3,29. В мембране эритроцитов это соотношение равно 0,61: 0,04: 0,89. В пуле НЭЖК оно соответствует величинам - 0,78: 0,07: 2,51. Эти данные показывают, что основным этапом превращения пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК является реакция десатурации стеариновой НЖК в олеиновую МЖК при действии стеарил-КоА-десатуразы. Это основной фермент, синтез которого, мы полагаем и является основой биологического действия инсулина.

Отношения C18:0/C16:0 и C18:1/C18:0 позволяют отдельно оценить активность пальмитил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Является ли сопряженной активностью двух ферментов, повышается ли она одновременно и в равной мере? Возможно, что синтез стеариновой НЖК происходит более активно, чем превращение в олеиновую МЖК и в ЛП, в том числе и в НЭЖК; возможно и афизиологичное увеличение содержания стеариновой НЖК *in vivo*.

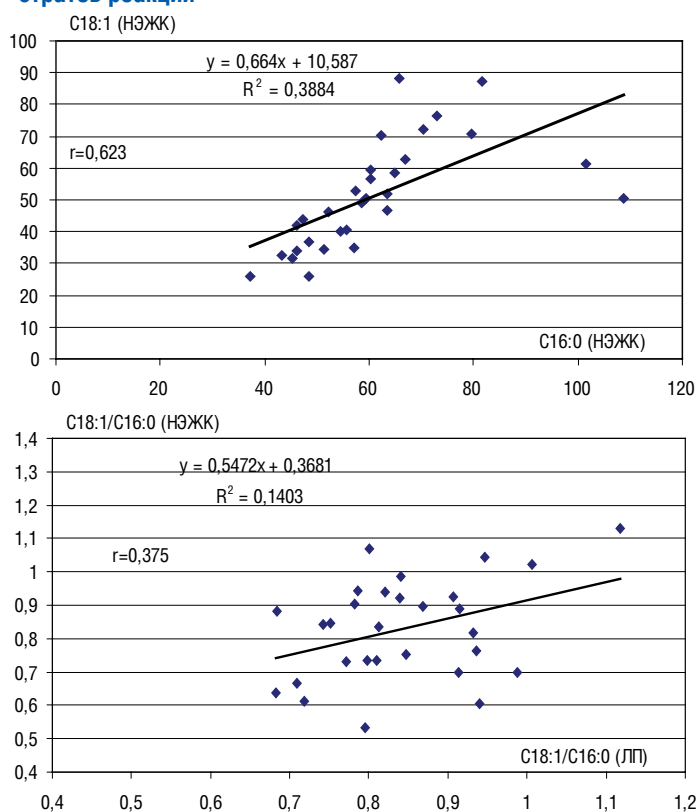
При высоких кинетических параметрах освобождения НЭЖК в кровь и столь же активного поглощения их клетками, повышение концентрации НЭЖК в плазме крови составляет всего-то 0,5–1,5 ммоль/л. Содержание в сыворотке крови альбумина, переносящего НЖК+МЖК составляет 0,5–0,8 ммоль/л. Это количество альбумина физиологично связывает и переносит в межклеточной среде \approx 1 ммоль НЭЖК. Содержание альбумина в сыворотке крови не возрастает. При освобождении в кровоток большого количества НЭЖК, которое не может связать альбумин, ЖК формируют афизиологичный пул свободных ЖК (СЖК). СЖК это не ассоциаты с альбумином, а прямые гомогенные мицеллы [25].

Содержание НЭЖК в сыворотке крови физиологично от-

ражает реализацию *in vivo* биологической функции питания, биологической реакции эндотрофии [26]. Нарушение же параметров содержания в межклеточной среде НЭЖК в форме СЖК - проявление биологической функции адаптации. Длительное и высокое содержание в СЖК является основной причиной афизиологичного пассивного липоидоза клеток тканей, которые физиологично ЖК не запасают.

На рис. 2 представлены поля и коэффициенты корреляции (R²), которые мы получили при количественном определении индивидуальных ЖК. Рис. 2а показывает, что в зависимости от содержания пальмитиновой НЖК в НЭЖК, активности пальмитоил-КоА-элонгазы и старил-КоА-десатуразы содержание ω-9 олеиновой МЖК тоже возрастает; активность реакции является субстратзависимой. На рис. 2б подобные же данные, отношение С18:1/С16:0 приведены в пуле ЛП в отношении пальмитиновой НЖК как субстрата и ω-9 олеиновой МЖК - продукта реакции.

Рис. 2. Корреляционные поля и зависимости отношений между концентрациями ЖК как продуктов реакции и ЖК как субстратов реакций



Регуляция инсулином метаболизма ЖК и поглощения клетками глюкозы

Биологическая роль инсулина на поздних ступенях филогенеза, мы полагаем, сформировалась при становлении новой биологической функции, функции локомоции; это первые в филогенезе движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Инсулин призван обеспечить энергией биологическую функцию локомоции, в первую очередь скелетные миоциты и кардиомиоциты, субстратами для окислены в митохондриях с высокими кинетическими параметрами. Инсулин экспрессировал *in vivo* поздние в филогенезе инсулинзависимые клетки: это поперечнополосатые митоциты, синцитий кардиомиоцитов, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и резидентные макрофаги Купффера [27].

Основное предназначение инсулина - превращение *in vivo* всей синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую, специфичную для животных ω-9 С18:1 МЖК. Эту МЖК митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, нарабатывая *in vivo* максимальное количество биотрансформируемой энергии в форме АТФ. Основным стимулом синтеза и функциональной активности инсулина стало, мы полагаем, сформированное на поздних ступенях филогенеза функциональное несоответствие между увеличением *in vivo* потребности органов, тканей и клеток в энергии и физико-химическими параметрами пальмитиновой НЖК. Перенос ее в ЛП в необходимом количестве, стал практически неисполнимым.

Инсулин при становлении биологической функции локомоции, сформировал высокоэффективный, векторный перенос к инсулинзависимым клеткам НЖК+МЖК в форме ТГ в новом классе ЛП - ЛПОНП. При этом клетки, которые имеют на мембране рецепторы, к инсулину поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного их эндоцитоза. Несмотря на наличие во внутренней мембране митохондрий специфичного транспортера - карнитинпальмитоил ацилтрансферазы, перенос пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий существенно увеличить невозможно [28]. Поздний в филогенезе инсулин не может влиять на превращения *in vivo* глюкозы, рекляция метаболизма которой завернен за миллионы лет до синтеза гуморального, гормонального медиатора. Инсулин регулирует только поглощение клетками глюкозы путем ингибирования освобождения НЭЖК из подкожных адипоцитов.

При измерении на АДС, мы показали, что константа окисления ОЗ экзогенной ω-6 С18:1 олеиновой МЖК на несколько порядков выше параметров окисления пальмитиновой НЖК [12]. Физико-химические расчеты энергии одинарной связи между атомами углерода в разных позициях алифатической цепи, дают основание говорить, что константа скорости окисления митохондриями эндогенной ω-9 С18:1 олеиновой МЖК выше, чем экзогенной ω-6 С18:1 оливкового масла. Мы полагаем, что основное биологическое предназначение инсулина состоит в превращении всей синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в эндогенную олеиновую МЖК. И если филогенетически ранний предшественник инсулина - инсулиноподобный фактор роста экспрессировал синтез пальмитоил-КоА-десатуразы и синтез пальмитолеиновой МЖК, то только инсулин стал экспрессировать синтез пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы [29].

Инсулин экспрессирует и синтез глюкозных транспортеров ГЛЮТ4, активирует поглощение клетками глюкозы; происходит это с целью использования глюкозы как субстрата в синтезе эндогенной олеиновой МЖК. Чем более активно действие инсулина, тем больше ДС имеет пул ЖК в липидах ЛП, в НЭЖК и выше ненасыщенность ЖК и липидов. Мы полагаем: регуляторное действие инсулина определяет такой параметр липидологии как ненасыщенность ЖК; это и есть основное условие, которое обеспечивает максимальную производительность митохондрий и наработку АТФ.

При доминировании в липидах пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП над олеиновыми, формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При этом *in vivo* постоянно имеет место дефицит энергии, потенциально недостаточное образование АТФ по причине дефицита субстрата. Инсулин стал фактором: а) совершенствования

системы ЛП, переноса и поглощения скелетными миоцитами НЖК+МЖК в неполярных ТГ в новых, инсулинозависимых ЛПОНП и б) формирования *in vivo* энергетически наиболее эффективного олеинового варианта метаболизма ЖК.

Если мы расположим индивидуальные пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) в крови, получится следующая последовательность: ППП→ ППО→ ПОП→ ОПП→ ООП→ ООО.

С наиболее высокой скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО) и липаза практически не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП). ЛПЛ обладает позиционной специфичностью и гидролизует в ТГ одну эфирную связь ЖК←глицерин, предпочтительно в позиции sn-1 трехатомного спирта глицерина.

Точка плавления медленно гидролизующихся липазой ТГ, как ППП, составляет +490С; точка плавления оптимального для гидролиза ЛПЛ субстрата как ООО - минус 150С. Различия температуры плавления между каждым членом последовательности ТГ составляет ≈ 100 С. При сдвиге «спектра» ТГ влево: а) возрастает длительность ГЛП после приема пищи; б) повышается ХС-ЛПНП (свободный ХС поверхностного монослоя в ЛПОНП + поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП); в) активно формируется атероматоз интимы артерий. Точка плавления ТГ как стеарил-стеарил-стеарат (ССС) составляет 630С; гидролиз их *in vivo* практически невозможен; проблему представляет и гидролиз ТГ как ППП с температурой плавления +490С [30].

Мы полагаем, что на поздних ступенях филогенеза инсулин преодолел несоответствия между физико-химическими свойствами пальмитиновой ЖК и потребностями организма в энергии. Он, разом решил все физико-химические и энергетические несоответствия. На поздних ступенях филогенеза для:

а) продолжения кинетического совершенствования организма, обеспечения клеток энергией – АТФ [31]; б) формирования биологической функции локомоции; в) преодоления сложностей физико-химического переноса в ЛП большого количества пальмитиновых ТГ. Обоснованно говорить, что эндогенная олеиновая МЖК является функциональной, лабильной формой депонирования глюкозы в зависимых от инсулина клетках для реализации биологической функции локомоции. По мере активации инсулином синтеза олеиновой МЖК, в цитозоле клеток формируется гликопения; она, вместе с увеличением числа ГЛЮТ4 на мембране, является стимулом поглощения клетками глюкозы по градиенту концентрации межклеточная среда→ цитоплазма.

Филогенез и субстраты окисления в митохондриях.

На ступенях филогенеза дважды реализовано стремление гуморальных медиаторов *in vivo* превратить пальмитиновую НЖК в МЖК. Первым филогенетически ранним вариантом является действие инсулиноподобного фактора роста [32], экспрессия синтеза пальмитоил-КоА-элонгазы и синтез С16:1 пальмитолеиновой НЖК. Физико-химически вариант позитивен, однако с позиций энергетике это не совсем так; ω-7 пальмитолеиновую МЖК митохондрии не поглощают и не окисляют. Окисляют ее пероксисомы гепатоцитов с нагрузкой не АТФ, а калорий тепла. Однако физико-химически система продолжает функцию у приматов и человека.

Второй вариант превращения выражено гидрофобной

пальмитиновой НЖК в менее гидрофобную, более реакционную МЖК сформировался при действии филогенетически позднего инсулина. При этом продуктом реакции стала иная – эндогенная ω-9 олеиновая МЖК. В клинических наблюдениях, первично гиполлипидемические и вторично гипогликемические препараты, производные фиброевой кислоты (фибраты) [33], как и действие препаратов группы глитазонов [34], активируют как пальмитоил-КоА элонгазу, так и стеарил-КоА-десатуразу. Нормализуя метаболизм ЖК как фибраты, так и глитазоны вторично активируют поглощение клетками глюкозы; ее клетки используют в синтезе эндогенной олеиновой МЖК. В пище обязательно содержание легкоусвояемых углеводов – субстратов для синтеза эндогенной олеиновой МЖК, а также рыбы как источник ННЖК+ПНЖК. В пище не должно быть пальмитиновой НЖК выше допустимых 15%. По сути, описанная в библии диета святого Петра, оптимальна для пациентов с синдромом ИР.

Синтез стеариновой НЖК сформировался последовательно, раздельно в два этапа, между которыми, вероятно, прошли миллионы лет. Стеариновая еще более гидрофобная НЖК, чем пальмитиновая; точка плавления ее оставляет 730С. Если по какой-то причине *in vivo* нарушено превращение стеариновой НЖК в МЖК, формируется выраженная патология переноса и депонирования ЖК [35]. Мы полагаем, что отношение стеариновая С18:0/ пальмитиновая С16:0 тоже может иметь диагностическое значение при формировании такого осложнения ГЛП, как эруптивный ксантоматоз.

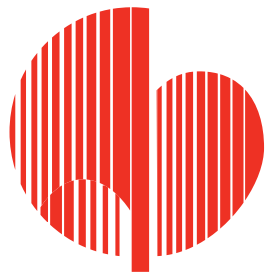
На втором этапе происходит превращение стеариновой НЖК в инсулинозависимых клетках в ω-9 олеиновую МЖК животных. Ее с наиболее высокой эффективностью окисляют митохондрии, нарабатывая максимально возможное количество биотранформируемой энергии в форме АТФ. Именно ω-9 олеиновая МЖК позволила реализовать уникальные кинетические параметры функции движения (локомоции) *in vivo*. Столь же значимым в диагностике является и определение ненасыщенности ЖК при определении числа ДС в ЖК в составе ТГ в плазме крови. Пройдет время и определение концентрации индивидуальных ЖК, а позже и состава ТГ станет диагностическим тестом в клинике при оценке нарушения метаболизма и патогенеза «метаболических пандемий». Придет понимание и того, что синдром ИР, гипергликемия, ГЛП и гиперинсулинемия, это, в первую очередь, нарушение регуляции инсулином метаболизма ЖК и только во вторую – нарушение поглощения клетками глюкозы.

Список литературы

1. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142(11): 521 – 524. / Titov V.N., Lisicyan D.M. *Soderzhanie spirtov holesterina i glicerina v plazme krovi zavisit ot chisla dvoynyh svyazey zhirnyh kislot v pule lipidov lipoproteinov. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2006; 142(11): 521 – 524. (In Russian)
2. Титов В.Н., Коновалова Г.Г., Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Нежданова И.Б., Кухарчук В.В. Кинетика окисления жирных кислот в липидах липопротеинов низкой плот-

- ности на основании регистрации расхода окислителя и прироста продукта реакции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005; 140(7): 45 – 47. / Titov V.N., Konovalova G.G., Lisicyn D.M., Razumovskij S.D., Nezhdanova I.B., Kuharchuk V.V. Kinetika okislenija zhirnyh kislot v lipidah lipoproteinov nizkoj plotnosti na osnovanii registracii rashoda okislitelja i prirosta produkta reakcii. Bjuulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2005; 140(7): 45 – 47. (In Russian)
3. Титов В.Н., Сажина Н.Н., Евтеева Н.М., Ариповский А.В., Тхагалижкова Э.М. Титрование двойных связей в жирных кислотах плазмы крови у пациентов в тесте толерантности к глюкозе. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 1: 12 – 15. / Titov V.N., Sazhina N.N., Evteeva N.M., Aripovskij A.V., Thagalizhokova Je.M. Titrovanie dvoynyh svjazej v zhirnyh kislotah plazmy krovi u pacientov v teste tolerantnosti k gljukoze. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2015; 1: 12 – 15. (In Russian)
 4. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 2014. 222 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemij. Saharnyj diabet. INFRA-M. M. 2014. 222 s. (In Russian)
 5. Odia O.J., Ofori S., Maduka O. Palm oil and the heart: A review. *World. J. Cardiol.* 2015; 7(3): 144 – 149.
 6. Fattore E., Fanelli R. Palm oil and palmitic acid: a review on cardiovascular effects and carcinogenicity. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 2013; 64(5): 648 – 659.
 7. Motoyama M. Structure and phase characterization of triacylglycerols by raman spectroscopy. *Bull. NARO. Inst. Livest. Grassl. Sci.* 2012; 12: 19 – 68.
 8. Yee J.K., Mao C.S., Ross M.G. et al. High oleic/stearic fatty-acid desaturation index in cord plasma from infants of mothers with gestational diabetes. *J. Perinatol.* 2014; 34(5): 357 – 363.
 9. Klavitter J., Bek S., Zakaria M. et al. Fatty acid desaturation index in human plasma: comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014; 406(25): 6399 – 6408.
 10. Liu J., Cinar R., Xiong K. et al. Monounsaturated fatty acids generated via stearoyl CoA desaturase-1 are endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013; 110(47): 18832 – 18837.
 11. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 1: 3 – 8. / Aripovskij A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. Metod podgotovki prob dlja gazohromatograficheskogo opredelenija zhirnyh kislot bez predvaritel'noj jekstraccii lipidov. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2012; 1: 3 – 8. (In Russian)
 12. Лисицын Д.М., Разузовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 138(11): 517 – 519. / Lisicyn D.M., Razumovskij S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kineticheskie parametry okislenija ozonom individual'nyh zhirnyh kislot. Bjuulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2004; 138(11): 517 – 519. (In Russian)
 13. Гагарина А.Б., Евтеева Н.М. Кинетические закономерности расходования ненасыщенных связей в процессе окисления beta-каротина. Химическая физика. 2002; 21(7): 41 – 49. / Gagarina A.B., Evteeva N.M. Kineticheskie zakonovernosti rashodovanija nenasyshhennyh svjazej v processe okislenija beta-karotina. Himicheskaja fizika. 2002; 21(7): 41 – 49. (In Russian)
 14. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. М. Мир. 1994. 268 с. / Derffel' K. Statistika v analiticheskoj himii. M. Mir. 1994. 268 s. (In Russian)
 15. Beare-Rogers J., Dieffenbacher A., Holm J.V. Lexicon of lipid nutrition. *Pure. Appl. Chem.* 2001; 73(4): 685 – 744.
 16. Творогова М.Г., Титов В.Н., Долгов В.В., Лисицын Д.М., Волкова Т.Ю. Содержание двойных связей и липидов сыровотки крови у здоровых людей и пациентов с гиперлипидемией. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; 11: 10 – 12. / Tvorogova M.G., Titov V.N., Dolgov V.V., Lisicyn D.M., Volkova T.Ju. Soderzhanie dvoynyh svjazej i lipidov syvorotki krovi u zdorovyh ljudej i pacientov s giperlipidemiej. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2003; 11: 10 – 12. (In Russian)
 17. Рожкова Т.А., Малышев П.П., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б., Чепетова Т.В., Кухарчук В.В. Оценка комплекса генетически зависимых показателей аполипопротеинов А-I, В, С-III, Е и липопротеина (а) у пациентов с гипертриглицеридемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 2: 40 – 45. / Rozhkova T.A., Malyshev P.P., Titov V.N., Ameljushkina V.A., Jarovaja E.B., Chepetova T.V., Kuharchuk V.V. Ocenka kompleksa geneticheskij zavisimyh pokazatelej apolipoproteinov A-I, B, C-III, E i lipoproteina (a) u pacientov s gipertrigliceridemiej. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013; 2: 40 – 45. (In Russian)
 18. Peter A., Weigert C., Staiger H. et al. Individual stearoyl-coa desaturase 1 expression modulates endoplasmic reticulum stress and inflammation in human myotubes and is associated with skeletal muscle lipid storage and insulin sensitivity in vivo. *Diabetes.* 2009; 58(8): 1757 – 1765.
 19. Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А., Якимович И.Ю., Терешина Д.С., Котловский Ю.В., Титов В.Н. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 3: 42 – 47. / Dygaj A.M., Kotlovskij M.Ju., Kirichenko D.A., Jakimovich I.Ju., Tereshina D.S., Kotlovskij Ju.V., Titov V.N. Zhirnye kisloty membran eritrocitov u zhenshin s ishemicheskoy bolezn'ju serdca pri dejstvii statinov. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2014; 3: 42 – 47. (In Russian)
 20. Dobrzyn P., Sampath H., Dobrzyn A. et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 inhibits fatty acid oxidation and increases glucose utilization in the heart. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294(2): E357 – E364.
 21. Jeyakumar S.M., Lopamudra P., Padmini S. et al. Fatty acid desaturation index correlates with body mass and adiposity indices of obesity in Wistar NIN obese mutant rat strains WNIN/Ob and WNIN/GR-Ob. *Nutr, Metab, (Lond).* 2009; 6: 27 – 35.
 22. Jacobs S., Schiller K., Jansen E. et al. Association between erythrocyte membrane fatty acids and biomarkers of dyslipidemia in the EPIC-Potsdam study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69(5): 642 – 646.
 23. Green C., Olson L.K. Modulation of palmitate-induced

- endoplasmic reticulum stress and apoptosis in pancreatic β -cells by stearyl-CoA desaturase and Elovl6. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300(4): E640 – E649.
24. Yee J.K., Phillips S.A., Allamehzadeh K., Herbst K.L. Subcutaneous adipose tissue fatty acid desaturation in adults with and without rare adipose disorders. *Lipids. Health. Dis.* 2012; 11: 19 - 30.
25. Титов В.Н. Физико-химические, биохимические, функциональные различия пальмитиновой и олеиновой жирных кислот. Патогенез атеросклероза, биологические основы профилактики и инсулин. *Кардиологический вестник.* 2015; 1: 68 – 76. / Titov V.N. Fiziko-himicheskie, biokhimicheskie, funkcional'nye razlichija pal'mitinovoj i oleinovoj zhirnyh kislot. Patogenez ateroskleroza, biologicheskie osnovy profilaktiki i insulin. *Kardiologicheskij vestnik.* 2015; 1: 68 – 76. (In Russian)
26. Chong M., Hodson L., Bickerton A.S. et al. Parallel activation of de novo lipogenesis and stearyl-CoA desaturase activity after 3 d of high-carbohydrate feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(4): 817 - 823.
27. Flowers M.T., Ntambi J.M. Stearyl-CoA desaturase and its relation to high-carbohydrate diets and obesity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1791(2): 85 - 91.
28. Sampath H., Ntambi J.M. The role of stearyl-CoA desaturase in obesity, insulin resistance, and inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1243: 47 - 53.
29. Miyazaki M., Sampath H., Liu X. et al. Stearyl-CoA desaturase-1 deficiency attenuates obesity and insulin resistance in leptin-resistant obese mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380(4): 818 - 822.
30. Lopez S., Bermúdez B., Pacheco Y.M., López-Lluch G., Moreda W., Villar J. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137(9): 1999 – 2005.
31. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. Издательство «Наука». Москва. 1979. 270 с. / Shnol' S.Je. Fiziko-himicheskie faktory biologicheskoy jevoljucii. Izdatel'stvo «Nauka». Moskva. 1979. 270 s. (In Russian)
32. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург. Наука. 2008. 468 с. / Anisimov V.N. Molekulyarnye i fiziologichnye mekhanizmy starenija. Ssnkt-Peterburg. Nauka. 2008. 468 p. (In Russian)
33. Toyama T., Kudo N., Hibino Y. et al. Effects of pioglitazone on stearyl-CoA desaturase in obese Zucker fa/fa rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2007; 104(2): 137 - 145.
34. Ochai M., Matsuo T. Pioglitazone-induced increase in the stearyl-CoA desaturation index and fat accumulation in rat muscles are not related to lipoprotein lipase activity. *J. Oleo. Sci.* 2013; 62(9): 745 - 754.
35. Da Silva E., Bresson S., Rousseau D. Characterization of the three major polymorphic forms and liquid state of tristearin by Raman spectroscopy. *Chem. Phys. Lipids.* 2009; 157(2): 113 - 119.



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



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНОГО РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОБУСЛАВЛИВАЕТ НОВЫЕ ЗАДАЧИ ИХ ИЗУЧЕНИЯ

Максименко А.В.

Институт экспериментальной кардиологии,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации

EFFICACY OF MEDICATIVE ADMINISTRATION REGIMEN OF ANTIOXIDANT ENZYME DERIVATIVES GROUNDS NEW TASKS FOR THEIR BIOMEDICAL INVESTIGATION

Maksimenko A.V.

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить сравнительное изменение уровня летальности крыс с эндотоксическим шоком (в экспериментальной и контрольной группах) при разных способах введения биферментного конъюгата супероксиддисмутаза-хондроитинсульфат-каталаза (СОД-ХС-КАТ).

Материалы и методы: изучение выполнено на модели эндотоксического шока у крыс, индуцированного внутривенным болюсом им липополисахарида *Salmonella enterica serotype Typhimurium* (ЛПС).

Результаты: продемонстрировано достоверное снижение показателя летальности животных в экспериментальной группе при превентивном внутривенном введении СОД-ХС-КАТ (введение конъюгата осуществляли за десять минут до введения ЛПС). Более того, эффективным оказалось и применение конъюгата СОД-ХС-КАТ в лечебном режиме, когда он вводился через двадцать минут после болюса ЛПС. Достоверное снижение показателя летальности наглядно демонстрировало повышение жизнеспособности организма животных благодаря действию конъюгата СОД-ХС-КАТ, введенного не только по превентивной, но и лечебной схеме использования. Показатели суточной выживаемости крыс при пероральном приеме конъюгата СОД-ХС-КАТ (17,5 мг/кг/сутки в течение трех недель) не обнаружили достоверных отличий. Вероятно, этому могла способствовать протеолитическая деградация СОД-ХС-КАТ. Вместе с тем, отмечалось, что у крыс контрольной группы летальный исход наступал раньше, чем в экспериментальной группе (на момент 2, 4, 5 часов). В начальный пятичасовой период показатель летальности в контроле был достоверно в 1,192 ($p < 0,001$) раза выше, чем в экспериментальной группе. Быстрота проявления терапевтического эффекта конъюгата СОД-ХС-КАТ указывает на целесообразность подбора условий его перорального применения.

Заключение: полученные результаты, вместе с данными литературы, обосновывают актуальность изучения механизма

SUMMARY

Aim: degree of rat survival with endotoxin shock was studied.

Subjects and methods: we used the endotoxin shock model in rats after intravenous bolus of lipopolysaccharide (LPS, from *Salmonella enterica serotype Typhimurium*).

Results: significant decrease of lethal degree in experimental group of rats (as compared with control group) has been demonstrated after preventive or medicative intravenous administration of superoxide dismutase – chondroitin sulfate – catalase bionzyme conjugate (SOD-CHS-CAT, administration of SOD-CHS-CAT conjugate at 10 min before LPS bolus or LPS bolus at 20 min before SOD-CHS-CAT administration, respectively). These data have been confirmed significantly the increase of animal vitality due to action of SOD-CHS-CAT conjugate. 24 hour survival of rats has been not shown significant distinction after peroral application of SOD-CHS-CAT (17.5 mg/kg/day for three weeks). Probably this effect was achieved due to proteolytic degradation of bionzyme conjugate. Meanwhile the lethal event in control group was happened earlier than in experimental group (for 2, 4, 5 hours). For initial 5 hour period the lethal degree in control group was 1.192 ($p < 0.001$) higher then in experimental group. Fasting of SOD-CHS-CAT has been specified on expediency of condition selection for its personal use.

Conclusion: obtained results with literature data together have been grounded the research topicality of action mechanism of antioxidant enzymes (NO-dependent and/or NO-independent manner) and investigation of pathogenesis of vascular injury with determination of place and time for its evolution of oxidative stress.

Key words: vascular injury, endotoxin shock, oxidative stress, antioxidant enzymes, superoxide dismutase – chondroitin sulfate – catalase conjugate, lethal degree, antioxidant therapy.

действия антиоксидантных ферментов (как NO-зависимым, так и NO-независимым путем) и исследования патогенеза сосудистых поражений с определением места и времени в их развитии окислительного стресса.

Ключевые слова: сосудистое поражение, эндотоксический шок, окислительный стресс, антиоксидантные ферменты, конъюгат супероксиддисмутаза-хондроитинсульфат-каталаза, летальность, антиоксидантная терапия.

Сведения об авторах

Ответственный за связь с редакцией:
Максименко Александр Васильевич

профессор, доктор биологических наук, отдел биоинженерных технологий и поддержки научных исследований ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава России, E-mail: alexmak@cardio.ru, тел. (495)-414-60-25, 121552, г.Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А

Введение

Результаты биомедицинских исследований демонстрируют достоверную эффективность антиоксидантной защиты организма от поражающего действия окислительного стресса [1-3]. Развитие антиоксидантной терапии обосновывает дальнейшее углубление и расширение исследований антиоксидантов для формирования надежной платформы, продуктивно объединяющей усилия исследователей и клиницистов для разработки эффективных и доказательных подходов лечения антиоксидантами [4-7]. Продвижение по этому исследовательскому направлению целесообразно осуществлять последовательным изучением выбранного антиоксидантного производного или группы таких производных. В предлагаемом вниманию сообщении рассматриваются новые аспекты исследования ферментных антиоксидантов – полученного нами ранее биферментного конъюгата супероксиддисмутаза-хондроитинсульфат-каталаза (СОД-ХС-КАТ) [3, 8, 9].

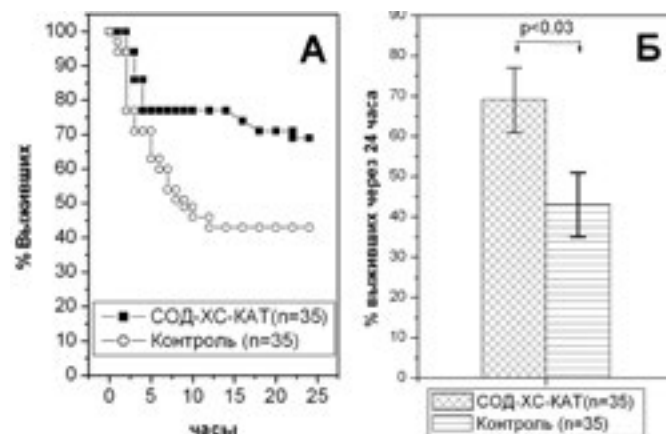
Блокирование окислительного стресса при превентивном введении СОД-ХС-КАТ

Для оценки эффективности действия биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ была выбрана модель эндотоксического шока у крыс, индуцированного внутривенным болюсом им липополисахарида (ЛПС из *Salmonella enterica serotype Typhimurium*, 15 мг/кг). В последующем проводили регистрацию уровней гемодинамических показателей (артериального давления /АД/ и частоты сердечных сокращений /ЧСС/) и летальности животных в течение определенного интервала времени наблюдения. Эксперименты были выполнены в сотрудничестве с лабораториями экспериментальной патологии сердца, физико-химических методов исследования и стволовых клеток ИЭК.

Избыточное и быстрое образование активных форм кислорода (АФК) при развитии окислительного стресса приводит к массовому неселективному поражению биомолекул, способствующее прогрессированию патологических нарушений. Предотвращение и снижение такого поражающего действия АФК подразумевает превентивное использование антиоксидантов, когда их введение в организм происходит до начала развития поражения [2, 3, 10]. Превентивное введение

СОД-ХС-КАТ (за 10 минут до болюса ЛПС) продемонстрировало, что показатели суточной летальности крыс составили в группе контроля (введение физиологического раствора) 43+8%, а в опытной группе 69+8%, $p < 0,03$ (рис. 1). Соответствующая уровню выживаемости животных величина площади под кривой Каплана-Мейера была в контрольной группе 1,384, в группе эксперимента 1,971, что в 1,4 раза больше. Такой эффект (рис. 1) достоверно показывает повышение жизнеспособности организма крыс с эндотоксическим шоком благодаря действию превентивно введенного конъюгата СОД-ХС-КАТ.

Рис. 1. Демонстрация уровня суточной летальности крыс с эндотоксическим шоком (А: кривые Каплана-Мейера по группам животных, Б: диаграммное представление площадей под этими кривыми) при превентивном внутривенном введении биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ. Здесь и далее на рисунках n – количество животных в группах сравнения



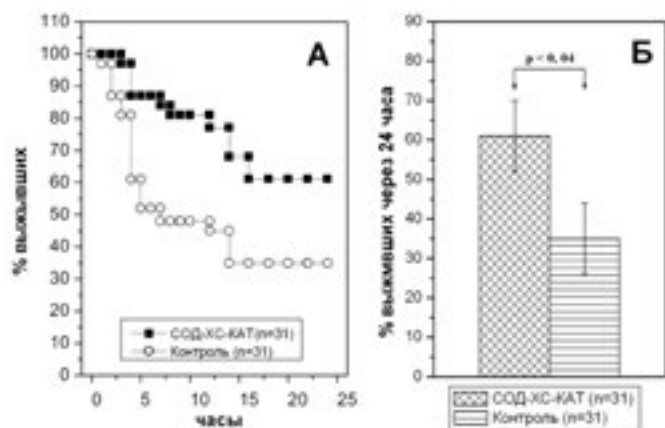
Лечебное введение СОД-ХС-КАТ эффективно против действия окислительного стресса

Заметим, что развитие эндотоксического поражения проходит через две последовательные фазы [10]. Первую из них, связанную с реакциями центральной нервной системы, развивающуюся в начальные 20 минут после введения ЛПС, называют нейробиологической. Она блокируется введением 2% раствора лидокаина в переднюю область преоптического ядра гипоталамуса [11]. Вторая фаза (развивающаяся через

20-90 минут после введения ЛПС) называется цитокиновой и зависит от активности цитокинов (брадикинина, TNF- α , интерлейкинов IL-1 α и IL-1 β , хемокинов IL-6, IL-8, IL-18) и возрастающей в крови концентрации оксида азота. Отсутствие различия показателей АД и ЧСС опытной и контрольной групп животных в течение нейрологической фазы поражения обосновывает актуальность исследования лечебного действия производного СОД-ХС-КАТ. Такой подход предполагает внутривенное введение конъюгата СОД-ХС-КАТ через 20 минут после введения ЛПС (а не наоборот), минуя нейрологическую фазу развития поражения.

Применение лечебного режима введения СОД-ХС-КАТ продемонстрировало, что выживаемость крыс в контрольной группе составила 35+9 % , а в экспериментальной группе 61+9 % , $p < 0,04$ (рис. 2). Площадь под кривой Каплана-Мейера в группе контроля была 1,129, в опытной группе 1,643, что в 1,46 раза больше. Достигнутый эффект достоверно подтверждал повышение жизнеспособности организма животных благодаря действию конъюгата СОД-ХС-КАТ, введенного по лечебной схеме использования при эндотоксическом поражении (рис. 2).

Рис. 2. Показатели уровня суточной летальности крыс с эндотоксическим шоком (А: по кривым Каплана-Мейера и Б: по диаграммному представлению величин площадей под ними) при лечебном внутривенном введении биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ



Эффекты превентивного и лечебного введения СОД-ХС-КАТ на модели эндотоксического шока у крыс

Сходство результатов изменения АД и ЧСС крыс при превентивном и лечебном введении СОД-ХС-КАТ показывало, что увеличение ЧСС составляет компенсаторную реакцию организма на падение АД при развитии эндотоксического шока. Восстановление АД быстрее происходит в экспериментальной группе, чем в контроле, а изменения ЧСС, в основном, статистически между группами не различались [10]. Цитокиновая фаза поражения выступала целевым звеном терапевтической коррекции состояния организма сосудистыми антиоксидантами (как конъюгат СОД-ХС-КАТ). Эффективность его действия при превентивном и лечебном режиме применения указывала на потенциальную широту назначений и использования биферментного конъюгата. Благодаря его действию достоверно

повышалась жизнеспособность организма. Отмеченное прямое антиоксидантное действие СОД-ХС-КАТ (особенно в начальный период развития поражения) [12], а также наличие отдаленных терапевтических воздействий [7, 13] делало актуальным выявление и выяснение механизма их осуществления на последующих этапах исследования эффектов конъюгата СОД-ХС-КАТ. Проведение такого изучения обосновывается и данными, полученными в настоящей работе при изменении способа введения биферментного производного на модели эндотоксического шока у крыс.

Влияние перорального приема СОД-ХС-КАТ на развитие эндотоксического шока

Увеличению доступности и распространения лекарственных средств способствует пероральная форма их применения. В течение трех недель крысы регулярно перорально получали с творогом конъюгат СОД-ХС-КАТ (17,5 мг препарата/кг/сутки, экспериментальная группа) или не имели его в своем рационе (контрольная группа животных). Динамика набора веса у крыс в опытной и контрольной группах не различалась. После внутривенного болюса ЛПС (15 мг/кг) вели регистрацию АД и ЧСС, как и следили за уровнем суточной летальности животных.

Экспериментально было показано, что суточная выживаемость животных оказалась статистически неразличима между группами, составляя в контрольной 63+10 % и в экспериментальной группе 73+10 % (рис. 3). Следует заметить, что у крыс контрольной группы летальный исход наступал раньше, чем в опытной группе. Об этом достоверно свидетельствовали различия на ранних стадиях/сроках экспериментального наблюдения: на момент 2, 4 и 5 часов ($p < 0,05$). В начальный пятичасовой период эксперимента площади под кривыми Каплана-Мейера достоверно различались: в группе контроля $0,671 \pm 0,003$, в группе эксперимента $0,800 \pm 0,001$, что в 1,192 раза больше ($p < 0,001$, рис. 4). Отмеченные данные подчеркивали достоверное сохранение жизнеспособности организма крыс в этом временном интервале развития эндотоксического поражения и защитного действия производного СОД-ХС-КАТ. Быстрота проявления терапевтического эффекта биферментного конъюгата указывала на актуальность варьирования его доз для повышения эффективности перорального применения и целесообразность использования средств сопутствующей терапии в рамках комплексного лечения патологии.

Рис. 3. Уровень летальности крыс в течение 24 часов наблюдения по кривым Каплана-Мейера (А) и % выживших животных к концу этого периода (Б) после внутривенного введения ЛПС (15 мг/кг) животным, перорально получавшим (экспериментальная группа) и не получавшим (контрольная группа) биферментный конъюгат СОД-ХС-КАТ

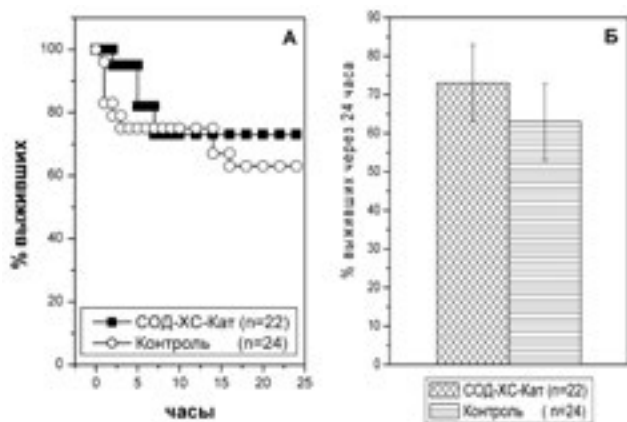
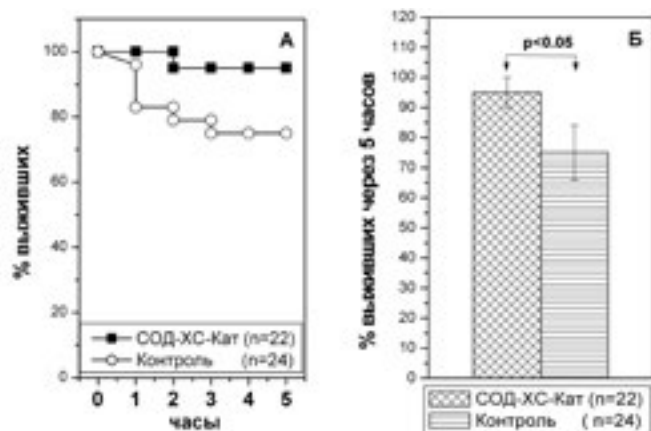


Рис. 4. Показатели уровня летальности крыс в течение первых пяти часов наблюдения после внутривенного введения ЛПС (15 мг/кг) животным, перорально получавшим (экспериментальная группа) и не получавшим (контрольная группа) биферментный конъюгат СОД-ХС-КАТ. А – данные по кривым Каплана-Мейера и Б – по диаграммному представлению величин площадей под ними



Отсутствие достоверных различий показателей суточной летальности крыс в опытной и контрольной группах (рис. 3) может быть связано с недостаточным поступлением конъюгата СОД-ХС-КАТ в организм и его истощением/деструкцией в нем при пероральном способе введения. Сравнительное исследование устойчивости к трипсинолизу нативных СОД, КАТ и конъюгата СОД-ХС-КАТ обнаружило заметное снижение ферментативной активности указанных производных уже в течение их трехчасовой инкубации с протеолитиком. Электрофоретическое разделение инкубационных проб наглядно подтвердило деструкцию производных биокатализаторов трипсином (увеличение полосы фракций малой молекулярной массы в сравнении с позициями исходных проб). Полученные данные демонстрируют, что пероральное применение конъюгата СОД-ХС-КАТ, действительно, может сопровождаться его протеолитической деструкцией.

Заклучение

Результаты проведенного исследования, подтверждающие достоверный эффект экспериментальной терапии конъюгатом СОД-ХС-КАТ в профилактическом и лечебном режиме введения, обосновывают актуальность изучения механизмов его действия. Собранные сведения указывают на действенность прямого антиоксидантного эффекта конъюгата СОД-ХС-КАТ [1, 12] и по данным литературы [7, 13] обнаруживают возможность повышения уровня эндогенных антиоксидантных биокатализаторов при введении лечебных антиоксидантов. Более того, сообщалось о снижении размера инфаркта миокарда у крыс благодаря NO-независимому пути стимуляции гуанилилциклазы [14]. Была зарегистрирована генерация АФК на поздних стадиях развития ангиотензин II – индуцированной гипертензии [15], отмечалась механосенсорная регуляция активности ангиотензин-превращающего фермента в ответ на воздействие на сосудистый эндотелий напряжения сдвига кровотока [16, 17]. Эти данные демонстрировали NO-независимые пути проявления вазодилатации/констрикции. Многообразие направлений защитных эффектов антиоксидантов, помимо предохранения NO от превращения в пероксинитрит при взаимодействии с супероксид-радикалом, выделяет перспективу изучения механизма их действия с участием разных вазоактивных агентов, не только NO, как и определение путей NO-независимого и NO-зависимого проявления терапевтического эффекта биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ. Достигнутый уровень исследований обуславливает важность изучения патогенеза сосудистых поражений и роли в нем окислительного стресса.

Кроме того, отмечаемая сейчас тенденция к переходу на меньшие рынки сбыта с получением менее масштабированных серий продуктов биофармацевтического производства [18] может ускорить практическую наработку и реальный выпуск лекарственных форм антиоксидантных ферментов.

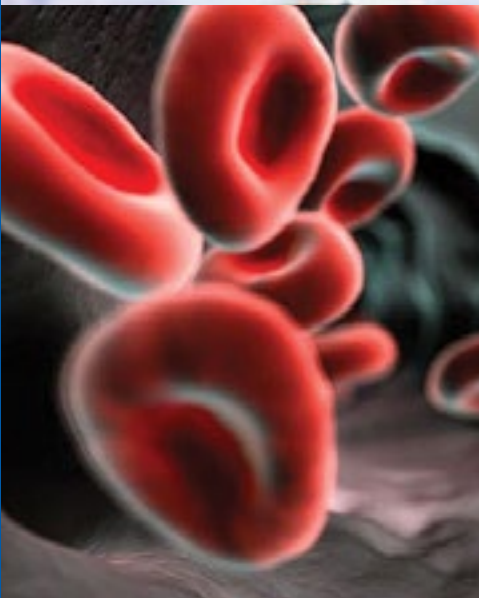
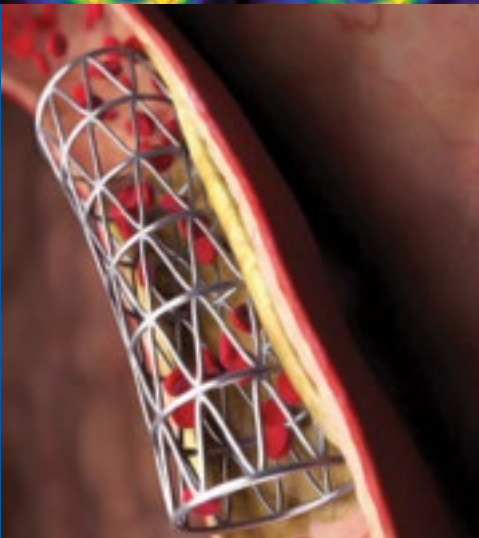
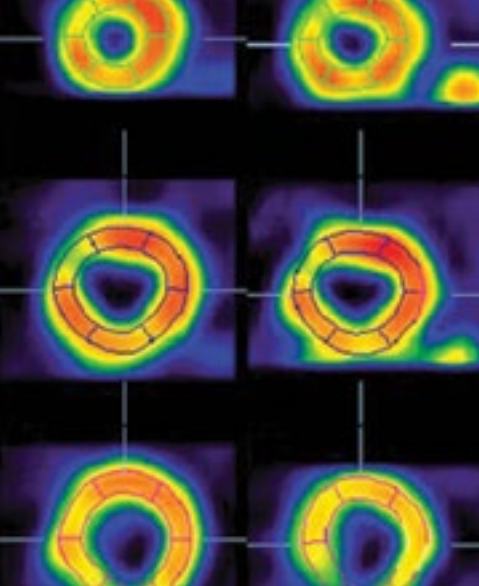
Полученные нами результаты показывают эффективность потенциально широкого применения конъюгата СОД-ХС-КАТ (профилактически и лечебно), обосновывают важность выяснения механизма его действия (возможно, NO-независимым путем) и подчеркивают возрастающую актуальность исследования патогенеза сердечно-сосудистых нарушений с определением места и времени в их развитии окислительного стресса.

Представленное изучение выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант 15-04-03584) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список литературы

1. Maksimenko A.V., Vavaev A.V. Antioxidant enzymes as potential targets in cardioprotection and treatment of cardiovascular diseases. *Enzyme antioxidants: the next stage of pharmacological counterwork to the oxidative stress. Heart Int.* 2012. Vol. 7. P. 14-19.
2. Максименко А.В. Внеклеточное окислительное поражение сосудистой стенки и её ферментная антиоксидантная защита. *Хим.-фарм. журн.* 2007. Т. 41. № 5. С. 3-12 / Maksimenko A.V. Vnekletochnoe oksidativnoe porazhenie sosudistoj stenki i ejo fermentnaja antioksidantnaja zashhita.

- Him.-farm. zhurn. 2007. T. 41. № 5. S. 3-12.
3. Maksimenko, A.V. Experimental antioxidant biotherapy for protection of the vascular wall by modified forms of superoxide dismutase and catalase. *Curr. Pharm. Design.* 2005. Vol. 11. No. 16. P. 2007-2016.
 4. Munzel T., Gori T., Keaney J.F. Jr. et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. No. 38. P. 2555-2564.
 5. Brito R., Castillo G., Gonzalez J. et al. Oxidative stress in hypertension: mechanism and therapeutic opportunities. *Endocrinol. Diabetes.* 2015. Vol. 123. No. 6. P. 325-335.
 6. Ekelof S., Jensen S.E., Rosenberg J., Gogenur I. Reduced oxidative stress in STEMI patients treated by primary percutaneous coronary intervention and with antioxidant therapy: a systematic review. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014. Vol. 28. No. 12. P. 173-181.
 7. Carillon J., Rouanet J.M., Cristol J.P., Brion R. Superoxide dismutase administration, a potential therapy against oxidative stress related diseases: several routes of supplementation and proposal of an original mechanism of action. *Pharm. Res.* 2013. Vol. 30. No. 11. P. 2718-2728.
 8. Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Ковалентная модификация субъединиц супероксиддисмутазы хондроитинсульфатом. *Биохимия.* 1997. Т.62. №10. С. 1359-1363 / Maksimenko A.V., Tishhenko E.G. Kovalentnaja modifikacija sub#edinic superoksiddismutazy hondroitinsul'fatom. *Biohimija.* 1997. Т.62. №10. С.1359-1363.
 9. Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Модификация каталазы хондроитинсульфатом. *Биохимия.* 1997. Т. 62. № 10, 1364-1368 / Maksimenko A.V., Tishhenko E.G. Modifikacija katalazy hondroitinsul'fatom. *Biohimija.* 1997. Т. 62. № 10, 1364-1368.
 10. Максименко А.В., Ваваева А.В., Абрамов А.А. и др. Лечебное и превентивное действие биферментного препарата супероксиддисмутазы-хондроитинсульфат-каталаза при эндотоксическом шоке. *Технол. живых систем.* 2014. Т. 11. № 2. С. 35-44 / Maksimenko A.V., Vavaeva A.V., Abramov A.A. i dr. Lechebnoe i preventivnoe dejstvie bifermentnogo preparata superoksiddismutaza-hondroitinsul'fat-katalaza pri jendotoksicheskom shoke. *Tehmol. zhivyh sistem.* 2014. Т. 11. № 2. С. 35-44.
 11. Yilmaz M.S., Millington W.R., Feleder C. The preoptic anterior hypothalamic area mediates initiation of the hypotensive response induced by LPS in male rats. *Shock.* 2008. Vol. 29. No. 2. P. 232-237.
 12. Максименко А.В., Ваваев А.В., Бурячковская Л.И. и др. Биофармакология ферментных конъюгатов: вазопротекторная активность супрамолекулярного производного супероксиддисмутазы-хондроитинсульфат-каталаза. *Acta Naturae.* 2010. Т. 3. № 4. С. 90-103 / Maksimenko A.V., Vavaev A.V., Burjachkovskaja L.I. i dr. Biofarmakologija fermentnyh kon#jugatov: vazoprotekornaja aktivnost' supramolekuljarnogo proizvodnogo superoksiddismutaza-hondroitinsul'fat-katalaza. *Acta Naturae.* 2010. Т. 3. № 4. С. 90-103.
 13. Working group on the summit on combination therapy for cardiovascular diseases. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. No. 6. P. 353-364.
 14. Bice J.S., Keim Y., Stasch J.-P., Baxter G.F. NO-independent stimulation or activation of soluble guanylyl cyclase during early reperfusion limits infarct size. *Cardiovasc. Res.* 2014. Vol. 101. P. 220-228.
 15. Kimura S., Zhang G.-X., Abel Y. Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: oxidative stress of angiotensin-II – induced hypertension: mitogen activated protein kinase and blood pressure regulation. *J. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 96. P. 406-410.
 16. Baraune V.G., Campos L.C.G., Miyakawa A.A., Krieger J.E. ACE as a mechanosensor to shear stress influences the control of its own regulation via phosphorylation of cytoplasmic Ser1270. *PLoS One.* 2011. Vol. 6. No. 8. e22803.
 17. Fleming I., Kohlstedt K., Busse R. New fACEs to the rennin-angiotensin system. *Physiology (Bethesda).* 2005. Vol. 20. P. 91-95.
 18. Scott C. Speeding development and lowering costs while enhancing quality: a BPI theater roundtable at the 2015 BIO Convention. *Bioprocess Int.* 2015. Vol. 13. Suppl. 4., P. 23-25, 53. www.bioprocessintl.com/category/2015/august-2015-supplement.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

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

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

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

ГОМОЗИГОТНАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Близнюк С. А., Ежов М. В., Кухарчук В. В., Комар О. А.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN YOUNG WOMEN: CLINICAL MANIFESTATIONS AND CURRENT TREATMENT OPTIONS

Bliznyuk S. A., Ezhov M. V., Kukharchuk V.V., Komar O. A

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Institution
«Russian Cardiology Research and Production Complex» of Ministry of Healthcare of Russian Federation

АННОТАЦИЯ

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия - редкое наследственное заболевание, при котором отмечается выраженное повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (более 13 ммоль/л), ксантоматоз, преждевременное развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Представлен клинический случай молодой женщины с данной патологией, обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению.

Ключевые слова: гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, атеросклероз, ксантоматоз.

ABSTRACT

Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare and hereditary disorder induced by a marked increase in low-density lipoprotein cholesterol (more than 13 mmol/l) with xanthomatosis and premature development and rapid progression of atherosclerotic lesions of arteries. The article presents a young woman with homozygous familial hypercholesterolemia and current approaches to diagnosis and treatment.

Key words: homozygous familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, atherosclerosis, xanthomatosis.

Сведения об авторах

**Ежов
Марат Владиславович**

д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 8495-414-60-67;
эл. почта: marat_ezhov@mail.ru,

**Кухарчук
Валерий Владимирович**

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., руководитель отдела атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 8495-414-60-57,
эл. почта: v_kukharch@mail.ru

**Комар
Оксана Александровна**

к.м.н., зав. 6 кардиологическим отделением отдела атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 8495-414-68-98,
эл. почта: komar.oxana@yandex.ru

**Ответственный за связь
с редакцией:
Близнюк
Светлана Александровна**

врач-ординатор отдела атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 8(906)794-72-74; эл. почта: sabliznyuk@mail.ru,
121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

Введение

Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (гоСГХС) встречается с частотой 1 случай на 1 миллион населения. Отличительным признаком заболевания является крайне высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), в результате чего развивается тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов, в первую очередь, коронарных артерий, и больные погибают от инфаркта миокарда в детском и молодом возрасте [1]. Основная задача врачей заключается в раннем выявлении гиперхолестеринемии и предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений.

В большинстве случаев заболевание носит аутосомно-доминантный характер и имеются 2 мутантные аллели в одном из 3 генов или сочетание мутантной аллели двух из 3 генов. Около 70% больных гоСГХС имеют два мутантных аллеля гена LDLR - рецептора к липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Примерно в 5% случаев выявлены мутации гена APOB, кодирующего синтез апобелка В100 (апоВ100), служащего переносчиком ХС ЛНП. При этом нарушается связывание ЛНП нормальными рецепторами к ЛНП; около 1% случаев – гена PCSK9, кодирующего синтез фермента пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9, отвечающего за функциональную активность рецепторов ЛНП. Гораздо реже выявляются мутантные аллели гена белка-адаптера рецепторов ЛНП LDRAP1, приводящие к развитию аутосомно-рецессивной гоСГХС [2].

Больные гоСГХС чаще имеют различные мутации в каждой аллеле гена или мутации одной аллели двух различных генов, при этом встречаются и носители двух мутантных аллелей одного гена. Однако тяжесть заболевания определяется активностью ЛНП-рецепторов, и больные с отсутствием рецепторов к ЛНП имеют наихудший прогноз и не доживают до 20 лет, в то время как у больных с дефектными рецепторами к ЛНП прогноз лучше, но почти у всех к 30 годам развивается ИБС. Для больных гоСГХС характерно атеросклеротическое поражение всех сосудистых бассейнов, но, в первую очередь, коронарных артерий, а также воспаление и фиброз корня аорты и створок аортального клапана с развитием дегенеративного стеноза [1, 3]. Избыточное количество циркулирующего в крови ХС ЛНП накапливается в органах и тканях организма, проявляясь кожными и сухожильными ксантомами, а также липидной дугой роговицы. Ксантомы (от греческих слов *xanthos* – желтый и *ома* – опухоль) представляют собой папулы или узелки, состоящие из макрофагов, наполненных липидами. Появление ксантом в детском возрасте служит одним из диагностических критериев гоСГХС [4]. У больных гоСГХС также нередко отмечается снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и повышение уровня липопротеида(а) [Лп(а)] [5].

Клинический пример

Мы представляем больную С., 30 лет, направленную в РКНПК из поликлиники по месту жительства. Родилась в Донецкой области единственным ребенком в семье. Отец трагически погиб в 40 лет, мать практически здорова, но не обследовалась ранее, бабушка по материнской линии в 65 лет перенесла инфаркт миокарда. С первого года жизни у больной были обнаружены ксантомы в ягодичной области, с 3 лет

появились ксантомы ахилловых сухожилий, в области коленных и локтевых суставов, кистей рук. В 4 года в поликлинике по месту жительства выявлено значительное повышение концентрации общего холестерина (ОХС) крови до 19 ммоль/л. Лечение гиполипидемическими препаратами не проводилось, однако мать ограничивала количество животных жиров в пищевом рационе. За счет роста ксантом возникли ограничение подвижности и болезненность при движении пальцев кистей и стоп, коленных и локтевых суставов, неоднократно проводилось хирургическое иссечение ксантом в области локтевых суставов и ахилловых сухожилий. В течение последних 5 лет нерегулярно принимала симвастатин и аторвастатин в обычных дозировках. С 20 лет появились боли за грудиной при обычных физических нагрузках. В течение 2014г. отметила учащение и увеличение продолжительности приступов стенокардии со снижением переносимости физических нагрузок, возникла потребность в применении нитроглицерина. После затяжного ангинозного приступа 7.10.2014г. была госпитализирована в одну из московских больниц, где был диагностирован инфаркт миокарда передне-боковой локализации без подъема сегмента ST. При коронарографии было выявлено диффузное поражение всех магистральных артерий и ветвей второго порядка со стенозами по диаметру артерий до 60-90% и окклюзия правой коронарной артерии, индекс Syntax 56. В стационаре начата терапия тикагрелором 180 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, розувастатином 20 мг, бисопрололом 2,5 мг, после выписки сохранялись приступы стенокардии при умеренных физических нагрузках.

Поступила в РКНПК 19.11.2014 г. в удовлетворительном состоянии, при осмотре нормального телосложения, рост 153 см, вес 54 кг. Обращают на себя внимание сухожильные ксантомы разгибателей кисти и плоские ксантомы межпальцевых промежутков (рисунок 1), туберозные ксантомы в области локтевых (рисунок 2) и коленных суставов, ксантомы обоих ахилловых сухожилий (рисунок 3), ксантелазма периорбитальной области слева (рисунок 4), липидная дуга роговицы (рисунок 5). Над областью сердца и крупными сосудами шумы не выслушиваются, ЧСС 56 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., нарушений ритма сердца и признаков недостаточности кровообращения нет, пульсация на поверхностных артериях стоп сохранена. В биохимическом анализе крови, на фоне розувастатина 20 мг концентрация ОХС - 17,95 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) - 1,28 ммоль/л, ХС ЛВП - 0,70 ммоль/л, ХС ЛНП - 16,58 ммоль/л, Лп (а) - 190 мг/дл (таблица). При регистрации электрокардиограммы в покое и в течение суток ишемических изменений, нарушений ритма сердца не зарегистрировано. По данным эхокардиографии аорта уплотнена, камеры сердца не расширены, нарушений локальной и глобальной сократимости нет, кальциноз створок аортального клапана с явлениями недостаточности 2-3 степени. При дуплексном сканировании выявлены атеросклеротические бляшки со стенозированием правой подключичной артерии до 60%, общих и внутренних сонных артерий, правой позвоночной артерии до 50%. По завершении обследования был назначен аторвастатин 80 мг в сутки, затем присоединен эзетимиб 10 мг (таблица). На максимальной гиполипидемической терапии отмечено снижение ХС ЛНП до 11 ммоль/л, уровни печеночных трансаминаз и креатинкиназы сохранялись в пределах нормальных значений. Учитывая стабилизацию стенокардии на уровне 2 функционального класса, от проведения операции коронарного шунтирования было решено воздержаться. Для

обследования были приглашены мать 58 лет и дочь 10 лет. При осмотре каких-либо особенностей не выявлено. У матери концентрация ОХС крови – 10,4 ммоль/л, ХС ЛНП – 8,3 ммоль/л, Лп(а) – 21 мг/дл, у дочери ОХС – 8,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,0 ммоль/л, Лп(а) – 76 мг/дл.

Рисунок 1. Сухожильные ксантомы разгибателей кисти и плоские ксантомы межпальцевых промежутков.



Рисунок 2. Туберозные ксантомы на разгибательной поверхности локтя. Послеоперационные рубцы как следствие неоднократного хирургического иссечения ксантом.



Рисунок 3. Ксантомы обоих ахилловых сухожилий.



Рисунок 4. Ксантелазма периорбитальной области слева.



Рисунок 5. Липидная дуга роговицы.



Таким образом, на основании наличия крайне высокой концентрации ХС ЛНП, ксантом, липидной дуги роговицы у женщины 30 лет, гиперлипидемии у матери и дочери, позволили нам сделать заключение, что в данном случае имеет место гоСГХС с развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и инфаркта миокарда в молодом возрасте.

Обсуждение

Нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. В 1913 году российские ученые Н.Н. Аничков и С.С. Халатов в экспериментах на кроликах доказали, что избыточное поступление холестерина в организм способствует образованию атеросклеротических бляшек в аорте [6]. В 1938 г. семейная гиперхолестеринемия была впервые описана норвежским ученым Карлом Мюллером [7]. В 1985 г. Нобелевская премия в области медицины и физиологии была вручена американским ученым Майклу Брауну и Джозефу Гольдштейну за открытие рецептора ЛНП и исследование семейной гиперхолестеринемии [8].

Таблица 1. Динамика липидов крови больной С. на фоне гиполипидемической терапии

Терапия	Розувастатин 20 мг	Аторвастатин 80 мг	Аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг
Дата исследования	20.11.14	15.12.14	21.01.14
ОХС, ммоль/л	17,95	13,56	12,64
ХС ЛНП, ммоль/л	16,58	12,41	11,57
ХС ЛВП, ммоль/л	0,70	0,79	0,66
ТГ, ммоль/л	1,28	0,99	0,91
Лп(а), мг/дл	190	155	158

Условные обозначения: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, Лп(а) – липопротеид(а).

В настоящий момент распространенность гоСГХС на территории Российской Федерации неизвестна, но из расчета 1:500000-1000000 можно предполагать наличие 150-300 пациентов. С 2014 г. существует национальный регистр больных с СГХС, целью которого является максимальное и своевременное выявление и лечение лиц с данным заболеванием [9].

В 2014 г. Европейским Обществом Кардиологов были опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению больных гоСГХС. При наличии одного из следующих критериев диагноз гоСГХС можно считать доказанным: 1) генетически подтвержденная мутация двух аллелей LDLR, APOB, PCSK9 или LDL RAP1; 2) уровень ХС ЛНП до лечения ≥ 13 ммоль/л или на фоне лечения ≥ 8 ммоль/л, 3) появление кожных или сухожильных ксантом в возрасте до 10 лет и повышенный уровень ХС ЛНП у обоих родителей [4].

Начинать липидснижающую терапию следует с максимально переносимых доз статинов и при недостаточной эффективности монотерапии рекомендована комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина эзетимибом. Для детей с гоСГХС целевой уровень ХС ЛНП должен быть менее 3,5 ммоль/л, для взрослых без ИБС - менее 2,5 ммоль/л и при наличии ИБС - менее 1,8 ммоль/л. Когда добиться этих значений невозможно, рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП на 50% от исходных [4].

В нашем случае с целью коррекции гиперхолестеринемии и стабилизации атеросклероза был назначен аторвастатин 80 мг/сут, затем присоединен эзетимиб в дозе 10 мг. В исследовании IMPROVE-IT с участием 19144 больных с острым коронарным синдромом эзетимиб в сочетании с симвастатином не только позволил добиться более низких значений ХС ЛНП в сравнении с монотерапией симвастатином, но и привел к снижению частоты основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация коронарных артерий, ишемический инсульт), частота которых за 7 лет наблюдения составила в основной группе 32,7% с сравнении с 34,7% в контрольной (относительный риск 0,936, 95% доверительный интервал 0,887-0,988, $p=0,016$) [10].

У представленной больной комбинированная терапия позволила добиться снижения ХС ЛНП до 11,6 ммоль/л, что составило 30% от исходного значения. Несомненно, один из наиболее эффективных методов снижения атерогенных липопротеидов у больных гоСГХС является аферез ЛНП, который замедляет прогрессирование атеросклероза и позволяет добиться регрессии кожных ксантом. Рандомизированные клинические исследования, подтверждающие положительное влияние афереза липопротеидов на долгосрочный прогноз в

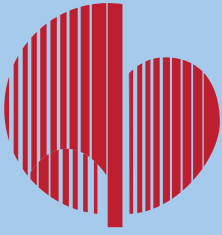
настоящее время отсутствуют. Лечение необходимо начинать как можно раньше; применение афереза возможно с 5 лет [4]. Высокая стоимость метода, инвазивность, малая доступность, возможность проведения лишь в специализированных отделениях резко ограничивают применение данного метода лечения. В качестве дополнительной терапии гоСГХС недавно в США были одобрены ломитапид и мипомерсен. Ломитапид, являясь ингибитором микросомального белка-переносчика триглицеридов, в открытом несравнительном исследовании в средней дозе 40 мг продемонстрировал снижение концентрации ХС ЛНП на 50%, 44% и 38% на 26-й, 56-й и 78-й неделе лечения, соответственно [11]. Мипомерсен – антисмысловый олигонуклеотид, связывающийся с участком информационной РНК, кодирующей apoB100, в результате чего происходит снижение синтеза apoB100 в печени. В плацебо-контролируемом 26-недельном двойном слепом исследовании у пациентов гоСГХС, на фоне приема мипомерсена в комбинации со стандартной гиполипидемической терапией удалось добиться дополнительного снижения концентрации ХС ЛНП крови в среднем на 25%, apoB100 – на 27%, и Лп(а) – на 31% [12].

В настоящее время в клинических исследованиях 3 фазы изучается новый класс гиполипидемических препаратов – моноклональные антитела к PCSK9. Первый представитель этого класса эволокумаб снижал уровень ХС ЛНП на 26% в открытом несравнительном исследовании у 6 больных гоСГХС с дефектными рецепторами ЛНП [13]. В плацебо-контролируемом исследовании эволокумаба с участием 50 больных гоСГХС удалось добиться снижения ХС ЛНП на 31% к 12 неделе лечения [14]. Препарат вводится подкожно в дозе 140 мг 2 раза в месяц или 420 мг однократно в месяц.

В ведении больных СГХС также важно изменение образа жизни, включающее отказ от курения, соблюдение диеты с ограничением животных жиров и употреблением продуктов растительного происхождения, регулярные физические нагрузки [5].

В рассмотренном примере, несмотря на строгое соблюдение диеты и применение аторвастатина в максимальной дозе и эзетимиба, удалось добиться снижения уровня ХС ЛНП только на треть, что не остановит прогрессирование атеросклероза. Ввиду отсутствия рецепторов к ЛНП или наличия их в дефектной форме применение максимальных доз современных статинов и эзетимиба недостаточно эффективно, поэтому таким больным абсолютно показано экстракорпоральное удаление ЛНП. Ввиду высокой стоимости и малой доступности процедур терапевтического афереза применение ингибиторов PCSK9 представляется наиболее перспективным направлением в лечении больных СГХС.

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. eds, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company. 2001. P. 2863-2913.
2. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. 4: P. 214-225.
3. Rallidis L, Nihoyannopoulos P., Thompson G.R. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1996; 76: P. 84-85.
4. Cuchel M, Bruckert E, Henry NG et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial. *Eur. Heart J.* 2014; 35: P. 2146-2157.
5. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34: P. 3478-3490.
6. Anitschkow, N. ber die Ver nderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterin-steatose. *Beitr. path. Anat.* 1913; 56:379.
7. Muller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Med Scand.* 1938; 89: P. 75-84.
8. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
9. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. и др. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014. 3 (16). С. 7-15. / Safarova M.S., Sergienko I.V., Ezhov M.V. et al. Russian research program for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia: Rationale and Design of the Russian FH Registry (RuFH)// *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2014. 3 (16). P. 7-15.
10. Blazing M.A., Giugliano R.P., Cannon C.P. et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18, 144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am. Heart J.* 2014. 168: P. 205-212.
11. Cuchel M., Meagher E.A., Theron H. et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013. 381: P. 40-46.
12. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010. 375: P. 998-1006.
13. Stein E.A., Honarpour N., Wasserman S.M. et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013. 128: P. 2113-2120.
14. Raal F.J., Frederick J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014. 385: P. 341-350.



IV Eurasian congress of cardiology

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

*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

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



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Март 2016 года			
PICS-CSI-Asia	03-05.03.2016	Dubai, UAE	http://www.csi-congress.org/pics-csi-asia.php
12th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery	10-13.03.2016	Antalya, Turkey	http://www.uccvs2016.org/
XII ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии	23-25.03.2016	Москва, Россия	http://www.gipertonik.ru/kongress-23-mart-25-mart-2016
V Международный форум кардиологов и терапевтов	29-31.03.2016	Москва, Россия	http://www.cardioprogress.ru/
82ND ANNUAL CONGRESS OF THE GERMAN CARDIAC SOCIETY	30.03-02.04.2016	Frankfurt am Main, Germany	http://ft2016.dgk.org/
Апрель 2016 года			
XVI Ежегодный научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с Конкурсом молодых ученых	01.04.2016	Томск, Россия	http://www.scardio.ru/events/xvi_ezhegodnyy_nauchnoprakticheskiy_seminar_molodyh_uchenyh_aktualnye_voprosy_eksperimentalnoy_i_klinicheskoy_kardiologii_s_konkursom_molodyh_uchenyh/
American College of Cardiology.16	02-04.04.2016	Chiicago, USA	http://accscientificsession.acc.org/ACC.aspx
XXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»	11-14.04.2016	Москва	http://www.chelovekilekarstvo.ru/chil2016/
EUROHEARTCARE 2016	15-16.04.2016	Athens, Greece	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroHeartCare/EuroHeartCare
VII Международный Медицинский Форум и V Юбилейный Международный Медицинский Конгресс	19-21.04.2016	Киев, Украина	http://www.medforum.in.ua/
Научно-практическая конференция «Новые технологии в скорой и неотложной медицинской помощи»	21-22.04.2016	Суздаль	http://www.neotlmed.ru/
The ICCA Stroke meeting	22-23.04.2016	Prague, The Czech Republic	http://www.iccaonline.org/
Interventional Electrophysiology and Examination Preparatory Course	21-23.04.2016	Madrid, Spain	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Courses/Extramural-courses/interventional-electrophysiology-and-examination-preparatory-course

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Апрель 2016 года			
International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Annual Meeting	27.04.2016	Washington, United States of America	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Working-Groups-Events/symposium-of-the-working-group-on-pulmonary-circulation-and-right-ventricular-fu
X Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»	28-29.04.2016	Томск, Россия	http://www.scardio.ru/events/x_regionalnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_klinicheskaya_elektrofiziologiya_i_intervencionnaya_aritmologiya/
Май 2016 года			
24th International Congress on Thrombosis 2016	04-07.05.2016	Istanbul, Turkey	http://www.thrombosis2016.org/
EuroPrevent 2016	05-07.05.2016	Istanbul, Turkey	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroPrevent/EuroPrevent
EuroCMR 2016	12-14.05.2016	Florence, Italy	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroCMR/EuroCMR
Heart Failure 2016	21-24.05.2016	Florence, Italy	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/Heart-Failure/Heart-Failure
Конференция Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан с международным участием: «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий»	27-28.05.2016	Ташкент, Узбекистан	cardiocenter.uz
Июнь 2016 года			
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Достижения современной кардиологии»	02-03.06.2016	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/680-vserossijskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-s-mezhdunarodnym-uchastiem-56-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-dostizheniya-sovremennoj-kardiologii
World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health 2016	04-07.06.2016	Mexico City, Mexico	http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016
CARDIOSTIM - EHRA EUROPACE 2016	08-11.06.2016	Nice, France	http://www.cardiostim.com/site/GB,C1280,11354.htm?KM_Session=3e407ce9408798e14eec63f40b6fb0fb
ESH 2016	10-13.06.2016	Paris, France	http://www.esh2016.org/
CSI, Imaging & Innovation 2016	22-25.06.2016	Frankfurt, Germany	http://www.csi-congress.org/index.php

ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Кардиологический вестник»

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

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

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

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

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

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

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

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

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

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

1) название статьи, которое должно быть информативным и д2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

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

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

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

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

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

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

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

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

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

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

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

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

Текст

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

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

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

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

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

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

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

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

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

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

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

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

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

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

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

Книги и монографии

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

Глава в книге или монографии

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



МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1, 2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3, 4}**

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ
БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ
РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ**



Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

Реклама

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата, Рефрактерная гипокалиемия, Анурия. Беременность и период грудного вскармливания. Одновременный приём алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжёлым нарушениями функции почек. Тяжёлые формы сахарного диабета. Возраст до 18 лет. Нарушения функции печени тяжёлой степени. Почечная недостаточность тяжёлой степени. **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отёки, крапивница, гипомагнемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатинфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; нарушения функции почек; нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Валсартан, олмесартан. ** ССО – сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению препарата, **2.** Cushman W.C., et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. **3.** Sica D., et al. J. Clin Hypertens, 2011; 13: 467–472. **4.** White W.B., et al. Hypertension, 2011; 57: 413–420. **5.** Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M.P., et al. Hypertension, 2011; 51: 689–694. **8.** SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. **9.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел. + 7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625
Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: январь 2016 г.



С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹



БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

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

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА[®]. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта[®]. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта[®], применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнувшись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутрисердечное кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая почечная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СУЭЗ4 (например, ветонозолом, клатромидоном, нефазодоном, рипроксеном и эгзазиридом); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов); **с ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта[®]. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриоventрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта[®] (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта[®] уровень креатинина может повышаться (см. разделы «Обочное действие», «Особые указания»). В связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипертриглицеридемией или подострым аритмом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта[®] рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (часты средние сокращения, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина P (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ¹.** Следует начать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта[®], должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ².** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечаемыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко – гипертриглицемия. Нервная система: нечасто – внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко – парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто – кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко – кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто – одышка, носовое кровотечение; нечасто – кровохарканье. Пищеварительная система: часто – желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – рвота с кровью, кровотечения из ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко – ретроперитонеальное кровоизлияние, запор. Кожа и подкожные ткани: часто – подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто – сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко – гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто – кровотечение из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто – вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко – увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто – кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто – кровотечение после процедуры; редко – кровотечение из раны, травматическое кровоизлияние. Постмаркетинговая информация. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-001058 от 27.10.2011
3. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции.
4. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.