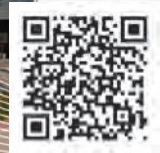


КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2017

Том XII



Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ

Розулип®

5 мг
Розувастатин

5

EGIS

Розулип®

10 мг
Розувастатин

10

EGIS

Розулип®

20 мг
Розувастатин

20

EGIS

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Розулип®.

СОСТАВ: Действующее вещество: каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг розувастатина. **ПОКАЗАНИЯ:** – первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксену, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb); – гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия; – гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксену); – для замедления прогрессирования атеросклероза; – профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском её развития. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** – повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата; – заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); – тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); – миопатия; – одновременный прием циклоспорина; – беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией; – предрасположенность к развитию миотоксических осложнений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** На фоне терапии розувастатином регистрировались преимущественно легкие и преходящие нежелательные явления. Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций, связанных с терапией розувастатином, характеризуется зависимостью от дозы. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат Розулип можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Пациент должен соблюдать диету в течение всего курса терапии. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг один раз в сутки. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции.

РН: ЛП-000799

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия). Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 1' 2017

Том XII

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.

Двухлетний импакт фактор
РИНЦ (2015 г.) – 0.483

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: kardiovestnik@cardioweb.ru

Адрес редакции:

121552, Москва,

3-я Черепковская, 15 а

Тел.: +7 (495) 414-62-70

+7 (495) 414-63-53

e-mail: vestnik@cardioweb.ru

www.cardioweb.ru

Editorial address:

121552, Russian Federation, Moscow,

3-rd Cherepkovskaya, 15 a.

phone: +7 (495) 414-62-70

+7 (495) 414-63-53

e-mail: vestnik@cardioweb.ru

www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей

vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:

«Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул.

Дружинниковская, д. 15

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

Подписано в печать 31.01.2017 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.

А.А. Скворцов (Москва, Россия)

д.м.н.

Е.С. Юрасова (Москва, Россия)

к.м.н.

Г.В. Щелкова (Москва, Россия)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russian)

E.S. Yurasova (Moscow, Russian)

G.V. Shchelkova (Moscow, Russian)

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)

Академик 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)

**РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Абдыжапарова Э.К., Джишамбаев Э.Д., Дадабаев М.Х.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЭКГ-ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ
ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

14

Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А., Рогоза А.Н.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ
В ОЦЕНКЕ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ АОРТАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АОРТОАРТЕРИИТОМ

20

Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А., Карпова И.Е.

ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА
НА ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

26

*Дорошук Н. А., Тихазе А. К., Ланкин В. З., Коновалова Г. Г.,
Медникова Т.К., Постнов А.Ю., Кухарчук В.В.*

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ДЛИНУ ТЕЛОМЕРНЫХ
ПОВТОРОВ В ХРОМОСОМАХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ
РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ И БОЛЬНЫХ ИБС

32

Кожокарь К.Г., Урванцева И.А., Николаев К.Ю.

АССОЦИАЦИИ ИНВЕРСИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ОТРАЖЕНИЯ
С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

38

*Филимонов Е.С., Мулерова Т.А., Учасова Е.Г., Епифанцева Н.Н.,
Вялова В.Н., Херингсон Л.Г., Огарков М.Ю.*

ЦИСТАТИН С И ФАКТОРЫ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СРЕДИ КОРЕННЫХ И НЕКОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

46

ОБЗОР

Медведев Д.В., Звягина В.И.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

52

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

58

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

60

**RUSSIAN GUIDELINES
ON FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA
DIAGNOSIS AND TREATMENT**

3

ORIGINAL ARTICLES

Abdyzhaparova E.K., Dzhishambaev E.D., Dadabaev M.Ch.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ECG PARAMETERS IN CHILDREN AND ADULTS
AFTER TRANSCATHETER CORRECTION OF ATRIAL SEPTAL DEFECT

14

Andreevskaya M.V., Chichladze N.M., Saidova M.A., Rogoza A.N.

ULTRASONIC METHODS IN EVALUATION
OF LOCAL AND REGIONAL AORTIC STIFFNESS
IN PATIENTS WITH TAKAYASU AORTOARTERITIS

20

Boiko V.V., Soboлева G.N., Fedorovich A.A., Karpova I.E.

EFFECT OF ROSUVASTATIN
ON THE PARAMETERS OF MICROCIRCULATION
IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

26

*Doroshchuk N.A., Tikhaze A.K., Lankin V.Z., Konovalova G.G.,
Mednikova T.K., Postnov A.Yu., Kukharchuk V.V.*

THE INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON THE LENGTH
OF TELOMERIC REPEATS IN CHROMOSOMES
OF WHITE BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH DIFFERENT RISK
OF CARDIOVASCULAR DEATH AND PATIENTS
WITH CORONARY ARTERY DISEASE

32

Kozhokar K.G., Urvantseva I.A., Nikolaev K.Yu.

ASSOCIATIONS OF INVERSIONS OF EMOTIONAL REFLECTION
WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE CORONARY SYNDROM
IN PEOPLE LIVING IN THE NORTH

38

*Filimonov E.S., Mulerova T.A., Uchasova E.G., Epifanceva N.N., Vjalova V.N.,
Heringson L.G., Ogarkov M.Ju.*

CYSTATIN C AND RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASE
AMONG INDIGENOUS AND NON-INDIGENOUS
RESIDENTS OF MOUNTAIN SHORIA

46

REVIEW

Medvedev D.V., Zvyagina V.I.

MOLECULAR MECHANISMS
OF HOMOCYSTEINE'S TOXIC ACTION

52

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

58

INSTRUCTION FOR AUTHORS

60

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

RUSSIAN GUIDELINES ON FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA DIAGNOSIS AND TREATMENT

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций /The working group:

**М.В. Ежов¹, И.В. Сергиенко¹, Т.А. Рожкова¹, В.В. Кухарчук¹, Г.А. Коновалов², А.Н. Мешков³,
А.И. Ершова³, В.С. Гуревич⁴, В.О. Константинов⁵, А.А. Соколов⁶, М.Ю. Щербакова⁷, И.В. Леонтьева⁸,
М.И. Воевода⁹, И.И. Шапошник¹⁰**

**M.V. Ezhov¹, I.V. Sergienko¹, T.A. Rozhkova¹, V.V. Kuharchuk¹, G.A. Konovalov²,
A.N. Meshkov³, A.I. Ershova³, V.S. Gurevich⁴, V.O. Konstantinov⁵, A.A. Sokolov⁶, M.Yu. Shcherbakova⁷,
I.V. Leontieva⁸, M.I. Voevoda⁹, I.I. Shaposhnik¹⁰.**

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва/ Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia; ² Клинико-диагностический центр МЕДСИ, г. Москва/ MEDSI Clinic, Moscow, Russia; ³ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», г. Москва/ National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia; ⁴ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург/ Saint-Petersburg State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; ⁵ ФГБОУ ВПО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург/ North-West State Medical University n. a. I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; ⁶ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург/ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia; ⁷ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва/ "Federal Research Center of Food and Biotechnology", Moscow, Russia; ⁸ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ России, г. Москва/ Research Clinical Institute of Pediatrics n. a. Y.E. Veltischev, Moscow, Russia; ⁹ ФГБУ «Научно-исследовательский Институт Терапии и Профилактической Медицины», г. Новосибирск/ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia; ¹⁰ ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск/ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

SCORE – The European cardiovascular disease risk assessment model

AB – атриовентрикулярная

AD – артериальное давление

АЛТ, АСТ – аланин и аспартаттрансаминаза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КФК – креатинфосфокиназа

ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ЛНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ТТГ – тиреотропный гормон

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС, ОХС – холестерин, общий холестерин

ХС ЛНП – холестерин ЛНП

ЧСС – частота сокращения сердца

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭХО КГ – эхокардиография

РЕЗЮМЕ

Практические рекомендации разработаны для врачей общей практики и кардиологов и представляют определение, критерии диагностики и современные подходы к лечению семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, профилактика, атеросклероз, лечение.

RESUME

These Practical Guidelines are developed for general practitioners and cardiologists to demonstrate definition, diagnostic criteria and current approaches to treatment of familial hypercholesterolaemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, prevention, atherosclerosis, treatment.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина в крови, и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Гетерозиготная форма СГХС встречается в общей популяции примерно в 1 случае на 200-500 человек. Распространенность гомозиготной формы СГХС – значительно меньше (1 на 300 тыс. - 1 млн. человек). Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще – в 5-10% случаев. Пациенты с СГХС, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
- Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (генетический дефект, унаследованный от одного из родителей) обычно составляет **7,5-14 ммоль/л**
- При гомозиготной СГХС (генетический дефект, унаследованный от обоих родителей) – **14-26 ммоль/л**

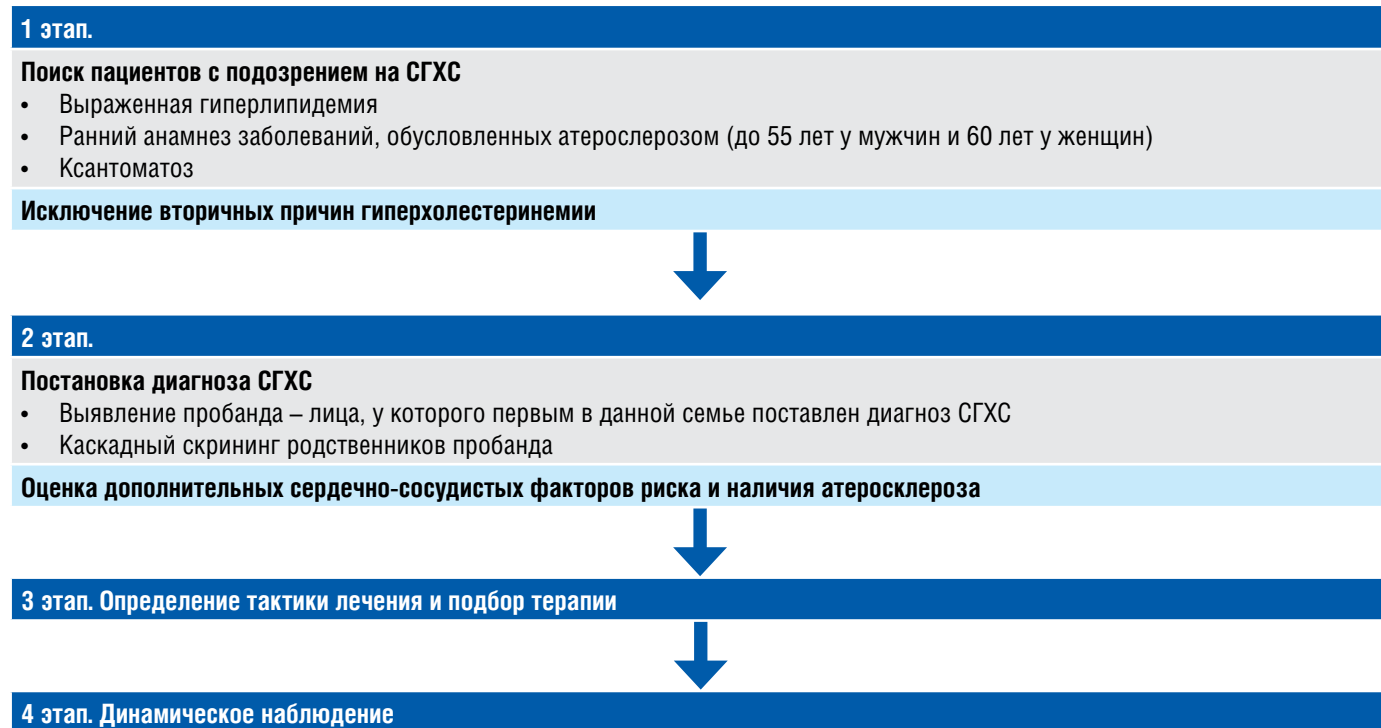
- Тяжелая СГХС может приводить к развитию ИБС уже в детском возрасте
- При отсутствии терапии риск развития ИБС у пациентов с СГХС **в 20 раз выше**, чем в общей популяции
- СГХС необходимо своевременно диагностировать и лечить адекватно
- Первичная профилактика включает в себя проведение активного скрининга среди взрослых и детей для выявления лиц с гиперхолестеринемией
- Лечение должно включать в себя гиполипидемическую диету, коррекцию традиционных факторов риска, медикаментозную терапию, включающую статины и другие липидснижающие препараты, и, при необходимости, – аферез атерогенных липопротеидов
- Пациенты с СГХС должны наблюдаться у кардиологов (взрослых и детских).**

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СГХС

Алгоритм выявления СГХС представлен на (рис. 1). Он состоит из четырех основных этапов – поиск пациентов с подозрением на СГХС, постановку диагноза СГХС и подбор терапии

с последующим диспансерным динамическим наблюдением за пациентами.

Рис 1. Алгоритм выявления и ведения больных СГХС



Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Для каждого из этапов предусмотрено обследование, направленное на оценку липидных показателей, исключение вторичных причин гиперхолестеринемии, оценку традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболе-

ваний, диагностику выраженности атеросклероза и оценку безопасности проводимой гиполипидемической терапии. В таблице 1 приведены необходимые диагностические тесты, определена регулярность и условия их выполнения.

Таблица 1. Обследование пациентов при постановке диагноза СГХС, подборе терапии и последующем динамическом наблюдении

Обследование	Этапы наблюдения		
	Постановка диагноза	Подбор/коррекция терапии	Динамическое наблюдение 1 раз в год
Прием врача первичный ¹	X	X	X
Прием врача повторный ²	X	X	
Оценка липидных показателей			
Общий холестерин	X	X	X
ХС ЛНП	X	X	X
ХС ЛВП	X	X	X
Триглицериды	X	X	X
Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии			
ТТГ	X		
ЩФ	X		
ГГТ	X		
Креатинин с расчетом СКФ	X		
Оценка других биохимических факторов риска атеросклероза			
Глюкоза	X		X
Липопротеид (а)	X		X
Оценка биохимических показателей крови для исключения противопоказаний к гиполипидемической терапии и ее последующего контроля			
АЛТ, АСТ	X	X	X
КФК	X	X ⁷	X ⁷
Диагностика выраженности атеросклероза			
ЭКГ	X		X
ЭхоКГ	X		X ⁸
Стресс-тест (ЭКГ -тест или визуализирующий тест)	X ³		X ³
МСКТ коронарных артерий			
Коронарный кальций			
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	X		X ⁹
Определение ЛПИ	X ⁴		X ⁴
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	X ⁵		X ⁵
Консультация сердечно-сосудистого хирурга	X ⁶		X ⁶

Примечания: АЛТ, АСТ – аланин- и аспартаттрансаминаза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, КФК – креатинфосфокиназа, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОХС – общий холестерин СГХС – семейная гиперхолестеринемия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТТГ – тиреотропный гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХС – холестерин, ЧСС – частота сокращения сердца, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭХОКГ – эхокардиография.

¹ Консультация включает:

- Опрос
- Сбор семейного анамнеза
- Физикальный осмотр
- Измерение АД
- Расчет индекса массы тела, измерение окружности талии
- Рекомендации по поводу курения, характера питания и физической активности

² Интерпретация результатов обследования, назначение/коррекция гиполипидемической терапии

³ Какой-то один метод исследования, исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой

вероятности ИБС) и возможностей центра

⁴ Только курящим пациентам и при наличии жалоб на перемежающуюся хромоту

⁵ Только при лодыжечно-плечевом индексе <0,9

⁶ При наличии показаний

⁷ Только при появлении мышечных симптомов

⁸ 1 раз в год при умеренном аортальном стенозе, 1 раз в 5 лет при норме или начальных изменениях, 1 раз в 6 месяцев при тяжелом аортальном стенозе

⁹ 1 раз в год при стенозе более 50%, 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%

СКРИНИНГ НА СГХС

Наличие СГХС может быть заподозрено после исключения вторичных причин (таблица 1) гиперлипидемии в случаях без терапии, натошак, как минимум в двух последовательных анализах крови:

- Уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л у взрослых ≥ 16 лет.
- Уровень ОХС $\geq 6,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л у детей и подростков.

У всех пациентов с гиперхолестеринемией необходимо выяснять, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети). СГХС чаще встречается у лиц с семейным анамнезом гиперхолестеринемии или наличием ИБС у родственников в молодом возрасте (у мужчин до 55, у женщин до 60 лет).

Особое внимание при выявлении потенциальных случаев СГХС следует уделять молодым пациентам с гиперхолестеринемией, имеющим в анамнезе заболевания, обусловленные атеросклерозом, проходящим лечение в кардиологических и неврологических отделениях и в отделениях сердечно-сосудистой хирургии (целевой скрининг).

Измерять уровень холестерина у детей следует, начиная с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше.

ДИАГНОСТИКА СГХС

Фенотипические проявления СГХС:

- Ксантомы сухожилий. Для диагностики ксантом необходима визуальная оценка и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, пальцев рук, трицепсов и коленных суставов (в сомнительных случаях может использоваться УЗИ или биопсия).
- Липоидная дуга роговицы также свидетельствует о наличии нарушения липидного обмена, но имеет диагностическое значение только, если выявляется до 45 лет
- Ксантелазмы часто встречаются у больных с СГХС, но не являются специфичным признаком; что касается узелковых, эруптивных ксантом кожи, то они более специфичны для выраженной гипертриглицеридемии и хиломикронемии.
- Важно, что отсутствие вышеуказанных признаков не исключает СГХС.
- Постановка диагноза СГХС возможна без генетического тестирования заинтересованных генов (LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1) по фенотипическим признакам и клиническим критериям (см. ниже).

Таблица 2. Возможные причины вторичной гиперлипидемии

Нарушение диеты	Насыщенные жиры Транс-жиры Анорексия
Лекарственные препараты	Циклоспорин Диуретики Глюкокортикоиды Амиодарон Иммунодепрессанты Комбинированные оральные контрацептивы Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ
Заболевания	Холестаз Нефротический синдром Хроническая болезнь почек Сахарный диабет
Нарушения метаболизма	Гипотиреоз Ожирение Синдром Кушинга
Физиологические состояния	Беременность

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Клинические критерии для диагностики СГХС:

Наибольшее распространение получили голландские (Dutch Lipid Clinic Network) и британские (Simon Broom Registry) диагностические критерии СГХС.

Согласно модифицированным Голландским критериям производится балльная оценка семейного и персонального анамнеза, фенотипических проявлений СГХС, уровня ХС ЛНП. Полученные баллы суммируют и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз СГХС (Таблица 3).

Британские критерии. Диагноз СГХС ставится как определенный или вероятный в зависимости от уровня ОХС, наличия ксантом у пробанда и/или его родственников, результатов генетического анализа, перенесенного инфаркта миокарда у членов семьи (Таблица 4).

Таблица 3. Модифицированные Голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network)

Семейный анамнез	Баллы
а) Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП >95-го перцентиля	1
б) Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или Дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентиля	2
История заболевания	
а) У пациента ранняя (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС	2
б) У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	
а) Ксантомы сухожилий	6
б) Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛВП и триглицеридах)	
а) ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
б) ХС ЛНП 6,5-8,5 ммоль/л	5
в) ХС ЛНП 5-6,4 ммоль/л	3
г) ХС ЛНП 4-4,9 ммоль/л	1
Диагноз СГХС	
определённый	>8
вероятный	6-8
возможный	3-5

Примечание: диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе, (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп.

ЛНП – липопротеиды низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 4. Британские диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry)

«Определенный» диагноз СГХС ставится, если: ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого Плюс одно из нижеперечисленного: наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена рецептора-ЛНП, apoB-100 или PCSK9.
«Вероятный» диагноз СГХС ставится, если: ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет, или ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого Плюс одно из нижеперечисленного: отягощенный семейный анамнез до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства; ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

Примечания: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛНП - липопротеиды низкой плотности, ОХС - общий холестерин, СГХС - семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9.

ЛЕЧЕНИЕ

Лица с СГХС (в случае детей их законные представители) должны быть обязательно проинформированы о том, что они находятся в группе высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Традиционные шкалы (например, таблицу SCORE) для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков нельзя применять у лиц с СГХС. При выявлении СГХС необходимо быстрее начать комплексное лечение. Длительная лекарственная терапия позволяет отодвинуть время манифестации ИБС и ее осложнений у лиц с СГХС. СГХС требует пожизненного лечения и регулярного врачебного контроля.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Коррекция факторов риска и модификация образа жизни

Коррекция традиционных для общей популяции факторов риска является неукоснительным условием эффективного лечения СГХС. В первую очередь, это отказ от курения (особенно у людей молодого возраста), контроль (при необходимости, медикаментозный) артериального давления, снижение индекса массы тела до значений не более 25 кг/м², дозированная физическая нагрузка под контролем ЧСС и АД для борьбы с гиподинамией. У лиц с СГХС следует ограничивать употребление насыщенных жиров и транс-жиров. Количество холестерина из пищи не должно превышать 200 мг/день.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СГХС У ВЗРОСЛЫХ

Целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л при наличии ИБС, или сахарного диабета, или значимого атеросклеротического поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 50% и более) и <2,6 ммоль/л при их.

Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов: розувастатина 40 мг или аторвастатина 80 мг.

У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах с целью достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП должен дополнительно назначаться эзетимиб 10 мг, и/или эволокумаб 140 мг подкожно каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С СГХС

Целью терапии у детей в возрасте 8-10 лет является достижение уровня ХС ЛНП <4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются.

После коррекции диеты и уровня физической активности при сохранении ХС ЛНП выше рекомендованных целевых значений по данным не менее чем двух измерений назначаются статины в низких дозах. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения статинами детей. Детям и подросткам в возрасте 10-17 лет возможно назначение эзетимиба в виде моно- и комбинированной терапии. При гетерозиготной СГХС необходимо стремиться к началу лечения с 8 лет. При гомозиготной СГХС лечение должно быть назначено в более раннем возрасте. Гиполипидемиче-

ская терапия СГХС в пубертатном возрасте должна проводиться совместно с педиатром.

Гомозиготная СГХС – группа очень высокого риска

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с гомозиготной СГХС является программный (регулярный) аферез ЛНП – экстракорпоральное удаление ХС ЛНП из плазмы крови.

Назначение терапии статинами и начало афереза ХС ЛНП в раннем возрасте, а также регулярный контроль за пациентами с гомозиготной СГХС имеют жизненно важное значение.

У лиц с гомозиготной СГХС старше 12 лет к терапии может быть дополнительно назначен эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Пациенты, получающие аферез, могут начать лечение эволокумабом в дозе 140 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза. Лицам старше 10 лет при гетеро- и гомозиготной формах СГХС к терапии может быть добавлен эзетимиб 10 мг в сутки.

Терапевтический аферез (ЛНП-аферез)

- Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение ЛНП-афереза в медицинские учреждения, его осуществляющие.
- При наличии заключения федеральной медицинской организации о необходимости ЛНП-афереза и отсутствии в субъекте РФ медицинских организаций, его осуществляющих, необходимо обращаться в органы власти субъекта РФ с предложением организовать в одной из медицинских организаций субъекта проведение ЛНП-афереза по жизненным показаниям
- ЛНП-аферез проводится больным СГХС, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП при помощи максимальной возможной гиполипидемической терапии
- Аферез производится еженедельно или 1 раз в две недели. В ходе него из плазмы крови пациента, перфузируемой через специальный аппарат, удаляется 80-100% ЛНП. При этом концентрация ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70-80%. В настоящее время существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмифiltrация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.
- ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев максимально возможной комбинированной гиполипидемической терапии не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, назначается ЛНП-аферез в соответствии со следующими показаниями: гомозиготная СГХС и ХС ЛНП >7,8 ммоль/л ИЛИ гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >7,8 ммоль/л + 0-1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска ИЛИ гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >5,2 ммоль/л + 2 фактора риска или уровень липопротеида(а) > 50 мг/дл
- гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >4,1 ммоль/л, принадлежащие к группе очень высокого риска (установленная ИБС, другие ССЗ или сахарный диабет)
- гетерозиготная СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений.

Женщины репродуктивного возраста

- Во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции
- Женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене приема гиполипидемических средств не позднее, чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания.
- В случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых

гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

- Рекомендуется консультация лечащего врача по дальнейшему приему других гиполипидемических препаратов, не относящихся к статинам
- В связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин, можно рекомендовать пациенту с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

Впервые опубликовано в журнале Атеросклероз и дислипидемии №4 (25), 2016, стр. 21-29

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара у него есть много веских причин. Знакомьтесь, вот семь из них!



СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷

Торговое название: Липримар®. **Международное непатентованное название:** аторвастатин. **Регистрационный номер:** П N014014/01. **Фармакологические свойства:** аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** гиперхолестеринемия; в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип Iв и Iа по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен; для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза — 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза — 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза — 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной — 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза — 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Побочные действия:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы, аллергические реакции, гиперликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarenco P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-080915.



Пфайзер. Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.



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

XIII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ»

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

22-24 марта 2017 года
г. Уфа



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЭКГ-ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Абдыжапарова Э.К., Джишамбаев Э.Д., Дадабаев М.Х.

Кыргызстан, г.Бишкек, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М.Миррахимова
при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, отделение функциональной диагностики

COMPARATIVE ANALYSIS OF ECG PARAMETERS IN CHILDREN AND ADULTS AFTER TRANSCATHETER CORRECTION OF ATRIAL SEPTAL DEFECT

Abdyzharova E.K., Dzhishambaev E.D., Dadabaev M.Ch.

Republic of Kirghizia, Bishkek, National Center of Cardiology and Internal Medicine, Division of Functional Diagnostics

РЕЗЮМЕ

Эндоваскулярное закрытие вторичного дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) окклюдером Амплатц было выполнено с целью сравнительного анализа динамики электрокардиограммы (ЭКГ) у 90 больных со вторичным ДМПП, в том числе у 50 взрослых (от 16 до 67, в среднем $34,3 \pm 2,4$ лет) и у 40 детей (младше 16 лет) в возрасте от 3 до 15 (в среднем $10,2 \pm 1,2$) лет. Отдаленные результаты коррекции порока изучены в сроки от 1 до 12 месяцев. Сравнительный анализ динамики ЭКГ показателей до и после транскатетерной коррекции вторичного ДМПП показал, что у детей по сравнению со взрослыми наблюдается более выраженная динамика уменьшения отклонения ЭОС вправо (40%) и тенденция к вертикализации ЭОС (58%) ($p < 0,05$). Кроме того, у детей регресс ЭКГ признаков ГПЖ, сочетающийся с нормализацией электрической оси сердца или значительным уменьшением ее отклонения вправо, отмечается уже через 6 месяцев, тогда как у взрослых регресс признаков ГПЖ и вертикализация ЭОС отмечается в более поздние сроки (12 месяцев).

Ключевые слова: вторичный дефект межпредсердной перегородки, транскатетерная коррекция, окклюдер Амплатц, электрическая ось сердца, гипертрофия правого желудочка, блокада правой ножки пучка Гиса.

SUMMARY

Endovascular closure of secondary atrial septal defect (ASD) Amplatz occluder was performed for the purpose of a comparative analysis of the dynamics of an electrocardiogram (ECG) in 90 patients with secondary ASD, including 50 adults (16 to 67, an average of $34,3 \pm 2,4$ years) and 40 children (under 16 years) between the ages of 3 to 15 (mean $10,2 \pm 1,2$) years. Long-term results of correction of the defect studied in the period from 1 to 12 months. Comparative analysis of ECG parameters before and after transcatheter correction of secondary ASD showed that in children compared with adults there is a more pronounced reduction dynamics electrical axis of the heart (EAH) deviation to the right (40%) and the trend towards verticalization EAH (58%) ($p < 0.05$). In addition, children regress ECG signs right ventricular hypertrophy, coupled with the normalization of the electrical axis of the heart, or a significant reduction in its deviation to the right, there is already 6 months, whereas in adults regress signs right ventricular hypertrophy and verticalization EAH notes at a later date (12 months).

Key words: secondary atrial septal defect, transcatheter correction, electric axis of the heart, right ventricular hypertrophy, right bundle branch block.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Джишамбаев Эрнест
Джумакадырович**

доктор мед. наук, зам. директора по научной работе,
720040. г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо 3, т. (996-312) 625698, факс (996-312) 660387.
E-mail: nrs2009@mail.ru

**Дадабаев Мурат
Хасанович**

доктор мед. наук, зав.отделением интервенционной кардиологии,
720040. г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо 3, т. (996-312) 662318, факс (996-312) 660387

**Ответственный за связь с
редакцией: Абдыжапарова
Эльмира Кенешбековна**

врач отделения функциональной диагностики,
720040. г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо 3, т. (996-312) 661556, факс (996-312) 660387.
E-mail: elmira-0111@mail.ru

Введение

Изменения электрокардиограммы (ЭКГ) и послеоперационная динамика ЭКГ у больных с врожденным дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) широко освещена в литературе [1,2,3,8,10]. Транскатетерное закрытие ДМПП приводит к раннему и существенному снижению повышенного легочного артериального давления (ЛАД) – основного фактора развития гипертрофии правого желудочка - и соответствующим изменений ЭКГ у больных с данным пороком сердца. R. Veldman и соавт. (2001) наблюдали снижение систолического ЛАД уже спустя 1 месяц после транскатетерной коррекции ДМПП, вместе с тем у 29% больных, возраст которых превышал 40 лет, оно оставалось повышенным в течение 1 года наблюдения. Ряд авторов [7,9,12,15] придерживаются мнения, что со временем у больных с ДМПП вследствие длительной объемной перегрузки в некоторых случаях нарушается способность правого желудочка к ремоделированию, по видимому, из-за прогрессирующего миокардиального фиброза.

После транскатетерного закрытия ДМПП положительная динамика доплеровских показателей функции ПЖ у взрослых обнаруживается в более поздние сроки (через 24 месяца), тогда как у детей она нормализуется быстрее (спустя 12 месяцев). Это проявляется более ранней нормализацией у больных моложе 16 лет по сравнению с пациентами старше 16 лет объемных параметров камер сердца, восстановлением глобальной и продольной функций обоих желудочков [6].

Константинов Б.А. и соавт. (1983) [3] отметили более частое изменение электрокардиографических признаков гипертрофии правого желудочка у больных младшего возраста. Так, среди больных моложе 15 лет электрокардиографические признаки гипертрофии правого желудочка исчезли у 87,5%, а среди больных старше 15 лет – у 36,6%.

Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте динамики ЭКГ у детей и взрослых после транскатетерной коррекции вторичного ДМПП окклюдером Амплатц.

Материал и методы

Эндоваскулярное закрытие выполнено у 90 больных со вторичным ДМПП, в том числе у 50 пациентов старше 16 лет (от 16 до 67, в среднем 34,3±2,4 лет) и у 40 детей (младше 16 лет) в возрасте от 3 до 15 (в среднем 10,2±1,2) лет. Отдаленные результаты коррекции дефекта изучены в сроки от 1 до 12 месяцев.

Таблица 1.
Изменения ЭКГ у взрослых (n=50) в различные сроки после транскатетерного закрытия ДМПП

Показатели	Исход	3 день	1 месяц	3 месяц	6 месяц	12 мес
	N=50	n=41	n=47	N=43	N=45	N=40
ЧСС, уд/мин	77,0±1,7	75,0±2,0	72,5 ±1,9	71,8±2,6	71,3±1,7*	70,6±1,7
угол α°	70,7±3,9	63,6 ± 5,6*	61,5±5,0	63,8 ±5,5**	62,7 ±4,5*	57,1 ±5,9
P, мм	1,9±0,05	1,6±0,09***	1,6±0,09**	1,7±0,09	1,6±0,09	1,7±0,09
P, сек	0,09 ± 0,002	0,08 ± 0,002*	0,08 ± 0,003	0,08 ± 0,003*	0,08 ± 0,003***	0,08 ± 0,002*
P-Q, сек	0,16 ± 0,002	0,16 ± 0,005	0,16 ± 0,005**	0,17 ± 0,005**	0,17 ± 0,004**	0,17 ± 0,003*
QRS, сек	0,09 ± 0,002	0,09 ± 0,002***	0,09 ± 0,003	0,09± 0,002***	0,08 ± 0,004***	0,08 ± 0,003***
Q-T, мсек	0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,003	0,39 ± 0,002	0,39 ± 0,003	0,39 ± 0,002	0,38 ± 0,005
Q-T _{корр.} , мсек	0,44 ± 0,005	0,44± 0,005	0,44± 0,006	0,43 ± 0,005	0,43± 0,006	0,43± 0,008
RV ₁ , мм	3,7±0,4	3,9±0,5	4,0±0,5	3,4±0,5*	3,2±0,6	3,2±0,5
SV ₅ , мм	4,9±0,4	5,2±0,7	3,9±0,4	4,0±0,7	4,5±0,5	4,4±0,7
RV ₁ +SV ₅₋₆ мм	8,5 ±0,6	8,9 ±0,8	7,9 ±0,6	7,1±1,0*	7,2 ±0,9	5,8±0,7*

Примечание: достоверность различий между значениями, найденными при фоновом исследовании, и различные сроки после вмешательства: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$.

Электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях регистрировалась на приборе Fukuda (фирма Fukuda, Япония) при скорости записи ленты 50 мм/сек. Анализировался ряд качественных и количественных параметров ЭКГ: источник водителя ритма, значение угла альфа (угол α), характер атриовентрикулярной проводимости, продолжительность и амплитуда зубца P, продолжительность интервала P-Q, продолжительность комплекса QRS, продолжительность интервала Q-T, характер изменений конечной части желудочкового комплекса.

Оценивалось наличие электрокардиографических признаков гипертрофии правого предсердия и желудочка:

1. Амплитуда зубца P (II, III, AVF) >2,5мм.
2. Продолжительность зубца P >0,10 сек.
3. Отклонение электрической оси сердца вправо (угол $\alpha \geq 90^\circ$), амплитуда зубца R в отведении V_{5,6} и зубца S в отведении V₁, амплитуда зубца R (R') в отведении V₁ и зубца S в отведении V_{5,6}, суммарный показатель RV₁+SV_{5,6}, отношение R/S в отведении V₁₋₂.
4. Отклонение электрической оси влево (угол α от 0° до 30°), суммарный показатель RV_{5,6}+SV₁.

Полученные результаты обследования подвергнуты статистической обработке с помощью программы приложения Microsoft-Statistica. Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения. Достоверность различий определялась с помощью критерия t Стьюдента (при нормальном распределении признака) и критерия Манна-Уитни (при асимметричном распределении признака). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке качественных параметров рассчитывались критерии χ^2 , Z. Достоверность изменений показателей в процессе наблюдения оценивалась с использованием параметрического парного t-критерия Стьюдента и непараметрического w-критерия Вилкоксона, применяя поправку Бонферрони. При сравнении переменных в нескольких группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), с последующим проведением Post-hoc анализа.

Результаты исследования

Суммарные результаты изучения динамики ЭКГ-показателей у детей и взрослых в различные сроки после транскатетерного закрытия вторичного ДМПП представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 2.
Изменения ЭКГ у детей (n=40) в различные сроки после транскатетерного закрытия ДМПП

Показатели	Исход	3 день	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 мес
	n = 40	n = 40	N = 38	n = 40	n = 39	n = 38
ЧСС, уд/мин	90,9±1,9	89,5±2,3	86,3±2,5	86,2± 2,8	79,2± 2,4*	77,4±2,6**
угол α°	84,6±4,5	73,4±4,8*	81,8±5,2	80,6±4,1	73,8 ±4,4	63,3±5,4*
P, мм	1,6±0,07	1,5±0,06	1,7±0,11	1,6±0,08	1,6±0,09*	1,5±0,09*
P, сек	0,09±0,002	0,08± 0,002**	0,08 ± 0,003**	0,08 ± 0,003***	0,08 ± 0,005	0,08 ± 0,003**
P-Q, сек	0,15 ± 0,003	0,15±0,004	0,16±0,004***	0,16 ± 0,005*	0,17 ± 0,005*	0,17 ± 0,004**
QRS, сек	0,10 ± 0,004	0,09 ± 0,003***	0,08 ± 0,002***	0,08 ± 0,002***	0,09 ± 0,004***	0,08 ± 0,003***
Q-T сек	0,39 ± 0,003	0,38 ± 0,003	0,39 ± 0,007	0,39 ± 0,006	0,39 ± 0,01	0,38 ± 0,003
Q-T _{корр.} Сек	0,44 ± 0,006	0,45 ± 0,006	0,44 ± 0,007	0,44 ± 0,006*	0,44 ± 0,009	0,42 ± 0,006*
RV ₁ мм	5,5 ± 0,6	5,0±0,7*	4,8±0,5	4,2 ± 0,8	4,1 ± 0,6	3,7±0,7**
SV ₅ мм	6,2 ± 0,5	6,1 ± 0,6	6,3 ± 0,7	5,3 ± 0,5	4,6±0,9	5,0±0,8**
RV ₁ + SV ₅ , мм	12,2 ± 1,0	11,5 ± 1,3*	11,3 ± 0,9	9,3 ± 0,9**	8,2 ± 1,1	7,9±1,0**

Примечание: достоверность различий между значениями, найденными при фоновом исследовании, и в различные сроки после вмешательства: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$

После коррекции дефекта в динамике были отмечены статистически значимое уменьшение амплитуды зубца P: с $1,9 \pm 0,05$ мм исходно до $1,7 \pm 0,09$ мм к концу наблюдения - у взрослых ($p < 0,05$), и с $1,6 \pm 0,07$ мм до $1,5 \pm 0,09$ мм - у детей ($p < 0,05$). Продолжительность зубца P к концу 1 года наблюдения как у взрослых (с $0,09 \pm 0,002$ до $0,08 \pm 0,002$ сек, $p < 0,05$), так и у детей ($0,09 \pm 0,002$ до $0,08 \pm 0,003$ сек, $p < 0,01$) также уменьшалась.

Эффективность и безопасность эндоваскулярной коррекции ДМПП у детей первых трех лет жизни и возможности положительного влияния на патологическое ремоделирование правого предсердия как в когорте пациентов раннего возраста ($1,7 \pm 0,6$ лет), так и в более старшей группе детей ($6,2 \pm 3,2$ лет) указана в ряде работ [5,14].

Отмечалось небольшое, но достоверное увеличение продолжительности интервала P-Q после транскатетерного закрытия ДМПП как у взрослых ($0,16 \pm 0,002$ сек - до и $0,17 \pm 0,003$ сек - после, $p < 0,05$), так и у детей ($0,15 \pm 0,003$ сек и $0,17 \pm 0,004$ сек, соответственно, $p < 0,01$).

Аналогичные изменения претерпевала и длительность комплекса QRS (у взрослых - $0,09 \pm 0,002$ сек - до вмешательства и $0,08 \pm 0,003$ сек - после, $p < 0,001$; у детей - $0,10 \pm 0,004$ сек и $0,08 \pm 0,003$ сек, соответственно, $p < 0,001$).

В целом по группе у взрослых, угол α° , исходно равнявшийся $70,7 \pm 3,9^\circ$, к концу наблюдения (через 12 месяцев) составил $57,1 \pm 5,9^\circ$. У детей угол α° , исходно равнявшийся $84,6 \pm 4,5^\circ$, к концу наблюдения составил $63,3 \pm 5,4^\circ$.

Отклонение ЭОС вправо исходно регистрировалась у 16 (32%) взрослых (угол α в среднем составлял 103°) и 20 (50%) детей (угол α в среднем составлял 105°). К концу наблюдения (через 12 месяцев) отклонение ЭОС вправо сохранялось лишь у 6 (12%) взрослых и 4 (10%) детей ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что у детей наблюдается более частая нормализация исходно отклоненной вправо электрической оси сердца по сравнению со взрослыми (рис.1).

Нормальное положение ЭОС до вмешательства отмечалось у 8 (16%) взрослых (угол α в среднем равнялся 57°), и 2 (5%) - детей (угол α в среднем равнялся 64°), через 12 месяцев - у 6 (12%) взрослых и 1 (2,5%) пациента младшей возрастной категории.

Горизонтальное положение ЭОС до коррекции отмечалось у 4 (8%) взрослых (угол α в среднем равнялся 26°) и 2 (5%) детей (угол α в среднем равнялся 15°), к концу наблюдения у 3 (6%) взрослых и у детей она не изменялась.

У одного (2%) пациента взрослой группы наблюдалось отклонение ЭОС влево (угол $\alpha - 42^\circ$) как до, так и после операции, обусловленной неполной блокадой передней ветви левой ножки п.Гиса, и в другом случае (2%) - сохранялась ЭКГ типа S_I-S_{II}-S_{III}. Также у одного ребенка до и после коррекции отмечался S_I-S_{II}-S_{III} тип ЭКГ.

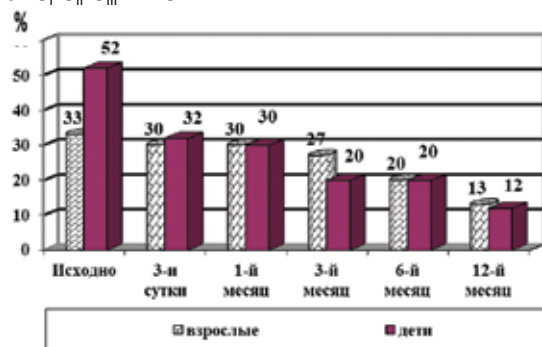
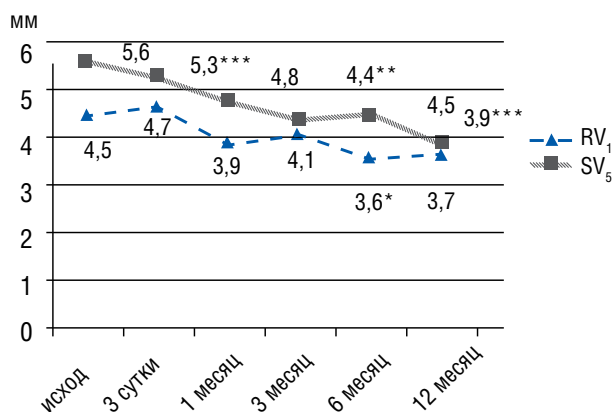


Рис 1. Сравнительная динамика отклонения электрической оси сердца вправо (в %) в различные сроки после транскатетерного закрытия ДМПП у взрослых и детей

Таким образом, из 50 взрослых больных положение электрической оси сердца нормализовалось у 10 (20%), отчетливая тенденция к нормализации отмечена еще у 8 (16%) больных. У 20 (40%) пациентов ЭОС не претерпевала существенных изменений. Из 40 детей в отдаленные сроки после коррекции порока нормализация ЭОС или уменьшение степени ее отклонения вправо отмечены в 18 (45%) случаях, отчетливая тенденция к вертикальному положению ЭОС отмечена у 22 (55%) больных.

В ближайшие и отдаленные сроки после коррекции дефекта выявились четкие признаки уменьшения перегрузки и гипертрофии правых отделов сердца.

У взрослых исходно амплитуда зубца R в отведении V_1 составила в среднем $3,7 \pm 0,4$ мм, к концу наблюдения $3,2 \pm 0,5$ мм (рис. 2).



Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий з. RV_1 на 6-й месяц; ** $p < 0,01$ - достоверность различий з. SV_5 на 3-й месяц; *** $p < 0,001$ - достоверность различий з. SV_5 на 3-и сутки и 12-й месяц по сравнению с исходными данными.

Рис.2. Сравнительная динамика амплитуды RV_1 и SV_5 у детей и взрослых в различные сроки после транскатетерного закрытия ДМПП

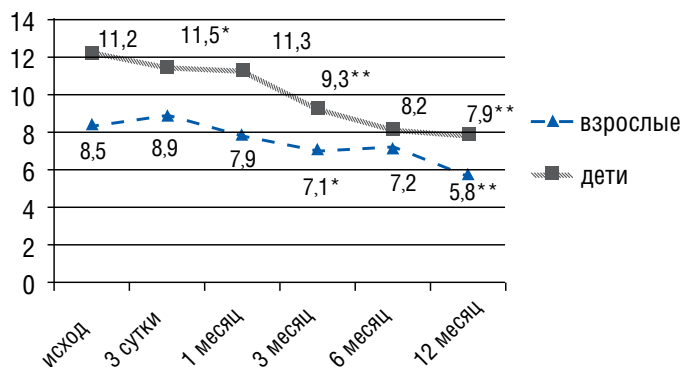
Значения данного зубца больше 7 мм до операции наблюдались у 14 (28%) больных, к 3 месяцу после вмешательства - у 10 (20%), к 12 месяцу - лишь у 6 (12%) пациентов.

У детей зубец R в отведении V_1 превышал 7 мм до операции у 10 (25%), к 6 месяцу после операции - у 6 (15%), к 1 году - лишь у 2 (5%) детей. Отмечалось достоверное уменьшение амплитуды данного зубца у детей от исходного $5,5 \pm 0,6$ до $3,7 \pm 0,7$ мм к концу наблюдения ($p < 0,01$).

Амплитуда зубца S в отведении V_5 у взрослой группы до операции была больше 7 мм у 36 (72%) больных, к 3 месяцу - у 24 (48%), к 6 месяцу - у 16 (32%) и к 12 месяцу после коррекции - лишь у 6 (12%) пациентов. Исходно его амплитуда у взрослых составила $4,9 \pm 0,4$ мм и к 12 месяцу наблюдения - $4,4 \pm 0,7$ мм.

У детей зубец S в отведении V_5 до операции был глубже 7 мм в 16 (40%) случаях, к 6 месяцу - в 12 (30%) и через 1 год после операции - в 10 (25%). Исходно амплитуда данного зубца составляла $6,2 \pm 0,5$ мм, к концу наблюдения - $5,0 \pm 0,8$ мм ($p < 0,01$).

Суммарный признак гипертрофии правого желудочка - $RV_1 + SV_{5,6} > 10,5$ мм встречался до коррекции порока у 20 (40%) больных взрослой группы. Уже к 1 месяцу после вмешательства наблюдалось уменьшение частоты регистрации этого показателя до 14 (28%) человек и в отдаленные сроки (1 год) - у 10 (20%) пациентов. Отмечалось достоверное снижение суммарного показателя $RV_1 + SV_{5,6}$ с исходного $8,5 \pm 0,6$ мм до $5,8 \pm 0,7$ мм к концу наблюдения ($p < 0,05$).



Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий показателя ($RV_1 + SV_{5,6}$) у взрослых 3-й и 12-й месяцы; ** $p < 0,01$ - достоверность различий показателя ($RV_1 + SV_{5,6}$) у детей на 3-й и 12-й месяцы по сравнению с исходными данными.

Рис. 3. Сравнительная динамика суммарного показателя $RV_1 + SV_{5,6}$ по группам в различные сроки после транскатетерного закрытия ДМПП

В отношении суммарного признака $RV_1 + SV_{5,6} > 10,5$ мм у детей, встречавшегося до коррекции в 24 (60%) случаях, также отмечалось уменьшение частоты регистрации - до 20 (50%) к 6 месяцу наблюдения и до 18 (45%) - к 12 месяцу. Значение суммарного показателя $RV_1 + SV_{5,6}$ после коррекции порока снизилось от $12,2 \pm 1,0$ исходно до $7,9 \pm 1,0$ мм ($p < 0,01$) к концу наблюдения (рис.3).

Для ДМПП характерен комплекс rSR в отведениях $V_{1,2}$. По мере нарастания легочной гипертензии вектор R увеличивается, а желудочковый комплекс в V_1 приобретает форму qR или R. Изменения эти следует рассматривать как электрокардиографическое отражение гипертрофии правого желудочка [4].

В отдаленные сроки после коррекции порока, особенно при динамическом наблюдении, отмечается изменение формы комплекса QRS, свидетельствующее об уменьшении гипертрофии правого желудочка: желудочковый комплекс будучи до операции типа rSR, после операции приобретает вид rSr [15].

Наиболее частыми вариантами конфигурации комплекса QRS в отведении V_1 до коррекции порока были rSR' и rSr' - они определялись в 40 (80%) случаев во взрослой категории: в 12 (24%) случаях в виде rSr' и в 28 (56%) - rSR'. После операции (3 сутки) конфигурация rSr' наблюдалась в 21 (42%) случаях, комплекс rSR' - в 18 (36%), в одном случае комплекс QRS приобрел вид rS. К 3 месяцу конфигурация rSR' наблюдалась лишь в 8 (16%) случаях, комплекс rSr' - в 16 (32%) и rS - в 22 (44%) случаях. К 12 месяцам в 32 (64%) случаях комплекс QRS имел вид - rS, в 12 (24%) случаях - rSr' и только в 2 (4%) - rSR'.

У детей вариантами конфигурации комплекса QRS в отведении V_1 до коррекции были rSR' - в 20 (50%) случаях и в 8 (20%) случаях - rSr'. После операции (3-и сутки) комплекс типа rSR' наблюдался в 12 (30%) случаях, в 8 (20%) сохранялся тип rSr' и в 8 (20%) случаях комплекс QRS приобрел тип rS. К 3 месяцу конфигурация rSR' наблюдалась лишь в 4 (10%) случаях, rSr' - в 10 (25%) и rS - в 14 (35%) случаях. К 12 месяцам только в 2-х случаях сохранялся тип rSR', тип rSr' - в 12 (30%) и rS - в 14 (35%) случаях.

По данным эхокардиографического исследования также отмечалось уменьшение степени объемной перегрузки правых отделов, но существенных отличий между группами взрослых и детей не наблюдалось.

У взрослых редукция правых отделов сердца до нормальных значений наблюдается спустя 3 месяца после имплантации окклюдера. Отмечалось достоверное уменьшение объема ПП составив исходно $33 \pm 2,7$ мл/м² к концу наблюдения $12 \pm 1,3$ мл/м² ($p < 0,01$); объема ПЖ – от $100 \pm 7,1$ до $43 \pm 3,8$ мл/м² ($p < 0,001$).

У детей транскатетерное закрытие вторичного ДМПП окклюдером Amplatzer сопровождалось ранней (3-и сутки) и значительной редукцией правых отделов сердца уже к 3 месяцу наблюдения. Наблюдалось достоверное уменьшение объема ПП от исходного $30 \pm 1,7$ мл/м² до $11 \pm 0,5$ мл/м² – к концу наблюдения ($p < 0,01$); объема ПЖ – от $79 \pm 5,7$ до $36 \pm 2,2$ мл/м² ($p < 0,001$).

Таким образом, сравнительный анализ динамики ЭКГ показателей до и после транскатетерной коррекции вторичного ДМПП показал, что у детей по сравнению со взрослыми наблюдается более выраженная динамика уменьшения отклонения ЭОС вправо (40%) и тенденция к вертикализации ЭОС (58%) ($p < 0,05$). Кроме того, у детей регресс ЭКГ признаков ГПЖ, сочетающийся с нормализацией электрической оси сердца или значительным уменьшением ее отклонения вправо, отмечается уже через 6 месяцев, тогда как у взрослых регресс признаков ГПЖ и вертикализация ЭОС отмечается в более поздние сроки (12 месяцев). Более частый и более ранний регресс электрокардиографических признаков гипертрофии правого желудочка у детей по сравнению со взрослыми пациентами диктуют необходимость выполнения коррекции ДМПП в детском возрасте.

vtorichnogo defekta mezhpredserdnoj peregorodki. Kardiologija 1983; 1: 63-67.

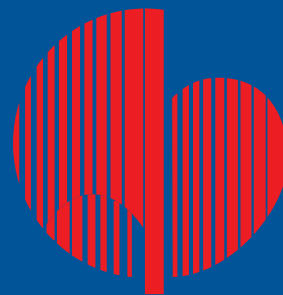
4. Кубергер М.Б. Руководство по клинической электрокардиографии детского возраста. М: Медицина, 1983. 367 с. / Kuberger M.B. *Rukovodstvo po klinicheskoy jelektrokardiografii detskogo vozrasta. M: Medicina, 1983. 367 s.*
5. Тарасов Р.С., Карташян Э.С., Ганюков В. И., Сизова И. Н. Транскатетерная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различных возрастных групп. Российский кардиологический журнал 2013; 3(11): 40–44. / Tarasov R.S., Kartashjan Je.S., Ganjukov V. I., Sizova I. N. *Transkataternaja korrekcija defekta mezhpredserdnoj peregorodki u detej razlichnyh vozrastnyh grupp. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2013; 3(11): 40–44.*
6. Усупбаева Д.А., Дадабаев М.Х. Диагностика и транскатетерное закрытие вторичного дефекта межпредсердной перегородки. Бишкек, 2007. 108 с. / Usupbaeva D.A., Dadabaev M.H. *Diagnostika i transkateternoe zakrytie vtorichnogo defekta mezhpredserdnoj peregorodki. Bishkek, 2007. 108 s.*
7. Bishop J.E., Rhodes S., Laurent G.J. et al. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload. *Cardiovasc Res. 1994. Vol. 28, N 10. P. 1581-1585.*
8. Davies H, Oliver GC, Rappoport WJ, Gazetopoulos N. Abnormal left heart function after operation for atrial septal defect. *Br Heart J. 1970 Nov;32(6):747-53.*
9. Du Z.D., Cao Q.L., Koenig P. et al. Speed off normalization of right ventricular volume overload after transcatheter closure of ASD in children and adults. *Am J Cardiol. 2001. Vol. 88, N 12. P. 1450-1453.*
10. Forfang K. Electrocardiographic findings before and after surgery for atrial septal defect of the secundum type in middle-aged patients. *Cardiology. 1978. Vol. 63, N 2. P. 94-106.*
11. Forfang K., Woxholt G. Radiological findings in atrial septal defect in the middle-aged. *Europ. J. Cardiol. 1978. 7. P. 71-83.*
12. Pearlman A.S., Borer J.S., Clars C.E. et al. Abnormal right ventricular size and ventricular septal motion after atrial septal defect closure: etiology and functional significance. *Am J Cardiol. 1978. Vol. 41, N 2. P. 295-301.*
13. Reid J.M., Stevenson J.C. Cardiac arrhythmias following successful surgical closure of atrial septal defect. *Brit. Med. J. 1967. Vol. 29, N 5. P. 742-747.*
14. Van De Bruaenel A., Moons P., Post M.C., Luermans J.G., Delcroix M. et al. Predictive model for late atrial arrhythmia after closure of an atrial septal defect. *Int J Cardiol. 2013, Vol. 164, N 3. P. 318-22.*
15. Veldtman G.R., Razack V., Siu S. et al. Right ventricular form and function after percutaneous atrial septal defect device closure. *J Am Coll Cardiol. 2001. Vol. 37, N 8. P. 2108-2113.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбатьелло Л.Г., Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Чазова И.Е. Электрокардиографическая картина у больных с врожденным дефектом межпредсердной перегородки, оперированных во взрослом возрасте. *Кардиология 2003; 2: 60-64.* / *Ambat'ello L.G., Blinova E.V., Sahnova T.A., Chazova I.E. Jelektrokardiograficheskaja kartina u bol'nyh s vrozhdenym defektom mezhpredserdnoj peregorodki, operirovannyh vo vzrosлом vozraste. Kardiologija 2003; 2: 60-64.*
2. Баллюзек Ф.В. – В кн.: Всесоюзный симпозиум по проблеме легочной гипертензии. 1-й. Материалы. Л., 1968. С. 63-54. / *Baljuzek F.V. – V kn.: Vsesojuznyj simpozium po probleme legochnoj gipertenzii. 1-j. Materialy. L., 1968. S. 63-54.*
3. Константинов Б.А., Громова Г.В., Амабле Д.А. и др. Изменения ЭКГ и сопоставление с рентгенологическими данными в отдаленном периоде после операции по поводу вторичного дефекта межпредсердной перегородки. *Кардиология 1983; 1: 63-67.* / *Konstantinov B.A., Gromova G.V., Amable D.A. i dr. Izmenenija JeKG i sopostavlenie s rentgenologicheskimi dannymi v otdalennom periode posle operacii po povodu*

Министерство здравоохранения Российской
Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



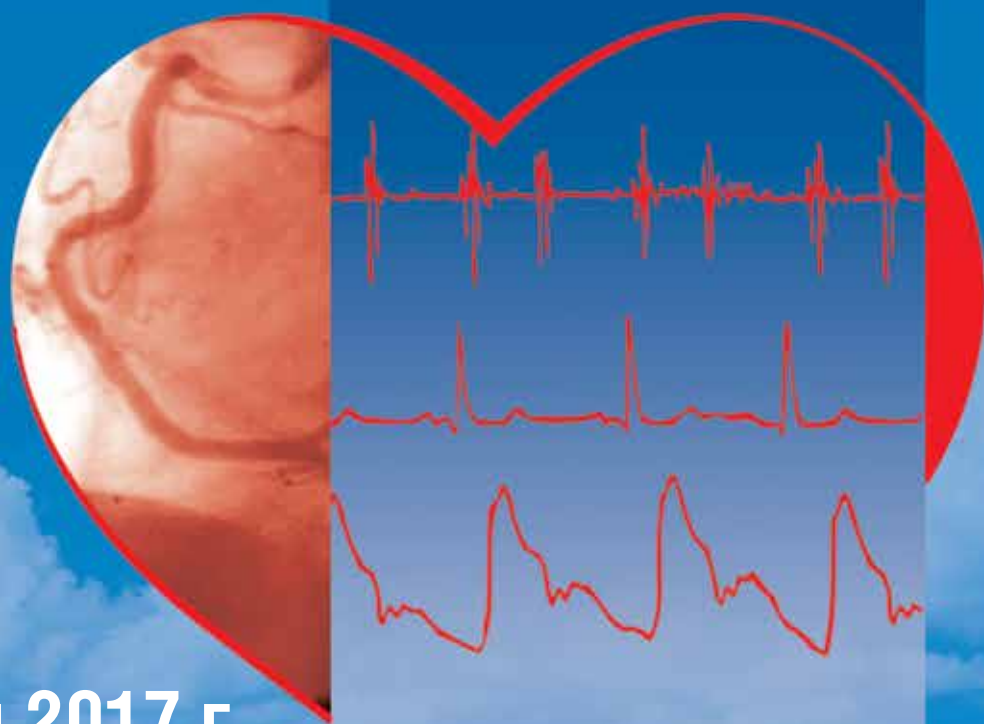
«Достижения современной кардиологии»

Всероссийская научно-практическая конференция
(57 ежегодная сессия РКНПК)

*Прием тезисов
до 15 апреля 2017 г.*

*на сайте
www.cardioweb.ru*

**31 мая-1 июня 2017 г.
г. Москва**



ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ В ОЦЕНКЕ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ АОРТАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АОРТОАРТЕРИТОМ

Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А., Рогоза А.Н.

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

ULTRASONIC METHODS IN EVALUATION OF LOCAL AND REGIONAL AORTIC STIFFNESS IN PATIENTS WITH TAKAYASU AORTOARTERITIS

Andreevskaya M.V., Chichladze N.M., Saidova M.A., Rogoza A.N.

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

АННОТАЦИЯ

Цель: анализ локальной и региональной жесткости различных отделов аорты с использованием комплекса ультразвуковых методов исследования у пациентов с неспецифическим аортоартериитом различных типов и разной степени активности воспалительного процесса.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 23 пациента с неспецифическим аортоартериитом (НАА), все женского пола, в возрасте 39 (34;55) лет и 34 практически здоровых добровольца из группы контроля (15 мужчин и 19 женщин) в возрасте 43 (37;46) лет. Всем исследуемым проводилось измерение скорости пульсовой волны в аорте (аСПВ) методом ультразвукового дуплексного сканирования и локальная жесткость брюшного (БрОА) и грудного (ГрОА) отделов аорты. Пациентам с НАА определялась активность воспалительного процесса по критериям повышенных значений вЧСРБ и СОЭ.

Результаты: По данным УЗ метода у пациентов с НАА аСПВ существенно и достоверно возрастала 9,3 (7,6;11) м/с по сравнению с группой контроля 5,2 (4,8;5,5) м/с $p < 0,0001$. Локальная жесткость для βГрОА также значительно увеличивалась до 11,8 (7,3;20), в сравнении с группой контроля 4,9 (4,1; 5,5), $p < 0,0001$. Увеличение индекса жесткости βБрОА у пациентов с НАА было менее выражено 7,2(4;11,4) в сопоставлении с контрольной группой 5,3 (4,8;5,8). Максимальное возрастание аортальной жесткости наблюдается у пациентов с активностью воспалительного процесса при сопоставлении с пациентами с ремиссией: βГрОА – на 32% - 14 (8,6;19,5) в сравнении с 10,6 (6,8;18,1); и аСПВ – на 30% - 11,2(7,7;13,6) м/с в сравнении с 8,6 (7; 10,6) м/с соответственно. Возрастание индекса жесткости β БрОА выражено меньше 8% - 7,8(3,6;11) у пациентов с активностью воспалительного процесса в сравнении с 7,2(4,5;11,4) у пациентов с ремиссией. При анализе связи показателей жесткости аорты с критериями воспаления наблюдалась умеренная достоверная корреляция уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и значения аСПВ с коэффициентом корреляции 0,46.

ABSTRACT

The aim: Analysis of local and regional stiffness of the abdominal and thoracic aorta with the use of complex ultrasound studies in patients with Takayasu aortoarteritis different types and different degrees of inflammatory activity.

Materials and methods: The study is included 23 patients with Takayasu aortoarteritis (TAA), all female, at the age of 39 (34;55) years and 34 healthy volunteers from the control group (15 men and 19 women) at the age of 43(37;46) years. Pulse wave velocity in the aorta (aPWV) using ultrasound duplex scanning and local stiffness of the abdominal (AA) and thoracic aorta (TA) were measured in all studied. Activity of the inflammatory process on the criteria of high parameters of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined in patients with TAA.

Results: According to ultrasound method in patients with TAA aPWV significantly and reliably increased 9,3 (7,6;11) m/s compared to the control group 5,2 (4,8;5,5) m/s $p < 0,0001$. Local stiffness for β TA also significantly increased to 11.8 (7,3;20), in comparison with the control group at 4.9 (4,1; 5,5), $p < 0,0001$. The increase in stiffness index β AA in patients with TAA was less pronounced - 7.2(4;11,4) in comparison with the control group 5,3 (4,8;5,8). The maximum increase in aortic stiffness is observed in patients with activity of inflammatory process in comparison with the patients with remission: β TA – 32% - 14 (8,6;19,5) compared to 10,6 (6,8;18,1); and aPWV – 30% - 11,2(7,7;13,6) m/s compared to 8,6 (7; 10,6) m/s, respectively. The increase of stiffness index β AA expressed less than 8% - 7,8(3,6;11) in patients with activity of inflammatory process in comparison with 7,2(4,5;11,4) in patients with remission. In the analysis of relation of index of aortic stiffness with the criteria of inflammation were observed moderate significant correlation of the level of hsCRP and aPWV with a correlation coefficient of 0,46.

Заключение: В группе пациентов с НАА выявляется повышенная жесткость аорты. При активном воспалительном процессе у пациентов с НАА локальная и региональная жесткость аорты выше по сравнению с таковой у пациентов с ремиссией. При анализе взаимосвязи одного из критериев воспаления высокочувствительного С-реактивного белка и показателя региональной жесткости аорты наблюдается умеренная достоверная корреляция с коэффициентом корреляции 0,46. Исследование подтвердило точку зрения, что одной из детерминант повышения аортальной жесткости является наличие воспалительного процесса артериальной стенки.

Ключевые слова: жесткость аорты, ультразвуковое исследование, ультразвуковое дуплексное сканирование, аортальная скорость пульсовой волны, аортальный индекс жесткости, неспецифический аортоартериит

Conclusion: Aortic stiffness is significantly increase in patients with TAA. Aortic stiffness in patients with TAA with active inflammatory process is higher than that in patients with remission. In the analysis of the hsCRP and aPWV there is a moderate significant correlation with a correlation coefficient of 0,46. The study confirmed the view that one of the determinants of the increase of aortic stiffness is inflammatory process of the arterial wall.

Key words: aortic stiffness, ultrasonography, ultrasound duplex scanning, aortic pulse wave velocity, aortic stiffness index, Takayasu aortoarteritis

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рогоза Анатолий Николаевич	д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н., профессор, заведующая лабораторией ультразвуковых исследований отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Чихладзе Новелла Михайловна	д.м.н., профессор, в.н.с. отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Андреевская Марина Владимировна	к.м.н., м.н.с. лаборатории ультразвуковых исследований отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская 15а; тел. 8-495-414-61-72; marineracrim@mail.ru

Неспецифический аортоартериит (НАА) – хроническое воспалительное гранулематозное заболевание сосудов аутоиммунного генеза, поражающее преимущественно крупные сосуды – различные отделы аорты и отходящие от нее артерии эластического и мышечно-эластического типов [1]. Патологический процесс весьма variabelен и зависит от стадии воспалительного процесса. При этом в разных сегментах аорты и крупных артериях могут происходить различные фазы патологического процесса одновременно с преобладанием одной из стадий. Как сам воспалительный процесс, так и возникающие изменения жесткости сосудистой стенки, характеризуются локальными индексами жесткости аорты и региональным показателем – скоростью пульсовой волны [2,3]. В качестве интегрального показателя традиционно используется каротидно-фemorальная СПВ [4], однако измерение этого параметра часто бывает невозможным при данной патологии из-за особенностей изменения сосудистого русла. При этом доступно определение аортальной скорости пульсовой волны (аСПВ) с использованием разработанного нового протокола ультразвукового исследования аорты [5]. Исследование ультразвуковыми методами локальной и региональной аортальной жесткости позволяет проследить состояние сосудистой стенки как грудного, так и брюшного отделов аорты. Однако практически не встречается исследований жесткости аорты у пациентов с НАА при разном поражении грудного и брюшного отделов аорты. Следует подчеркнуть, что НАА относится к числу

редкой сосудистой патологии и исследования на эту тему крайне немногочисленны.

Цель исследования: анализ локальной и региональной жесткости различных отделов аорты с использованием комплекса ультразвуковых методов исследования у пациентов с неспецифическим аортоартериитом различных типов и разной степени активности воспалительного процесса.

Исследуемые группы: В описании характеристик приведены медиана и интерквартильный размах. В исследовании приняли участие 23 пациента с НАА, все женского пола, в возрасте 39 (34;55) лет, артериальное давление (АД) 140(131;162)/80(70;86) мм рт. ст. и 34 практически здоровых добровольца из группы контроля (15 мужчин и 19 женщин) в возрасте 43(37;46) лет, АД 120(110;124)/78(70;80) мм рт. ст. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в крови у пациентов с НАА была 2,1 (0,6; 8,2), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 11 (9;23) мм/час. Пациенты с НАА принимали следующие группы препаратов: Глюкокортикоиды, цитостатики, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, статины. Клинико-демографическая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

В группе с НАА в соответствии с классификацией 1967 года А. Уено [6], дополненной в 1979 году Е. Lupi-Herrera [7]. НАА I типа (изолированное поражение ветвей дуги аорты) был диагностирован у 5 пациентов, НАА II типа (поражение только торакоаб-

доминантного сегмента с висцеральными ветвями и почечными артериями, без вовлечения ветвей дуги аорты) у 1 пациента, НАА III типа (комбинация первых двух типов) у 15 пациентов, НАА IV типа (поражение любых отделов аорты, но с обязательным вовлечением в патологический процесс ветвей легочной артерии) у 2 пациентов. Активность воспалительного процесса по критериям повышенных значений вЧСРБ и СОЭ у пациентов с НАА в период проведения исследования была выявлена у 8 человек. У всех больных НАА была диагностирована артериальная гипертония (АГ). При различных значениях АД на обеих руках использовались АД с большим значением, а при невозможности измерения АД на руках измерялось АД на бедре и применялась разработанная ранее формула пересчета [8].

Таблица 1.
Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов

Патология	НАА	Контроль
Количество обследованных, чел	n=23 0/23	n=34 15/19
Возраст, лет	39 (34;55)	43 (37;46)
Артериальное давление САД/ДАД, мм рт. ст.	140 (131;162)/ 80 (70;86)	120 (110;124)/ 78 (70;80)

Примечания: м/ж – мужской пол/женский пол;
САД/ДАД – систолическое артериальное давление/диастолическое артериальное давление.

Методы

Пациентам с НАА и лицам контрольной группы была оценена региональная жесткость аорты, аСПВ, методом ультразвукового дуплексного сканирования [9]. Подробное описание разработанного нами протокола измерения аСПВ представлено в работе [5].

Всем исследуемым пациентам была измерена локальная жесткость брюшного и грудного отделов аорты: в восходящем отделе грудной аорты (ГрОА) – на 3 см дистальнее аортальных клапанов, в брюшном отделе (БрОА) – в области бифуркации. Исследования проводили с использованием М-режима УЗИ. Измерялись минимальный и максимальный диаметры просвета сосуда. Расчет показателя локальной жесткости β производился по формуле:

$$\beta = \ln(P_{\text{сист}}/P_{\text{диаст}})/(\Delta D/D_{\text{мин}})[10];$$

где $\Delta D = D_{\text{max}} - D_{\text{min}}$; D_{max} , D_{min} – наибольший и наименьший диаметры сосуда соответственно; ΔP – пульсовое давление; $P_{\text{сист}}$, $P_{\text{диаст}}$ – систолическое и диастолическое давление соответственно.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Измеряемые величины представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиль).

Для оценки достоверности различий между двумя группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Для выявления взаимосвязи между ненормально распределенными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считались отличия при значениях $p < 0,05$ [11,12].

Результаты

Оценка региональной и локальной жесткости аорты у пациентов с НАА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц приведена в табл.2.

Таблица 2.
Сравнение показателей жесткости аорты пациентов с неспецифическим аортоартериитом и группы контроля

Показатель	НАА	Контроль
аСПВ м/с	9,3 (7,6;11)*	5,2 (4,8;5,5)
β ГрОА	11,8 (7,3;20)*	4,9 (4,1; 5,5)
β БрОА	7,2 (4;11,4) $p=0,06$	5,3 (4,8;5,8)

* $p < 0,0001$

Все показатели аортальной жесткости у пациентов с НАА демонстрировали повышение. При этом региональная жесткость аорты, аСПВ, существенно и достоверно возрастала 9,3 (7,6;11) м/с по сравнению с группой контроля 5,2 (4,8;5,5) м/с $p < 0,0001$. Локальная жесткость для β ГрОА также значительно увеличивалась до 11,8 (7,3;20), в сравнении с группой контроля 4,9 (4,1; 5,5), $p < 0,0001$. Увеличение индекса жесткости β БрОА у пациентов с НАА было менее выражено 7,2(4;11,4) в сопоставлении с контрольной группой 5,3 (4,8;5,8) и не достигало статистически значимых отличий ($p=0,06$).

При анализе индивидуальных результатов обязательным является наличие выработанных «должных величин», зависящих от возраста. Такие величины были выработаны нами для региональной жесткости аорты, аСПВ [5], что позволяет провести сопоставление аСПВ каждого пациента с нормативным показателем. Для коэффициента жесткости β нормативы с поправкой на возраст в настоящее время не выработаны, поэтому подобный анализ не проводился. В группе пациентов с НАА значения аСПВ выходили за пределы нормальных у 78% пациентов (18 из 23 пациентов).

Одной из возможных причин повышения аортальной жесткости при НАА является воспалительный процесс сосудистой стенки [2,3]. Для проверки этой гипотезы мы использовали два подхода – сопоставление показателей жесткости у пациентов с наличием и отсутствием активности воспалительного процесса и анализ корреляционной связи региональной жесткости аорты, аСПВ, с критериями воспаления - вЧСРБ и СОЭ.

У пациентов с НАА с активностью воспалительного процесса аСПВ выше по сравнению с таковой у пациентов без наличия активности воспалительного процесса, но без достоверных от-

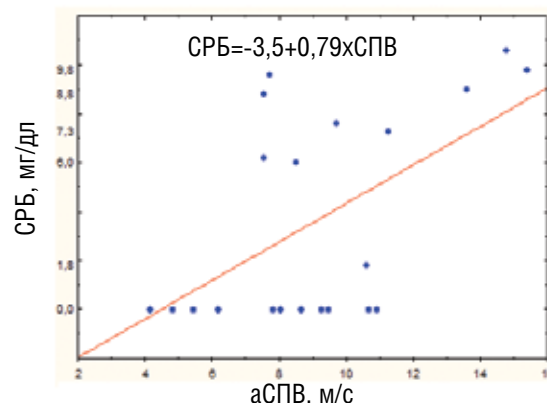


Рисунок 1. Линейная корреляция уровня С-реактивного белка и аСПВ у пациентов с НАА. $r=0,46$, $p=0,03$

личий, видимо, из-за малочисленности сравниваемых подгрупп (таб.3). Максимальное возрастание у пациентов с активностью воспалительного процесса при сопоставлении с пациентами с ремиссией наблюдается для показателей β ГрОА – на 32% – 14 (8,6;19,5) в сравнении с 10,6 (6,8;18,1) – и аСПВ – на 30% – 11,2(7,7;13,6)м/с в сравнении с 8,6 (7; 10,6) м/с соответственно. Возрастание индекса жесткости β БрОА выражено меньше 8% – 7,8(3,6;11) у пациентов с активностью воспалительного процесса в сравнении с 7,2(4,5;11,4) у пациентов с ремиссией.

При анализе связи показателей жесткости аорты с критериями воспаления – вЧСРБ и СОЭ наблюдалась умеренная достоверная корреляция уровня вЧСРБ и значения аСПВ с коэффициентом корреляции 0,46 (рис.1). Не получено значимой корреляции между показателем СОЭ и аСПВ. При анализе взаимосвязи локальных параметров жесткости аорты с критериями активности воспалительного процесса значимой корреляции не наблюдается.

В исследовании приняли участие пациенты с НАА разных типов. У большинства (15 пациентов) был диагностирован НАА III типа. При сопоставлении показателей аортальной жесткости в данной выборке достоверных отличий между показателями у пациентов разных типов поражения артерий не получено (таб.3).

Обсуждение

В представленной работе проведен анализ жесткости аорты у пациентов с редко встречающейся патологией сосудов – неспецифическим аортоартериитом. У 23 обследованных нами пациенток с различной распространенностью и различной степенью активности воспалительного процесса выявлено значимое увеличение показателей жесткости аорты в сравнении с группой контроля. Повышенное значение аСПВ было выявлено у 78% пациентов. В научной литературе представлены лишь единичные наблюдения изучения эластических свойств аорты у больных НАА. Наши данные об увеличенной жесткости ГрОА у пациентов с НАА нашли подтверждение в немногочисленных результатах других исследователей. Так, при сравнении изменения эластических свойств аорты у пациентки с НАА и контрольной группы [2] выявлено увеличение β ГрОА до 9,6 в сравнении с β ГрОА контрольной группы $3,5 \pm 1,3$. В нашей работе также получены данные о достоверном возрастании β ГрОА у пациентов с НАА до 11,8 (7,3;20) по сравнению с контрольной группой 4,9(4,1;5,5), $p < 0,0001$. Также мы наблюдали возрастание регионального параметра аортальной жесткости аСПВ в группе

пациентов с НАА по сравнению с группой контроля 9,3(7,6;11) м/с и 5,2 (4,8;5,5)м/с соответственно ($p < 0,0001$). Наши результаты согласуются с данными литературы [3], где при исследовании СПВ в каротидно-феморальном сегменте, проведенном на приборе Complior, у 10 пациентов с НАА кфСПВ была равной $12,0 \pm 4,3$ м/с, что было достоверно выше по сравнению с кфСПВ в контрольной группе $8,3 \pm 1,1$ м/с ($p < 0,001$).

Авторами [3] отмечено, что кфСПВ, отражающая жесткость крупных артерий эластического типа, была выше у пациентов с НАА в сравнении с контрольной группой, несмотря на наличие терапии антигипертензивными и противовоспалительными препаратами. В проведенном нами исследовании были получены подобные результаты, при этом анализ параметров жесткости аорты у пациентов с НАА был проведен также без отмены терапии.

Как в нашем наблюдении, так и в работах других авторов основные ограничения при исследовании пациентов с НАА – малочисленность обследуемых пациентов, что обусловлено редкостью заболевания, следует также учитывать разброс возрастных показателей, отличающихся от группы контроля, трудности в измерении АД.

Привлекают внимание полученные нами результаты при определении локальной жесткости брюшного отдела аорты у пациентов с НАА: из всех изучаемых параметров аортальной жесткости наименьшие отличия при сравнении с группой контроля получены для β БрОА – 7,2(4;11,4) – в группе с НАА и 5,3(4,8;5,8) в группе нормы. У ряда пациентов определяется парадоксально низкая жесткость БрОА, что требует дополнительных исследований. Большой разброс значений индекса β БрОА в группе с НАА может быть обусловлен включением в исследование пациентов разного типа поражения артерий и различной активностью воспалительного процесса, что требует более детального анализа, который будет представлен в последующих публикациях.

Для более детального анализа было проведено исследование аортальной жесткости у пациентов с НАА в группах с наличием и отсутствием активного воспалительного процесса. Просматривается отчетливая тенденция к возрастанию жесткости аорты у пациентов с активностью воспалительного процесса – для индекса β ГрОА наблюдается возрастание жесткости на 32%, для параметра региональной жесткости аорты аСПВ – определяется возрастание на 30%. Для β БрОА возрастание жесткости менее показательно 8%. При этом выявлена умеренная корреляционная связь аСПВ и вЧСРБ ($r = 0,46$, $p = 0,03$). Достоверной корреляции аСПВ и СОЭ не наблюдалось. В еди-

Таблица 3.

Распределение показателей жесткости в зависимости от типа НАА и активности воспалительного процесса у пациентов с НАА

	Возраст, лет	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	аСПВ, м/с	β ГрОА	β БрОА
НАА а+ (n=9)	42 (32;56)	135 (130;151)	80 (70;90)	11,2 (7,7; 13,6)	14 (8,6; 19,5)	7,8 (3,6; 11)
НАА а- (n=14) НД	40 (35;49) НД	145 (134;159) НД	80 (70;82) НД	8,6 (7;10,6) НД	10,6 (6,8;18,1) НД	7,2 (4,5;11,4) НД
I (5 чел)	39 (32;41)	137 (130; 141)	80 (77;84)	7,6 (6,2; 10,7)	8,1 (5,9; 9,2)	5,6 (4,2;7,2)
II (1 чел)	25	135	80	12,3	16,9	5,49
III (15 чел)	39 (35;55)	149 (131;158)	80 (70;90)	9,3 (7,9; 9,8)	11,1 (7,3;20,1)	7,5 (3,7;11)
IV (2чел)	38-39	132-110	70-70	7,8-14,8	14,1-47,9	11,4-22,6

НАА а+ – пациенты с активностью воспалительного процесса; **НАА а** пациенты с ремиссией; **I тип** – изолированное поражение ветвей дуги аорты; **II тип** – поражение только торакоабдоминального сегмента аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями, без вовлечения дуги аорты; **III тип** – комбинация первых двух вариантов (и торакоабдоминальный и ветви дуги); **IV тип** – поражение любых отделов аорты с обязательным вовлечением ветвей легочной

нических исследованиях также предпринимались попытки проанализировать связь активности патологического процесса и показателей аортальной жесткости. Представлены результаты исследования, согласно которым не установлено взаимосвязи при сопоставлении уровня вЧСРБ и кфСПВ, а также при сопоставлении СОЭ и кфСПВ [13]. По мнению других авторов получено косвенное подтверждение связи наличия активности воспалительного процесса и артериальной жесткости [14]. Пациенты с активностью воспалительного процесса имели достоверно более высокую плече-лодыжечную СПВ по сравнению с пациентами, находящимися в стадии ремиссии, при этом не было значимой корреляции между значением плече-лодыжечной СПВ и маркерами воспаления – СОЭ и вЧСРБ.

Одним из объяснений отсутствия достоверных отличий параметров жесткости у пациентов с НАА с активностью воспалительного процесса может быть тот факт, что наличие НАА в ряде случаев диагностируется намного позже начала заболевания и необратимые изменения структуры артерий уже произошли – т.е. жесткость артерий уже большая вне зависимости от наличия активности воспалительного процесса. Следует также учитывать тот факт, что до настоящего времени отсутствуют убедительные критерии активности воспалительного процесса, и продолжают исследования в этом направлении. Так, авторы [15,16] перечисляют наиболее часто используемые критерии (клинические проявления, показатели вЧСРБ, СОЭ, данные ангиографии о вовлечении еще не пораженных артерий в патологический процесс) и высказывают сомнения в их диагностической точности. В подтверждение демонстрируется исследование пациентов в «неактивной» фазе НАА по перечисленным критериям, в биоптатах артерий которых выявлены признаки васкулита. Вместе с тем следует отметить, что как свидетельствуют данные литературы, несмотря на то, что вЧСРБ не всегда четко коррелирует с морфологическими изменениями в артериях, этот показатель еще остается наиболее информативным из всех рутинных острофазных показателей.

В проведенном нами исследовании прослеживается неоднородность изменения жесткости грудного и брюшного отделов аорты, у некоторых пациентов выявлена парадоксально низкая жесткость брюшного отдела аорты. Полученные результаты представляют практический интерес. Требуется дальнейший анализ полученных результатов.

Выводы

1. В группе пациентов с НАА выявляется повышенная региональная жесткость аорты у 78% пациентов, при этом наблюдается существенное увеличение жесткости грудного отдела аорты при незначительном возрастании жесткости брюшного отдела аорты

2. При активном воспалительном процессе у пациентов с НАА локальная и региональная жесткость аорты выше по сравнению с таковой у пациентов с ремиссией.

3. При анализе взаимосвязи одного из критериев воспаления высокочувствительного С-реактивного белка и показателя региональной жесткости аорты наблюдается умеренная достоверная корреляция с коэффициентом корреляции 0,46. Исследование подтвердило точку зрения, что одной из детерминант повышения аортальной жесткости является наличие воспалительного процесса артериальной стенки.

1. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. и соавт. Диагностика и лечение неспецифического аortoартериита. Руководство для практикующих врачей / «ИРИСЪ», 2003: 143. / Pokrovskij A.V., Zotikov A.E., Judin V.I. i soavt. Diagnostika i lechenie nespecificeskogo aortoarteriita. Rukovodstvo dlja prakticheskikh vrachej / «IRIS», 2003: 143.
2. Baumgartner D., Sailer-Höck M., Baumgartner C., et al., Reduced aortic elastic properties in a child with Takayasu arteritis: case report and literature review // Eur J Pediatr. 2005; Vol.164(11): 685-90.
3. Ng W., F., Ng C., Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness // Rheumatology. 2006; Vol.45: 741-5.
4. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P., et al., Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // J Hypertens. 2012 Mar;30(3):445-8
5. Андреевская М.В., Рогоза А.Н., Саидова М.А., Чихладзе Н.М.. Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования // Кардиологический вестник. 2014; №3:75-83. / Andreevskaja M.V., Rogoza A.N., Saidova M.A., Chihladze N.M.. Opredelenie skorosti pul' sovoj volny v aorte s ispol' zovaniem metoda ul' trazvukovogo dupleksnogo skanirvaniya // Kardiologicheskij vestnik. 2014; №3:75-83.
6. Ueno A, Awane Y, Wakabayashi A, Shimizu K. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with the elongated coarctation // Jpn Heart J. 1967; Sep, 8(5):538-44.
7. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushame J. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases// Am Heart J.1977 Jan;93(1):94-103.
8. Сивакова О.А., Рогоза А.Н., Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности измерения артериального давления на нижних конечностях у больных с артериальной гипертензией при помощи автоматических осциллометрических приборов //Функциональная диагностика. 2007; №2: 6-10. / Sivakova O.A., Rogoza A.N., Chihladze N.M., Chazova I.E. Vozmozhnosti izmerenija arterial' nogo davlenija na nizhnih konechnostjah u bol' nyh s arterial' noj gipertenziej pri pomoshhi avtomaticheskikh oscillogometricheskikh priborov // Funkcional' naja diagnostika. 2007; №2: 6-10.
9. Raymond R. Townsend; Ian B. Wilkinson, Ernesto L. Schiffrin et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness// Hypertension. 2015. Sep;66(3):698-722.
10. Kawasaki T., Sasyama S., Yagi S. et al., Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of human arteries // Cardiovasc. Res. 1987; V. 21: 678-87.
11. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Л. - «Медицина». – 1973: 141. / Gubler E.V., Genkin A.A. Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovanijah / L. - «Medicina». – 1973: 141.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия/ М. - «Высшая школа». – 1990: 352. / Lakin G.F. Biometrija/ M. - «Vysshaja shkola». – 1990: 352.
13. Salles RN, Levy-Neto M, Tolezani EC, et al., Determinants of arterial stiffness in female patients with Takayasu arteritis // J Rheumatol. 2014. Jul;41(7):1374-8.
14. Liu Q, Dang AM, Chen BW et al., N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide is Associated with Arterial Stiffness as Measured According to the Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Patients with Takayasu Arteritis. J Atheroscler Thromb. 2015;22(6):628-36.
15. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., et al. Takayasu arteritis // Ann Intern Med. 1994; Vol.120: 919-29.
16. Direskeneli H., Aydin S.Z., Merkel P.A. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis// Clin Exp Rheumatol. 2011; Jan-Feb; 29:86-91.



Министерство здравоохранения
Кыргызской Республики



Национальный центр кардиологии и терапии
имени академика Мирсаида Миррахимова

Ассоциация врачей по внутренней медицине
Кыргызской Республики

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

V ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-12 сентября
г. Бишкек, Киргизия

Тезисы принимаются
до 1 июня 2017 г.

www.eurasian.cardioweb.ru



ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А., Карпова И.Е.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

EFFECT OF ROSUVASTATIN ON THE PARAMETERS OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Boiko V.V., Soboleva G.N., Fedorovich A.A., Karpova I.E.

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

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние статинов (розувастатин) на функцию микрососудистого русла кожи человека как модели микроциркуляции в миокарде у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы: в это открытое несравнительное исследование включено 24 пациента с диагнозом ИБС (16 мужского пола; средний возраст $57,1 \pm 6,4$ лет), которые не получали гиполипидемическую терапию в течение последних 4 недель. Всем пациентам исходно и после 12 недель терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут выполняли лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с вейвлет-анализом амплитудно-частотного спектра (АЧС) осцилляций кровотока в коже.

Результаты: через 12 недель терапия розувастатином привела к снижению среднего уровня общего холестерина с $5,69 \pm 1,17$ ммоль/л до $4,02 \pm 1,18$ ммоль/л, ЛПНП-ХС с $4,14 \pm 1,10$ ммоль/л до $2,30 \pm 0,91$ ммоль/л ($p < 0,01$). По данным ЛДФ отмечалось увеличение базальной перфузии в среднем на 35% ($p < 0,01$), а также увеличение амплитуды «пассивных» механизмов регуляции сосудистого тонуса (кардиального и дыхательного). Кроме того, продемонстрировано достоверное увеличение амплитуды всех компонентов «активного» механизма регуляции сосудистого тонуса: эндотелиального, нейрогенного (симпатического) и миогенного.

Заключение: гиполипидемическая терапия улучшает микроциркуляцию у пациентов с ИБС, о чем свидетельствует 1) увеличение общего уровня перфузии в тканях; 2) усиление эндотелий-зависимого снижения тонуса артериол и 3) снижение нейрогенного и миогенного компонентов тонуса в прекапиллярных артериолах.

Ключевые слова: микроциркуляция, атеросклероз, статины, лазерная доплеровская флоуметрия, вейвлет-анализ

ABSTRACT

Objective: Our aim was to investigate the effects of lipid-lowering therapy (rosuvastatin) on skin microvascular function as the model of myocardial microcirculation in patients with coronary artery disease (CAD).

Methods: This open-label single-arm study included 24 CAD patients (16 male; mean age 57.1 ± 6.4 years), who did not receive lipid-lowering therapy for 4 weeks. At baseline and after 12 weeks of treatment with rosuvastatin 10 mg daily all patients underwent laser Doppler flowmetry (LDF) with amplitude-frequency wavelet analysis of skin blood flow oscillations.

Results: At 12 weeks rosuvastatin therapy decreased mean total cholesterol level from 5.69 ± 1.17 mmol/l to 4.02 ± 1.18 mmol/l, LDL-C level from 4.14 ± 1.10 mmol/l to 2.30 ± 0.91 mmol/l ($p < 0.01$). LDF demonstrated significant increase in tissue perfusion level by 35% ($p < 0.01$), as well as significant increase in amplitude of passive vascular tone regulation mechanisms (cardiac and respiratory). Additionally, there was significant increase in amplitude of all active vascular tone regulation mechanisms – endothelial, neurogenic (sympathetic) and myogenic.

Conclusion: Lipid-lowering therapy improves microcirculatory blood flow in patients with CAD by means of 1) increase in total tissue perfusion level 2) enhanced endothelium-dependent arteriolar vasodilation and 3) decrease in neurogenic and myogenic tone of arterioles.

Key words: microcirculation, atherosclerosis, statins, laser Doppler flowmetry, wavelet analysis

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболева Галина Николаевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. E-mail: soboleva_galina@inbox.ru. Тел.8-495-414-68-55
Федорович Андрей Александрович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. E-mail: faa-micro@yandex.ru. Тел. 8-495-414-61-17
Карпова Ирина Евгеньевна	к.м.н., сотрудник отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. E-mail: irina_kp@inbox.ru. Тел. 8-495-414-68-67
Ответственный за связь с редакцией: Бойко Виталина Валерьевна	аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. E-mail: vitalinaboiko@gmail.com. Тел. 8-495-414-61-17

Введение

Под термином микроциркуляция (др.-греч. μικρός — «малый» + лат. circulatio — «круговращение») понимают кровоток в сосудах микроциркуляторного русла, а также обменные процессы между плазмой и межтканевой жидкостью и межтканевой жидкостью и лимфой. К сосудам микроциркуляторного русла относят резистивные сосуды (артериолы), капилляры, вены и артериоло-венозные анастомозы.

Ранее было продемонстрировано, что микроциркуляция кожи может представлять собой модель микроциркуляции во всем организме, в том числе в миокарде [1,2]. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) сосудов кожи позиционируется как стандартный метод изучения дисфункции эндотелия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. В проведенном нами ранее пилотном исследовании были получены данные, позволяющие предположить о нарушении вазодилатирующих свойств эндотелия периферических микрососудов у больных ИБС и атеросклерозом коронарных артерий [4].

Как и другие статины, розувастатин обладает рядом плейотропных эффектов, не зависящих от гиполипидемического действия, в том числе противовоспалительным, антиоксидантным и антитромботическим эффектами, а также улучшением эндотелиальной функции [5-8]. В литературе встречаются единичные отечественные и зарубежные работы по изучению влияния статинов на показатели микроциркуляции [9-12]. Представляется важным изучение состояния микроциркуляции на фоне терапии статинами, так как именно на уровне этого звена кровообращения происходит обмен кислорода.

Таким образом, это исследование было разработано для изучения влияния статинов (розувастатина) на микроциркуляцию в коже у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с использованием метода ЛДФ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 24 пациента (16 мужского пола; средний возраст $57 \pm 6,4$ лет) с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС), у которых атеросклеротическое поражение коронарных артерий верифицировано по данным коронароангиографии (стенозы $> 50\%$). Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Критерии исключения из исследования: 1) повышение АД $> 160/100$ мм рт. ст.; 2) сахарный диабет; 3) сердечная недостаточность со снижением ФВ левого желудочка $< 40\%$; 4) нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия; 5) злокачественные новообразования; 6) противопоказания к назначению статинов.

В исследование включали пациентов, которые не получали гиполипидемическую терапию в течение последних 4 недель. Однако, они получали стандартную терапию для лечения ИБС: ацетилсалициловую кислоту ($n = 24$), бета-блокаторы ($n = 20$), ингибиторы АПФ ($n = 9$), клопидогрел ($n = 5$).

Таблица 1.
Клинические характеристики пациентов, $n = 28$

Характеристика	Значение
Мужчины	16 (67%)
Средний возраст, лет	$57,1 \pm 6,4$
Курение в анамнезе	15 (63%)
Средняя длительность ИБС, лет	5 ± 5
Постинфарктный кардиосклероз	9 (38%)
Реваскуляризация миокарда	20 (83%)
Фракция выброса ЛЖ $< 40\%$	0
Артериальная гипертензия	10 (42%)

Исследование микроциркуляции кожи проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием одноканального лазерного анализатора «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра ($\lambda = 800$ нм) со встроенным стандартным пульсоксиметром и блоком «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия), на левом предплечье, в точке, расположенной на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей по срединной линии, в положении «лежа на спине» после 15-минутного периода адаптации при комнатной температуре $+23 \pm 1^\circ\text{C}$. В течение 6 минут проводили регистрацию ЛДФ-сигнала, оценивали уровень базальной перфузии (М). ЛДФ проводили всем участникам исследования исходно и через 12 недель терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут.

Для изолированной оценки функционального состояния всех регуляторных механизмов («активных» и «пассивных»),

которые участвуют в модуляции микрососудистого кровотока, использовался вейвлет-анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) осцилляций кровотока при ЛДФ (рис. 1). Механизмы регуляции в полосе частот 0,005 – 3 Гц формируют 5 не перекрывающихся частотных диапазонов: 0,007-0,017 Гц – диапазон активности микрососудистого эндотелия (NO-зависимый); 0,023-0,046 Гц – диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,06-0,15 Гц – диапазон миогенной активности (базальный тонус гладкомышечных клеток); 0,21-0,6 Гц – диапазон респираторного (венулярного) ритма; 0,7-1,6 Гц – диапазон кардиального (пульсового) ритма. Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных одновременным функционированием всех «активных» и «пассивных» механизмов.

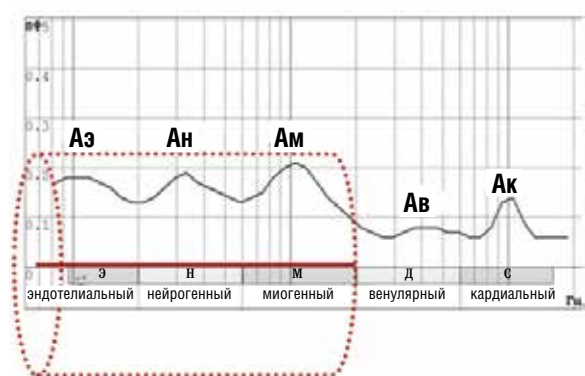
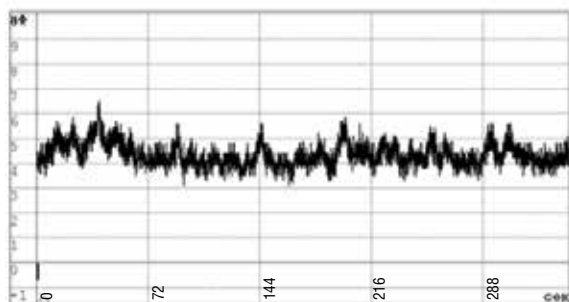


Рис. 1. Базальная перфузия.

А) исходная ЛДФ-грамма на протяжении 6 минут

Б) амплитудно-частотный вейвлет-анализ

Статистический анализ

Анализ данных проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 13.2» (StatSoft, США). Применяли стандартные методы описательной статистики, для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$. Корреляции рассчитывали непараметрическим методом Спирмена.

Результаты

Основные показатели центральной гемодинамики, температуры кожи и липидного профиля исходно и на фоне лечения представлены в табл. 2.

Динамика изменения показателей микроциркуляции на фоне терапии розувастатином в течение 12 недель представлена в табл. 3. Из полученных результатов видно, что на фоне терапии розувастатином отмечается достоверное увеличение уровня базальной перфузии в среднем на 35% ($p < 0,01$). Амплитуда пульсовых ко-

лебаний (Ас), которая отражает тонус прекапиллярных артериол, также достоверно увеличилась на 35% ($p < 0,05$). Кроме того, отмечается увеличение амплитуды веноулярного ритма (Ав) на 25% ($p < 0,05$), которая отражает функциональное состояние посткапиллярных микрососудов. Через 12 недель терапии розувастатином наблюдалось достоверное увеличение амплитуды всех «ак-

Таблица 2.

Показатели центральной гемодинамики, температуры кожи и липидного профиля исходно и через 12 недель лечения, n = 24

Показатель	Исходно	Через 12 недель лечения
САД (мм рт.ст.)*	112,5 ± 8,2	113,2 ± 7,7
ДАД (мм рт.ст.)*	71,3 ± 6,1	71,3 ± 6,1
ЧСС (уд/мин)	62,0 ± 8,6	64 ± 6,2
ЧДД (в мин)	16 ± 2,0	16 ± 1,7
Т кожи (°С)*	33,1 ± 1,4	32,1 ± 1,2
Общий холестерин (ммоль/л)	5,69 ± 1,17	4,02 ± 1,18**
ЛПНП-ХС (ммоль/л)	4,14 ± 1,10	2,30 ± 0,91**
ЛПВП-ХС (ммоль/л)	1,07 ± 0,31	1,04 ± 0,22
Триглицериды (моль/л)	1,28 ± 0,53	1,08 ± 0,46**

* - за 5 минут до начала ЛДФ (10-я минута периода адаптации)

** $p < 0,05$ относительно исходного уровня

Таблица 3. Динамика изменения показателей микроциркуляции на фоне терапии розувастатином в течение 12 недель, n = 24

Показатель	Исходно	Δ (12-0)	p
М (пф)	4,80 ± 2,01	1,61 ± 2,10	< 0,01
Ас max (пф)	0,12 ± 0,05	0,04 ± 0,06	< 0,05
Ав max (пф)	0,09 ± 0,07	0,03 ± 0,06	< 0,05
Аз max (пф)	0,17 ± 0,17	0,11 ± 0,21	< 0,05
Ан max (пф)	0,24 ± 0,12	0,13 ± 0,25	< 0,05
Ам max (пф)	0,12 ± 0,12	0,07 ± 0,13	< 0,05

М – базальная перфузия; Ак – амплитуда кардиального (пульсового) ритма; Ав – амплитуда веноулярного (респираторно обусловленного) ритма; Аз – амплитуда эндотелиального ритма; Ан – амплитуда нейрогенного ритма; Ам – амплитуда миогенного ритма; Δ (12-0) – изменение через 12 недель лечения. Данные представлены в виде среднего ± SD.

Таблица 4.

Корреляция между изменением (Δ) показателей микроциркуляции и степенью снижения ЛПНП-ХС (Δ ЛПНП-ХС) через 12 недель терапии розувастатином

	Δ ЛПНП-ХС: Δ М	Δ ЛПНП-ХС: Δ Ас	Δ ЛПНП-ХС: Δ Ав	Δ ЛПНП-ХС: Δ Аз	Δ ЛПНП-ХС: Δ Ан	Δ ЛПНП-ХС: Δ Ам
r	0,25	0,20	0,35	0,13	0,16	0,35
p	0,31	0,41	0,14	0,59	0,52	0,14

М – базальная перфузия; Ас – амплитуда кардиального (пульсового) ритма; Ав – амплитуда веноулярного (респираторно обусловленного) ритма; Аз – амплитуда эндотелиального ритма; Ан – амплитуда нейрогенного ритма; Ам – амплитуда миогенного ритма

тивных» механизмов модуляции кровотока: эндотелиального на 47%, нейрогенного на 52% и миогенного на 37% (все $p < 0,05$).

Индивидуальные изменения уровня базальной перфузии, функциональной активности «пассивных» и «активных» механизмов модуляции кровотока на фоне терапии розувастатином представлены на рис. 2 и рис. 3.

Статистически достоверных корреляций между изменением (Δ) показателей микроциркуляции и степенью снижения ЛПНП-ХС (Δ ЛПНП-ХС) через 12 недель терапии розувастатином не обнаружено (см. табл. 4).

Обсуждение

Для изучения влияния розувастатина на состояние микроциркуляции нами был выбран метод лазерной доплеровской флоуметрии с учетом опыта применения данного метода Khan F. и соавт, которые доказали корреляционную зависимость показателей периферической микроциркуляции в коже с коронарным резервом у здоровых добровольцев [13].

Отсутствие корреляции между гиполипидемическим эффектом и изменением показателей микроциркуляции сосудов кожи указывает на то, что благоприятный эффект терапии розувастатином связан с плейотропными эффектами препарата. Следует отметить, что в нескольких крупных клинических исследованиях польза от терапии розувастатином была получена независимо от степени снижения ЛПНП-ХС. Так, в исследовании по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний JUPITER терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут привела к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистых событий у практически здоровых людей с исходно низ-

ким уровнем ЛПНП-ХС ($< 3,4$ ммоль/л) и повышенным уровнем вЧСРБ (> 2 мг/л) [14]. Также интересны результаты японского исследования COSMOS, в котором изучалось влияние розувастатина на объем атеросклеротической бляшки с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования у больных с ИБС и гиперхолестеринемией. Авторы обнаружили, что терапия розувастатином достоверно уменьшает объем атеросклеротической бляшки, однако значимой корреляции между уменьшением объема бляшки и снижением уровня ЛПНП-ХС в плазме крови не выявлено [15].

Полученные нами результаты согласовываются с результатами исследования со сходным дизайном, проведенном Небиеридзе Д.В. и др. В этом исследовании 12-недельная терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут у пациентов с артериальной гипертонией и гиперхолестеринемией также продемонстрировала благоприятное влияние на показатели микроциркуляции по данным метода ЛДФ [9].

Эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы оказывают непосредственное влияние на гладкомышечные клетки микрососудистого русла – вазомоции. Если представить нулевое значение амплитуды в АЧС за продольную ось микрососуда (красная линия на рис. 1), а максимальные значения амплитуды вазомоций за сосудистую стенку (пунктирная линия на рис. 1), то становится вполне очевидным, что чем больше амплитуда, тем более значимым является влияние данного регуляторного механизма (эндотелиального, нейрогенного, миогенного) на внутренний диаметр микрососуда и наоборот. Чем выше амплитуда вазомоций (Аэ, Ан, Ам), тем больше просвет микрососуда и ниже его тонус. Чем ниже амплитуда, тем меньше просвет микрососуда и выше его тонус [16].

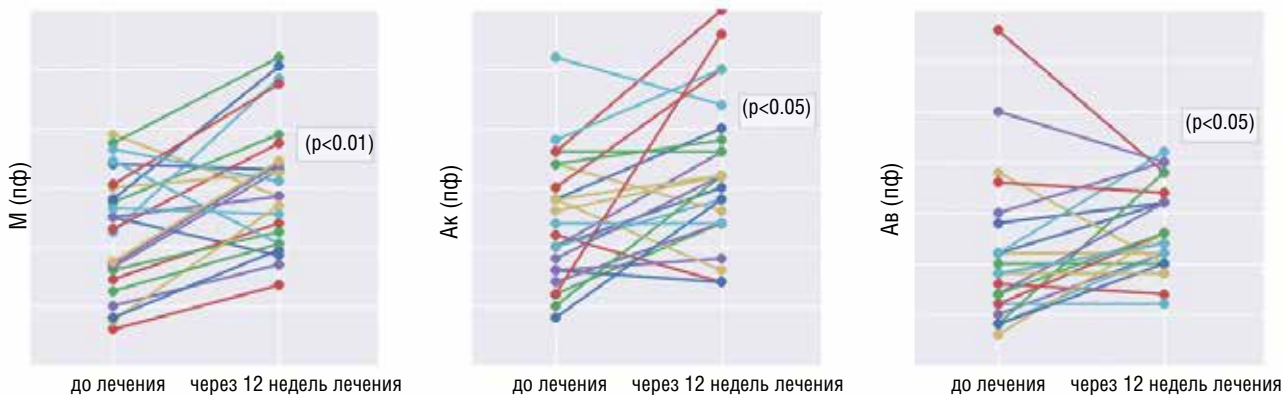


Рис. 2. Индивидуальные изменения уровня базальной перфузии и функциональной активности «пассивных» механизмов модуляции кровотока на фоне лечения розувастатином в течение 12 недель; М – базальная перфузия, Ак – амплитуда кардиального (пульсового) ритма; Ав – амплитуда венолярного (респираторно обусловленного) ритма

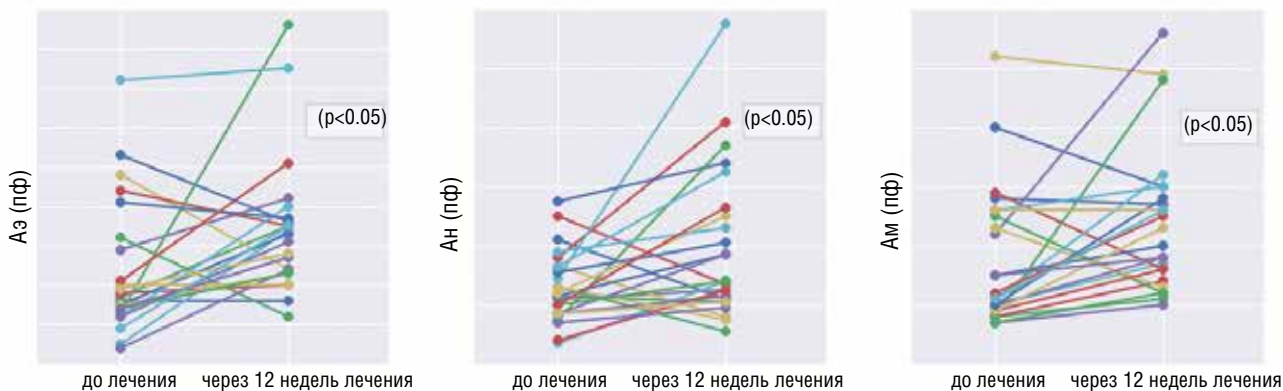


Рис. 3. Индивидуальные изменения функциональной активности тонус-формирующих («активных») механизмов модуляции кровотока на фоне лечения розувастатином в течение 12 недель; Аэ – амплитуда эндотелиального ритма; Ан – амплитуда нейрогенного ритма; Ам – амплитуда миогенного ритма

По результатам нашего исследования розувастатин достоверно увеличивал Аэ, Ан и Ам, что соответствует усилению эндотелий-зависимого снижения тонуса артериол и снижению нейрогенного и миогенного компонентов тонуса в прекапиллярных артериолах. М.Росси с соавторами также в своей работе отмечают увеличение с тенденцией к достоверности ($p = 0,07$) эндотелиальной активности микрососудистого русла при ионофоретической пробе с ацетилхолином после 10-недельной терапии розувастатином [10].

Одним из возможных механизмов усиления эндотелиальной активности на фоне терапии статинами является их влияние на продукцию NO посредством стимуляции и повышения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [17,18]. Возможные механизмы снижения нейрогенного (симпатического) и миогенного тонуса на фоне терапии статинами в настоящее время не определены.

Результатом снижения нейрогенного и миогенного компонентов тонуса, которые отражают величину базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол, является увеличение амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ас), которое свидетельствует о снижении тонуса прекапиллярных артериол и их дилатации. Величина амплитуды веноулярного (респираторно обусловленного) ритма (Ав) отражает степень полнокровия на уровне посткапиллярных (веноулярных) микрососудов, что является закономерным следствием дилатации прекапиллярных артериол. В совокупности вышеописанные изменения приводят к увеличению общего уровня тканевой перфузии и, соответственно, усилению притока крови в микроциркуляторное русло.

Заключение

Результаты нашего исследования выявили увеличение общего уровня перфузии в микрососудах кожи, усиление эндотелий-зависимого снижения тонуса артериол и снижение нейрогенного и миогенного компонентов тонуса прекапиллярных артериол, что свидетельствует об улучшении показателей микроциркуляции у пациентов с ИБС на фоне терапии розувастатином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lacy A, Holowatz, Caitlin S, Thompson-Torgerson, W, Larry Kenney. *The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. J Appl Physiol.* 2008. Vol. 105, N 1. P. 370-372.
2. Jung F, Mrowietz C, Labarrere C et al. *Primary cutaneous microangiopathy in heart recipients. Microvasc Res.* 2001. Vol. 62, N 2. P. 154-163.
3. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al. *Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011. Vol. 18, N 6. P. 775-789.
4. Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А. и соавт. *Атеросклероз и микроциркуляция. Результаты пилотного исследования микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестник.* 2016. Том 11, N 2. С. 48-55. // Boiko V.V., Soboleva G.N., Fedorovich A.A. et al. *Atherosclerosis and microcirculation. Results of the pilot study of microcirculation in patients with coronary artery disease. Kardiologicheskii vestnik.* 2016. Vol. 11, N 2. P. 48-55.
5. Blum A, Shamburek R. *The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203. P. 325-330.
6. Davignon J. *Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation.* 2004; Vol. 109, N 23 suppl 1. P. 39-43.
7. Zhou Q., Liao J. K. *Pleiotropic effects of statins: basic research and clinical perspectives. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* 2010. Vol. 74, N 5. P. 818.
8. Takemoto M., Liao J. K. *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2001. Vol. 21, N 11. P. 1712-1719.
9. Небиеридзе Д. В., Кулиева Г. П., Выгодин В. А. *Изучение микроциркуляторных эффектов розувастатина у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006. Том 5, N. 4. С. 41-45. // D.V. Nebieridze, G.R. Kulieva, V.A. Vygodin. *Rosuvastatin microcirculatory effects in patients with dyslipidemia and arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prevention.* 2006. Vol. 5, N. 4. P. 41-45.
10. Rossi M, Carpi A, Di Maria C et al. *Skin blood flow motion and microvascular reactivity investigation in hypercholesterolemic patients without clinically manifest arterial diseases. Physiological research.* 2009. Vol. 58, N. 1. P. 39-47.
11. Štulc T., Kasalova Z, Prazny M et al. *Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of lipid lowering treatment. Physiol. Res.* 2003. Vol. 52, N 4. P. 439-445.
12. Binggeli C, Spieker LE, Corti R et al. *Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients. Journal of the American College of Cardiology.* 2003. Vol. 42, N1. P. 71-77.
13. Khan F, Patterson D, Belch JJ et al. *Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. Clinical Science.* 2008. Vol. 115, N 9. P. 295-300.
14. Ridker P. M. et al. *Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // The Lancet.* 2009. Vol. 373. N 9670. P. 1175-1182.
15. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M et al. *Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). Circulation Journal.* 2009. Vol. 73, N 11. P. 2110-2117.
16. Федорович А.А. *Эндотелий микрососудов как мишень терапевтического воздействия. Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013. Том 4. Стр. 27-38. // Fedorovich A.A. *Endoteliy mikrososudov kak mishaen terapevticheskogo vozdeystviya. Angiologiya i sosudistaya chirurgiya.* 2013. Vol. 4. P. 27-38.
17. Laufs U., La Fata V, Plutzky J et al. *Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation.* 1998. Vol. 97, N 12. P. 1129-1135.
18. Wolfrum S., Jensen K. S., Liao J. K. *Endothelium-dependent effects of statins. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2003. Vol. 23, N. 5. P. 729-736.

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН

**Верни чистоту
сосудам!**

- Быстрое достижение целевого уровня ХС ЛПНП^{3,5}
- Регресс атеросклеротической бляшки^{1,2,4}
- Антиаритмический плейотропный эффект⁶



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

1. Am Heart J 2008; 155:584.e1-584.e8.
2. Circulation 2008; 117:2458-66.
3. Consilium Medicum 2011; 13(5): 4-8.
4. N Engl J Med 2011; 365:2078-87.
5. Фарматека 2014; 13: 40-46.
6. Фундаментальные исследования 2013; 7: 27-30.



ЛСР-000278/10-180814

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ДЛИНУ ТЕЛОМЕРНЫХ ПОВТОРОВ В ХРОМОСОМАХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ И БОЛЬНЫХ ИБС

Дорошук Н. А., Тихазе А. К., Ланкин В. З., Коновалова Г. Г., Медникова Т.К., Постнов А.Ю., Кухарчук В.В.

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

THE INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON THE LENGTH OF TELOMERIC REPEATS IN CHROMOSOMES OF WHITE BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH DIFFERENT RISK OF CARDIOVASCULAR DEATH AND PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Doroshchuk N.A., Tikhaze A.K., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Mednikova T.K., Postnov A.Yu., Kukharchuk V.V.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови у лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и с клиническим проявлением ИБС.

Материалы и методы: обследовали три группы пациентов с различным риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE (209 пациентов с низким и умеренным риском; 215 пациентов с высоким и очень высоким риском), а также 189 пациентов с клиническими проявлениями ИБС.

Измерение длины теломерных повторов в хромосомах проводили при помощи количественной ПЦР в реальном времени, уровень окисленных липопротеидов низкой плотности определяли иммунохимическим методом.

Результаты: уровень окисленных ЛНП в плазме крови пациентов (параметр, характеризующий выраженность окислительного стресса) достоверно возрастал ($P < 0,05$) с увеличением риска смертности по шкале SCORE, тогда как длина теломерных повторов в лейкоцитах крови этих же пациентов, напротив, достоверно уменьшалась с увеличением риска по шкале SCORE ($P < 0,005$).

Заключение: обнаружена отрицательная корреляция между уровнем окисленных липопротеидов низкой плотности и длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов у пациентов с высоким риском смертности по шкале SCORE и больных ИБС.

Ключевые слова: теломеры, окисленные липопротеиды низкой плотности, окислительный стресс, ишемическая болезнь сердца.

RESUME

Aim: to investigate the influence of oxidative stress on the length of telomeric repeats in chromosomes of white blood cells in people with different risk of cardiovascular death (by SCORE scale) and with coronary artery disease.

Materials and methods: was examined three groups of patients with different risk of cardiovascular death by SCORE scale (209 patients with low risk; 215 patients with high risk) and 189 patients with clinical manifestations of coronary artery disease. The length of telomeric repeats in chromosomes was measured with the use of quantitative real-time PCR, the level of oxidized low density lipoproteins was determined by immunochemistry.

Results: the level of oxidized LDL in the blood plasma was significantly increased ($P < 0,05$) in patients with increased risk of cardiovascular death by SCORE scale and in patients with coronary artery disease while the length of telomeric repeats in blood leukocytes, on the contrary, significantly decreased with increasing risk of cardiovascular death and in patients with coronary artery disease ($P < 0,005$).

Conclusion: we found that there is negative correlation between the level of oxidized low density lipoproteins and length of telomeric repeats in chromosomes of leukocytes in patients with high risk of cardiovascular death and in patients with coronary artery disease.

Key words: telomeres, oxidized low density lipoproteins, oxidative stress, coronary artery disease.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихазе Алла Карловна	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, д.м.н, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, e-mail tikhaze@cardio.ru, тел. 8-(495)-414-65-17
Ланкин Вадим Зиновьевич	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, д.б.н, профессор, руководитель лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, e-mail lankin@cardio.ru, тел. 8-(495)-414-65-17
Коновалова Галина Георгиевна	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, к.б.н, старший научный сотрудник лаборатория биохимии свободнорадикальных процессов, e-mail Gavakon5050@mail.ru, тел. 8-(495)-414-65-17
Медникова Татьяна Константиновна	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, к.б.н., научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, e-mail mednikova.tat46@yandex.ru, тел. 8-(916)-145-82-39
Постнов Антон Ювенальевич	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, д.м.н, руководитель отдела сердечно-сосудистой патологии и лаборатории медицинской генетики, e-mail anton-5@mail.ru, тел. 8-(495)-414-68-11
Кухарчук Валерий Владимирович	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, член-корр. РАН, д.м.н, профессор руководитель отдела проблем атеросклероза, e-mail v_kukharch@mail.ru, тел. 8-(919)-766-94-27
Ответственный за связь с редакцией: Дорошук Наталья Александровна	ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., 15а, врач-генетик кабинета медицинской генетики, e-mail natador28@mail.ru, тел. 8-(916)-279-63-81

Введение

Патология сердечно-сосудистой системы является одной из основных причин смерти среди неинфекционных заболеваний, в связи с чем исследования, направленные на выяснение механизмов повышенного риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), являются весьма актуальными. Окислительный стресс вносит важный вклад в патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз, ИБС, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и артериальная гипертензия [1-3]. Интенсификация свободнорадикальных процессов при развитии окислительного стресса приводит к окислительной модификации и/или деструкции биополимеров – белков и нуклеиновых кислот, а также липид-белковых комплексов, таких как липопротеиды низкой плотности (ЛНП). [3-5]. В частности можно полагать, что окислительный стресс должен вызывать уменьшение длины теломерных повторов в хромосомах клеток. Теломеры представляют собой участки линейных концов хромосом, содержащие многократно повторяющуюся шестинуклеотидную последовательность ДНК (TTAGGG) [6], которые обеспечивают стабильную репликацию клеток и предохраняют хромосомы от слияния [7]. В результате концевой недорепликации отстающей 3'-цепи ДНК при каждом митотическом делении клетки длина теломерных повторов с возрастом сокращается [8,9]. Показано, что сокращение теломерной

ДНК происходит быстрее в районе атеросклеротического поражения сонных артерий и аортального клапана [10], что может свидетельствовать о связи между клеточным старением и атеросклерозом. В зоне атеросклеротического поражения стенки сосуда возникает очаг хронического воспаления, что сопровождается усиленным генерированием активных форм кислорода и развитием окислительного стресса [1,3,4]. Ранее нами было показано, что уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) плазмы крови является параметром, адекватно отражающим выраженность окислительного стресса у конкретного пациента [11]. Исходя из вышесказанного, нам представлялось важным исследовать влияние окислительного стресса (характеризуемого по уровню окисленных ЛНП) на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и больших ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В исследование было включено 613 человек, у которых исследовали уровень окисленных ЛНП плазмы крови в качестве показателя выраженности окислительного стресса и длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови. По результатам клинического обследования все лица были разделены на три группы: в первую группу были включены лица с низким и умеренным риском сердечно-сосудистой смерти

по шкале SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation (n=209; 48,5±1,5 лет; 66 муж/143 жен), у которых прогнозируемый риск фатального исхода от заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет не превышал 5%; во вторую группу – лица с очень высоким риском по шкале SCORE (n=215; 58,0±1,3 лет; 86 муж/129 жен), у которых прогнозируемый риск фатального исхода от заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет был выше 10%; в третью группу – больные с клиническими проявлениями ИБС - пациенты со стабильной стенокардией II-III функционального класса с ангиографическим подтверждением коронарного атеросклероза (n=189; 61,5±1,3 лет; 70 муж/ 119 жен). В контрольную группу было включено 127 практически здоровых лиц (в возрасте от 18 до 79 лет; 48 муж/ 79 жен) без клинических проявлений сахарного диабета и ИБС (без нарушений липидного и углеводного обмена).

Уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови определяли иммунохимическим методом при помощи тест-наборов Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), проводя измерения на планшетном спектрофотометре BioTek EL808 (США).

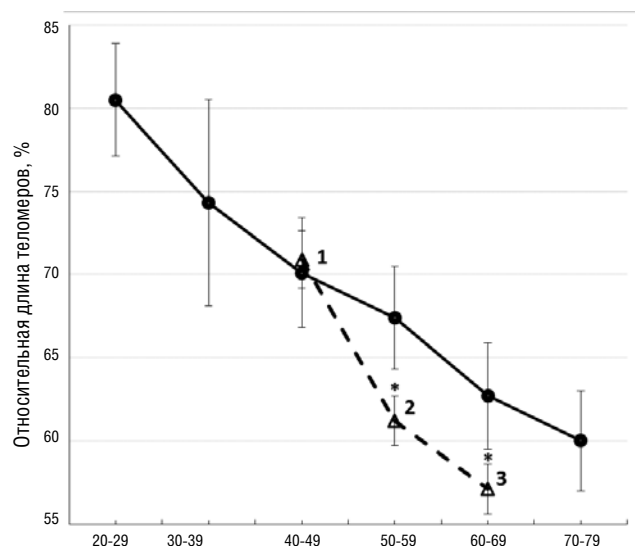
Из клеточных элементов цельной крови выделяли ДНК (ДНК лейкоцитов) с использованием набора для выделения ДНК «ДНК-Экстран1» (ЗАО «Синтол» Россия). Длину теломерных повторов хромосом определяли модифицированным методом количественной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Амплификацию в реальном времени проводили на анализаторе нуклеиновых кислот «АНК-32» (Россия) [12,13]. Исследование каждого образца повторяли три раза.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 21.0 (SPSS Inc., США).

При сравнении групп по количественному признаку использовали параметрический t-критерий Стьюдента. При сравнении групп по качественному признаку использовались критерии χ^2 и точный критерий Фишера. Для выявления корреляции между длиной теломерных повторов и возрастом, а также длиной теломерных повторов и уровнем окЛНП применяли метод корреляционного анализа по Спирману. Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и доверительного интервала (Mean; 95%CI). Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

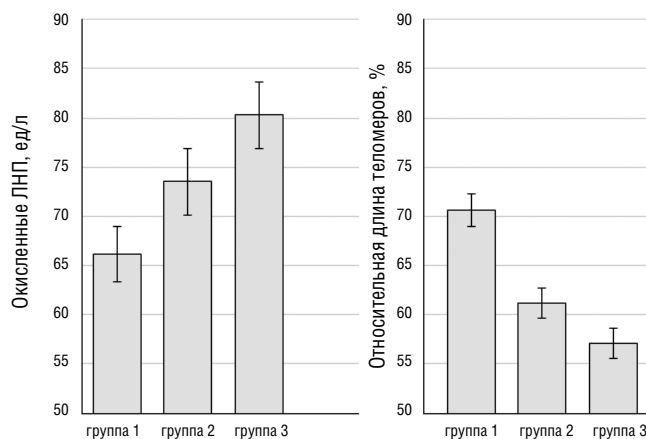
Поскольку известно, что с увеличением возраста длина теломерных повторов в хромосомах уменьшается [14-17], мы исследовали возрастные изменения длины теломер у практически здоровых лиц без клинических проявлений заболеваний, связанных с выраженными нарушениями липидного и/или углеводного обмена. Результаты этих исследований представлены на рис.1. В целом, эти результаты соответствуют литературным данным [14-17]. На рис. 1 видно также, что длина теломерных повторов у обследованных из группы 1 не отличается от длины теломер в соответствующей возрастной группе практически здоровых лиц. Длина теломер у пробандов 2 группы и пациентов с ИБС (группа 3) была достоверно ниже ($P < 0,05$) на 10,5% и 9% соответственно (по сравнению с той же возрастной группой практически здоровых лиц).



* - $P < 0,001$.

Рис.1. Возрастные изменения длины теломер в хромосомах лейкоцитов крови у практически здоровых людей (сплошная кривая), а также (пунктирная кривая) у пробандов с низким и умеренным риском сердечно-сосудистой смерти по SCORE (1), у пробандов с высоким и крайне высоким риском (2) и больных ИБС (3)

Уровень окЛНП в плазме крови достоверно возрастал ($P < 0,05$) в группах 1 и 2 с увеличением риска сердечной смерти по шкале SCORE (рис.2); наиболее выраженное увеличение уровня окЛНП ($P < 0,001$) было у пациентов с ИБС (группа 3). В то же время, длина теломерных повторов в лейкоцитах крови этих же лиц (группы 1 и 2), напротив, достоверно уменьшалась ($P < 0,01$) с увеличением риска по шкале SCORE (рис. 2), причем наибольшее уменьшение длины теломер ($P < 0,001$) также было отмечено у больных ИБС (группа 3). Данные, представленные на рис.1 свидетельствуют о том, что уменьшение длины теломер во всех обследованных группах не может быть объяснено возрастными изменениями. В связи с этим, логично предположить, что уменьшение длины теломер связано с окислительной деструкцией молекул ДНК при интенсификации свободнорадикальных реакций в процессе окислительного стресса.



$P_{1-2} < 0,01$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,01$

Рис.2. Изменение уровня окисленных ЛНП в плазме крови и длины теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови у пробандов с различным риском сердечно-сосудистой смерти по SCORE и больных ИБС (на диаграммах приведены границы 95%-ных доверительных интервалов)

Поскольку уровень окЛНП в плазме крови является одним из объективных показателей интенсивности свободнорадикальных процессов [11,18,19], увеличение генерирования активных форм кислорода при окислительном стрессе должно способствовать как увеличению уровня окЛНП, так и увеличению окислительного катаболизма молекул ДНК, что неизбежно должно вызывать уменьшение длины теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов у обследованных пациентов (рис.2). Одним из объективных доказательств справедливости наших предположений являются результаты, представленные на рис.3. Из этого рис. следует, что существует отрицательная корреляция ($r=-0,43$) между уровнем окЛНП плазмы крови и длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов обследованных пациентов (рис. 2).

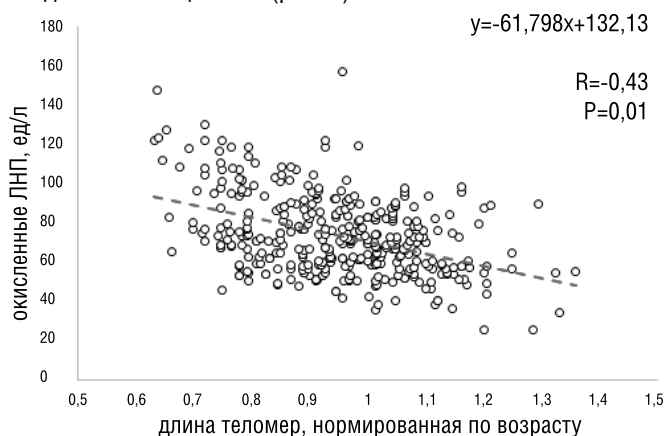


Рис.3. Зависимость между уровнем окисленных ЛНП плазмы крови и длиной теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови у пробандов с различным риском сердечно-сосудистой смерти по SCORE и больных ИБС (длина теломеров нормирована по возрасту с учетом данных соответствующей кривой на рис.1)

Исходя из данных литературы, укорочение теломерных повторов в хромосомах может быть связано не только с концевой недорепликацией ДНК, но и с повреждением молекул ДНК активными формами кислорода, приводящим к накоплению одностранных и двустранных разрывов, что в отсутствие репарации теломерных повторов может приводить к ускоренному сокращению длины теломерных участков ДНК [20].

Свободнорадикальная теория старения в настоящее время является общепринятой и имеет большое количество экспериментальных подтверждений [3-5]. В то же время, снижение длины теломерных повторов в хромосомах клеток рассматривают как непосредственное проявление старения клеток и организма [21]. Результаты, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о том, что интенсификация свободнорадикальных процессов у пациентов с ИБС и высоким риском сердечно-сосудистой смерти (оцененная по такому объективному параметру окислительного стресса как накопление окисленных ЛНП в плазме крови) сопровождается достоверным снижением длины теломерных повторов в хромосомах форменных элементов крови. Данные нашего исследования прямо указывают на то, что усиление свободнорадикальных реакций, приводя к окислительной деструкции молекул ДНК, может являться одним из механизмов преждевременного старения, причем процессы биологического старения, как показано нами, усиливаются при увеличении риска сердечно-сосудистой смерти и/или наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

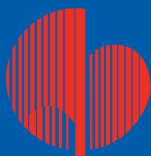
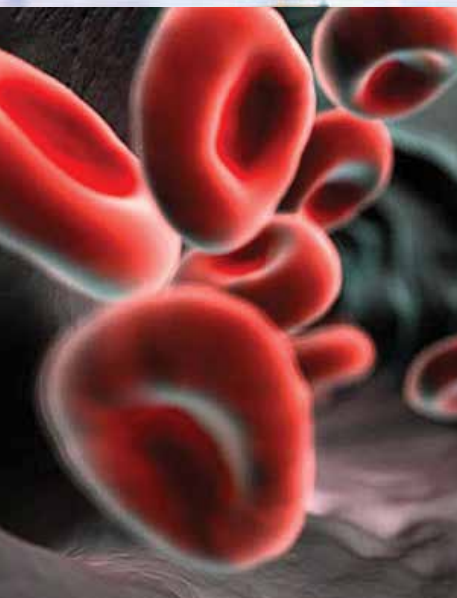
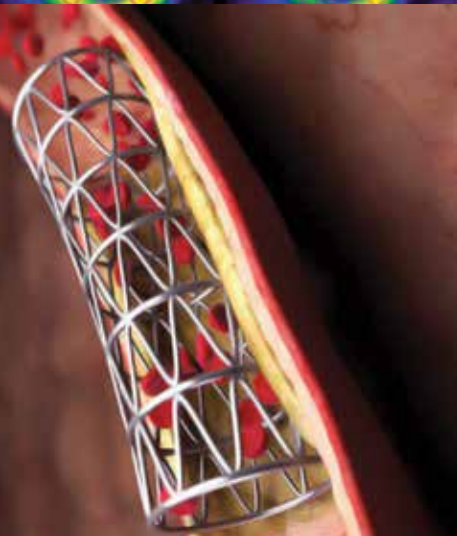
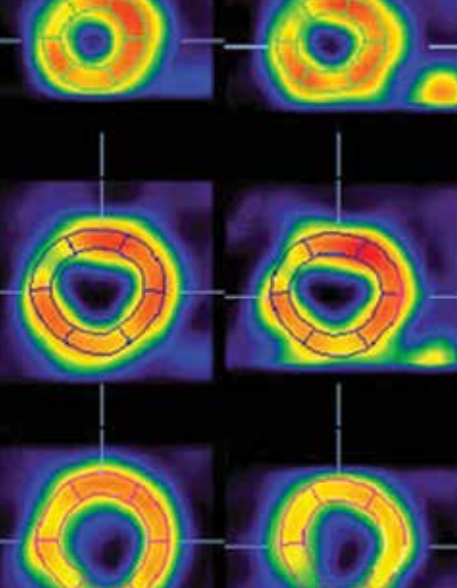
1. Установлено, что уровень окисленных ЛНП в плазме крови пациентов достоверно возрастает ($P<0,05$) с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, тогда как длина теломерных повторов в лейкоцитах крови этих же пациентов, напротив, достоверно уменьшается с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE ($P<0,005$).
2. Наибольший уровень окисленных ЛНП в плазме крови и наименьшая длина теломерных повторов в лейкоцитах крови отмечена у больных с клиническими проявлениями ИБС.
3. Усиление свободнорадикальных реакций при увеличении риска сердечно-сосудистой смерти и/или наличии сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к окислительной деструкции молекул ДНК, может выступать в качестве индуктора преждевременного старения организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 14-15-00245.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2004; 44(2):72-81. / Lankin V.Z., Tihaze A.K., Belenkov Ju.N. Svobodnoradikal'nye processy pri zabolevaniyah serdechno-sosudistoj sistemy. Kardiologija 2004; 44(2):72-81.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Окислительный стресс и заболевания сердечно-сосудистой системы. Руководство по кардиологии. Ред. Е.И. Чазов. М.: Практика, том 1, 2014. С.327-359. / Lankin V.Z., Tihaze A.K. Rukovodstvo po kardiologii. Okislitel'nyj stress i zabolevaniya serdechno-sosudistoj sistemy. Red. E.I. Chazov. M.: Praktika, 2014. S.327-359.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Свободнорадикальные процессы играют важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. Кардиология 2016; №12 (в печати). / Lankin V.Z., Tihaze A.K. Svobodnoradikal'nye processy igrajut vazhnuju rol' v jetologii i patogeneze ateroskleroza i saharnogo diabeta. Kardiologija 2016; №12 (v pechati).
4. Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. Curr Aging Sci 2017; v.10 (in press).
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободнорадикальных процессов: тупик или новый импульс? Бюлл вост-сиб НЦ СО РАМН 2016; 1(3/2):104-108. / Lankin V.Z., Tihaze A.K. Itogi izuchenija patofiziologicheskikh posledstvij narushenija reguljacji svobodnoradikal'nyh processov: tupik ili novyj impul's? Bjull vost-sib NC SO RAMN 2016; 1(3/2):104-108.

6. Houben J. M., Moonen H.J., van Schooten F.J., Hageman G.J. *Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? Free Radic Biol Med* 2008; 44(3):235-246.
7. Aubert G., Hills M., Lansdorp P.M. *Telomere length measurement—caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. Mutat Res* 2012; 730(1-2):59-67.
8. Fyhrquist F., Saijonmaa O., Strandberg T. *The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol* 2013; 10(5):274-283.
9. Wang J.C., Bennett M. *Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circ Res* 2012; 111(2):245-259.
10. Nzietchueng R., Elfarra M., Nloga J., Labat C. et al. *Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease. J Nutr Health Aging* 2011; 15(2):153-156.
11. Lankin V., Konovalova G., Tikhaze A., Shumaev K., Kumskova E., Viigimaa M. *The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. Mol Cell Biochem* 2014; 395(1-2):241-252.
12. Cawthon R.M. *Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. Nucleic Acids Res* 2009; 37(3): e21 doi: 10.1093/nar/gkn1027.
13. Дорошук Н.А., Дорошук А.Д., Родненков О.В. и др. *Изменение длины теломер хромосом при воздействии климатических условий, имитирующих жару в Москве летом 2010 год. Кардиол вестн* 2013; 2: 32-35. / Doroshchuk N.A., Doroshchuk A.D., Rodnenkov O.V. et al. *Izmenenie dliny telomer hromosom pri vozdeystvii klimaticheskikh uslovij, imitirujushhih zharu v Moskve letom 2010 god. Kardiol vestn* 2013; 2: 32-35.
14. Zhao J., Zhu Y., Lin J., Matsuguchi T. et al. *Short leukocyte telomere length predicts risk of diabetes in american indians: the strong heart family study. Diabetes* 2014; 63(1): 354-362.
15. Kuznetsova T., Codd V.S., Lutgarde T., et al. *Association between left ventricular mass and telomere length in a population study. Am J Epidemiol* 2010; 172(4): 440-450.
16. Wang J. C., Bennett M. *Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circ Res* 2012; 111(2):245-259.
17. Gomez-Marcos M.A., Martinez-Salgado C., Gonzalez-Sarmiento R., et al. *Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. BMJ Open* 2016; 6(6):e011031. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011031.
18. Lankin VZ, Tikhaze AK. *Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: Tomasi A, Özben T, Skulachev VP, editors. Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Vol. 344. IOS Press; Amsterdam: 2003. pp. 218-231. (NATO Science Series).*
19. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. *Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(1):29-38.
20. Petersen S., Saretzki G., von Zglinicki T. *Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. Exp Cell Res* 1998; 239(1):152-160.
21. Greider C.W. *Regulating telomere length from the inside out: the replication fork model. Genes Dev* 2016; 30(13):1483-1491.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2017

X Всероссийский форум

**22-24 ноября 2017 г.
г. Москва**

Тезисы принимаются до 1 сентября 2017 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

АССОЦИАЦИИ ИНВЕРСИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ОТРАЖЕНИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Кожокарь К.Г.^{1,2}, Урванцева И.А.^{1,2}, Николаев К.Ю.^{2,3}

¹БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»

²БУ ВО «Сургутский государственный университет»

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»

ASSOCIATIONS OF INVERSIONS OF EMOTIONAL REFLECTION WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE CORONARY SYNDROM IN PEOPLE LIVING IN THE NORTH

Kozhokar K.G.^{1,2}, Urvantseva I.A.^{1,2}, Nikolaev K.Yu.^{1,3}

¹District cardiology clinic Centre of Diagnostics and Cardiovascular Surgery

²Department of Cardiology Surgut State University

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Изучение ассоциаций инверсий эмоционального отражения с клиническими характеристиками острого коронарного синдрома у лиц, проживающих в условиях Севера.

Материалы и методы. Обследовано 269 пациентов (женщины n=57, мужчины n=212) с острым коронарным синдромом, средний возраст 56,0±6,1 лет (45-64 лет). Выполнялся комплекс диагностических исследований и анкетирование пациентов по специально разработанному опроснику, состоящему из общих вопросов, теста «AUDIT»; оценки психологического состояния личности.

Результаты. Уровень эмоциональной поддержки достоверно выше в группе пациентов с низкой и умеренной частотой инверсий 37(33;41), p<0,01. Обнаружены ассоциации низкого уровня инструментальной поддержки, низкого уровня общего показателя социальной поддержки с развитием инфаркта миокарда в группе лиц с высокой частотой инверсий эмоционального отражения (r=0,30, p<0,05 и r=0,30, p<0,05). Проявление алекситимии коррелирует с развитием инфаркта миокарда у пациентов с высоким уровнем инвертированности (r=0,26, p<0,05). Выявлены прямые ассоциации ситуативной тревожности с тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX (r=0,26, p<0,05) и вероятной госпитальной летальностью по шкале Grace (r=0,41, p<0,01) в группе лиц с высокой частотой инверсий. С помощью бинарной логистической регрессии определено, что определяющими факторами высокого уровня инверсий эмоционального отражения являются мужской пол, низкие значения социальной интеграции и общего показателя социальной поддержки (p<0,05); другие анализируемые показатели существенно не влияли на вышеуказанную зависимую переменную.

Заключение. Инверсия эмоционального отражения является проявлением острой невротизации личности и может рассматриваться как фактор риска острых коронарных событий у лиц,

ABSTRACT

The aim of our research is to study associations between inversions of emotional reflection with the clinical characteristics of acute coronary syndrome in people living in the North.

Materials and methods. 269 patients (female n = 57, n = 212 men) with acute coronary syndrome were examined, their average age was 56,0 ± 6,1 years (45-64 years). The complex of diagnostic studies and surveys of patients on a specially designed questionnaire consisting of general questions, the «AUDIT» test and the assessment of the psychological state of the individual was accomplished.

Results. The level of emotional support was significantly higher in patients with low and moderate frequency of reversals 37 (33; 41), p <0,01. Associations between the low-level instrumental support, low total score of social support with the development of myocardial infarction in the group of persons with a high frequency of reversals of emotional reflection (r = 0,30, p <0,05 and r = 0,30, p <0,05) were detected. The manifestation of alexithymia correlates with the development of myocardial infarction in patients with the high level of inverting (r = 0,26, p <0,05). The direct association of situational anxiety with the severity of coronary lesions on a scale of SYNTAX (r = 0,26, p <0,05) and probable hospital mortality by Grace scale (r = 0,41, p <0,01) in the group with high frequency of inversions was found. With the help of binary logistic regression it was stated that the key factors of the high-level inversions of emotional reflection are male sex, low levels of social integration and the total score of social support (p <0,05); however, other analysed indicators did not significantly affect the dependent variable above.

Conclusion. The inversion of emotional reflection is a marker of the neurotization degree of the personality and it

проживающих в условиях Севера. Определяющими факторами высокого уровня инверсий эмоционального отражения у пациентов с острым коронарным синдромом на Севере являются мужской пол, низкие значения показателей социальной интеграции и социальной поддержки.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, психосоциальные факторы, инверсия эмоционального отражения, социальная поддержка.

can be considered as a risk factor directly associated with the development of acute coronary events in people living in the North. The key factors of the high level of emotional reflections' inversions are male sex, low values of the indicators of social integration and social support.

Key words: acute coronary syndrome, psychosocial factors, the inverse of emotional reflection, social support.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Урванцева Ирина Александровна	к.м.н., доцент, главный врач БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; зав. кафедрой кардиологии, БУ ВО «Сургутский государственный университет», адрес: 628400, Российская Федерация, г. Сургут, ул. Ленина 69/1, тел. 8 (3462) 528500, priem@okd.ru
Николаев Константин Юрьевич	д.м.н., профессор кафедры кардиологии БУ ВО «Сургутский государственный университет», заведующий лабораторией неотложной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», адрес: 630089, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1, тел. 8 (383)-373-04-12, nikolaevky@yandex.ru
Ответственный за связь с редакцией: Кожокарь Кристина Георгиевна	врач-кардиолог, БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; аспирант кафедры кардиологии, БУ ВО «Сургутский государственный университет»; адрес: 628400, Российская Федерация, г. Сургут, ул. Ленина 69/1, тел. 8 (912) 8155942, krisamber8@gmail.com

Введение

Повсеместная распространенность и ассоциация острого коронарного синдрома со значительным риском смерти и других неблагоприятных исходов, а также с существенным социально-экономическим ущербом, несмотря на значительные достижения в области совершенствования подходов к лечению, остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения [1]. Предупреждение развития острых коронарных событий имеет важную медицинскую и социальную значимость практически для всех стран с высоким уровнем экономического развития. Концепция факторов риска, основанная на результатах крупномасштабных международных исследований, остается основной научной базой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Среди всех факторов риска особо выделяются психосоциальные, или неконвенционные факторы, которые относятся к шести важнейшим, определяющим вероятность развития острых коронарных событий [2, 3]. Значительное количество работ, выполненных в течение последних 20 лет, свидетельствует о значительном интересе исследователей к проблеме влияния данных факторов риска на развитие и течение острого коронарного синдрома [4, 5]. На Европейском Севере России, в регионе с дискомфортным климатом и напряженной экологической обстановкой, проблема профилактики сердечно-сосудистых заболеваний приобретает особую значимость в связи с интенсивным освоением районов, приравненных к условиям Крайнего Севера, к которым относится Ханты-Мансийский автономный округ – Югра [6]. Адаптация мигрантов к условиям жизни сопровождается значительным напряжением регуляторных систем, где одной из первых страдает сердечно-сосудистая система [7]. Исследователи процесса адаптации подчеркивали, что перенапряжение адаптивных механизмов обнаруживается в появлении невротических реакций. Учитывая эти данные, в на-

шем исследовании мы применили тест инверсии эмоционального отражения, позволяющий выявлять именно острые, ранние невротические реакции, а не затяжные процессы. Тест инверсии эмоционального отражения, являющийся проективным тестом, а не опросником, позволяет эффективно выделить группу риска в отношении срыва процесса адаптации [8]. В изученной литературе в настоящее время не представлены данные об эффективности применения теста у данной категории пациентов. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций инверсий эмоционального отражения с клиническими характеристиками острого коронарного синдрома у лиц, проживающих в условиях Севера.

Материалы и методы

В исследование включено 269 последовательных пациентов (n=57, 21,2% женщины, n=212, 78,8% - мужчины), поступивших в БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» в 2015-2016г. с острым коронарным синдромом (при поступлении пациентам в соответствии с общепринятыми критериями были диагностированы нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда). Средний возраст пациентов составил 56,0±6,1 лет (45-64 лет). Исследование включало в себя комплекс диагностических манипуляций: выполнение лабораторных и инструментальных методов обследования (общий анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, коронарография, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ). На основании данных коронарографии проводилась оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX; производился расчёт оценки вероятной госпитальной летальности по шкалам TIMI и Grace, для оценки применялись стандартные калькуляторы данных шкал. Выполнялось анкетирование пациентов по специально разработанному опроснику, состоящему из нескольких блоков:

общих вопросов (возраст, пол, длительность проживания в условиях Севера, семейное положение, образование, характер занятости, уровень доходов); теста «AUDIT» [9], использовавшегося для оценки употребления алкоголя; оценки психологического состояния личности (применялись валидизированный опросник социальной поддержки F-SOZU-22 (авт. Г. Зоммер и Т. Фюдрик в адаптации А. Б. Холмогоровой); согласно опроснику целесообразно выделять следующие показатели социальной поддержки: 1) эмоциональная, связанная с переживанием позитивного чувства близости, доверия и общности; 2) инструментальная поддержка (практическая или материальная поддержка): деньги или вещи, помощь в выполнении тяжелой работы или другая практическая помощь, освобождение от нагрузок; 3) удовлетворенность социальной поддержкой, связанная с решением проблем: (возможность обсуждать проблему, получать нужную информацию, ободрение и обратную связь о собственном поведении и переживаниях); 4) поддержка в форме социальной интеграции (включенность в определенную сеть социальных взаимодействий, в рамках которых отмечается совпадение ценностей и представлений о жизни); 5) общий уровень социальной поддержки (поддержка в виде стабильности отношений, дающая чувство уверенности в них и чувство доверия) [10, 11]; шкала тревожности Спилбергера-Ханина, определяющая уровни личностной и ситуативной тревожности [12]; тест инверсии эмоционального отражения [8]). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в программах Microsoft Excel и SPSS версии 22. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25% и 75% процентиля (25%; 75%). Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). При оценке качественных

признаков использовался критерий χ^2 . Для многофакторного анализа применялись бинарная логистическая регрессия и парциальный корреляционный анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения.

Результаты

Вся группа пациентов (n=269) была разделена на квартили в соответствии с наличием у них инверсий эмоционального отражения, выявленных по специализированному опроснику. Определено, что верхнему квартилю соответствуют значения частоты встречаемости инверсий в опросниках пациентов 14 и более. На основании данного деления было сформировано две группы пациентов: с низкой и умеренной частотой инверсий эмоционального отражения (0-13 инверсий) и высокой частотой инверсий эмоционального отражения (более 14 инверсий). Достоверных различий между группами пациентов по возрасту, времени с момента возникновения болевого синдрома до поступления в стационар не было выявлено (p>0,05). В группе пациентов с низкой и умеренной частотой инверсий эмоционального отражения было 82,2% (n=171) мужчин в сравнении с 67,2% (n=41) мужчин (p<0,05) в группе больных с высокой частотой инверсий эмоционального отражения.

В сравниваемых группах проводился анализ распространенности психосоциальных факторов риска, их характеристика представлена в таблице 1. Низкая и высокая личностная тревожность (до 30 баллов – низкая, более 45 баллов – высокая личностная тревожность по шкале Спилбергера-Ханина) в двух группах оказалась сопоставимой, различия были выявлены при оценке среднего уровня личностной тревожности (от 30 до 45 баллов): достоверно чаще регистрировалась тревожность у пациентов с высокой частотой инверсии эмоционального отражения (57,4% и 50,9% соответственно, p<0,05). Значимых различий при оцен-

Таблица 1.
Характеристика неконвенционных факторов

Показатель		Пациенты с низкой и умеренной частотой инверсий эмоционального отражения, n=208 (1)	Пациенты с высокой частотой инверсий эмоционального отражения, n=61 (2)	P (1-2)
Личностная тревожность	Низкая, n (%)	65 (31,3%)	17 (27,9%)	>0,05
	Средняя, n (%)	106 (50,9%)	35 (57,4%)	<0,05
	Высокая, n (%)	37 (17,8%)	9 (14,7%)	<0,05
Ситуативная тревожность	Низкая, n (%)	100 (48,1%)	30 (49,1%)	>0,05
	Средняя, n (%)	96 (46,2%)	27 (44,3%)	>0,05
	Высокая, n (%)	12 (5,7%)	4 (6,6%)	>0,05
Уровень употребления алкоголя по шкале AUDIT (бб)		3 (2; 5)	3 (2; 5)	>0,05
Эмоциональная поддержка (бб)		37 (33; 41)	36 (32; 40)	<0,01
Инструментальная поддержка (бб)		16 (14; 17)	16 (14; 17)	>0,05
Социальная интеграция (бб)		23 (20; 27)	23 (20; 27)	>0,05
Удовлетворенность социальной поддержкой (бб)		6 (4; 7)	6 (4; 7)	>0,05
Общий показатель социальной поддержки		83 (71; 89)	83 (71; 89)	>0,05

ке ситуативной тревожности, уровню употребления алкоголя по шкале «Audit» в изучаемых подгруппах не выявлено ($p>0,05$). При оценке социальной поддержки выявлены достоверные различия по одному из показателей социальной поддержки (выше уровень эмоциональной поддержки, т.е. показателя, связанного с переживанием позитивного чувства близости, доверия и общности, в группе пациентов с низкой и умеренной частотой инверсий 37(Ме), 33 и 41 (25%;75%), $p<0,01$) (см. табл. 1).

По результатам корреляционного анализа обнаружены положительные ассоциации женского пола с ситуативной и личностной тревожностью у пациентов в обеих подгруппах; определены обратные корреляции тревожности и наличия высшего образования в группах (таблица 2). Мужской пол прямо ассоциирован с уровнем потребления алкоголя по шкале AUDIT в группах ($r=0,34$, $p<0,001$ и $r=0,26$, $p<0,05$). Обнаружены прямые связи низкого уровня инструментальной поддержки, низкого уровня общего показателя социальной поддержки с развитием инфаркта миокарда в группе лиц с высокой частотой встречаемости инверсий эмоционального отражения ($r=0,30$, $p<0,05$ и $r=0,30$, $p<0,05$ соответственно). Проявление алекситимии (затруднение в различении эмоций и телесных ощущений, снижении способности к символизации) также коррелирует с развитием инфаркта миокарда у пациентов с высоким уровнем инвертированности ($r=0,26$, $p<0,05$). Выявлены прямые ассоциации ситуативной тревожности с тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ($r=0,26$, $p<0,05$) и вероятной госпитальной летальностью по шкале Grace ($r=0,41$, $p<0,01$) в группе лиц с высокой частотой инверсий. Обнаружена прямая корреляция потребления алкоголя по шкале «Audit» и вероятности госпитальной летальности по шкале TIMI ($r=0,39$, $p<0,05$).

С помощью бинарной логистической регрессии было получено, что прямо определяющими факторами высокой встречаемости инверсий эмоционального отражения являются мужской пол, низкие уровни социальной интеграции и общего показателя социальной поддержки ($p<0,05$). В выборке определено, что возраст, стаж проживания в условиях Севера и другие показатели социальной поддержки существенно не влияли на вышеуказанную зависимую переменную.

Обсуждение

В исследованиях, проведенных в течение последних десятилетий, обнаружены убедительные данные влияния психологических факторов на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Российские ученые обнаружили, что высокий уровень тревожности распространен в популяции мужчин 25-64 лет Западной Сибири (распространенность составляет 50,9%); высокий уровень тревожности у данной группы пациентов дает максимальный риск развития ИМ в течение 10 лет, минимальный – в течение первых 5 лет [13]; в нашем исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом также были диагностированы значимое повышение уровня тревожности в целом. В ряде российских исследований отмечается, что такие психологические особенности, как агрессия, враждебность, депрессия, чувство обиды, у большинства пациентов с ИБС возрастают соответственно увеличению тяжести клинической формы болезни, одновременно являясь следствием тяжелой соматической патологии (соматопсихические влияния) и психологическими факторами риска развития негативной клинической динамики заболевания (психосоматические влияния) [14]. Инверсия эмоционального отражения является одним из наиболее ранних свидетельств

Таблица 2.
Корреляционные связи показателей

Ассоциации показателей	Пациенты с низкой и умеренной частотой инверсий эмоционального отражения (1)		Пациенты с высокой частотой инверсий эмоционального отражения (2)	
	r	p	r	p
Женский пол – ситуативная тревожность	0,23	<0,01	0,275	<0,05
Женский пол – личностная тревожность	0,26	<0,01	н/д*	>0,05
Мужской пол – потребление алкоголя по шкале AUDIT	0,34	<0,001	-0,26	<0,05
Высшее образование – ситуативная тревожность	0,32	<0,001	0,40	<0,01
Низкий уровень инструментальной поддержки – инфаркт миокарда	н/д	>0,05	0,30	<0,05
Низкий уровень общего показателя социальной поддержки – инфаркт миокарда	н/д	>0,05	0,30	<0,05
Алекситимия – инфаркт миокарда	н/д	>0,05	0,26	<0,05
Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX - ситуативная тревожность	н/д	>0,05	0,26	<0,05
Вероятность госпитальной летальности по шкале Grace - ситуативная тревожность	н/д	>0,05	0,41	<0,01
Вероятность госпитальной летальности по шкале TIMI – потребление алкоголя по шкале “AUDIT”	н/д	>0,05	0,39	<0,05

Примечание: * – достоверной ассоциации между показателями не получено.

нарушения психосоциальной адаптации. Влияя на восприятие и осознание вербальной эмоциогенной информации, она может приводить к дальнейшей актуализации психологических проблем. По мнению авторов данного теста, он обладает высокой дифференцирующей способностью: его показания не меняются у здоровых людей при утомлении и в процессе адаптации к новым климато-географическим условиям [8]. Действительно, при изучении полученных данных нами было определено, что стаж проживания в условиях Севера существенно не влияет на число инверсий эмоционального отражения у лиц с острым коронарным синдромом; в то же время высокий уровень ситуативной тревожности и выявление большого количества инвертированных ассоциаций у данной категории пациентов коррелирует с возрастом вероятной госпитальной летальности и увеличением тяжести коронарного атеросклероза.

Психопатологические состояния в большинстве случаев могут являться пусковыми факторами для формирования нездоровых поведенческих стереотипов, социальной изоляции, нарушения социальной адаптации и поддержки [15, 16]. Согласно современным представлениям, одним из важных факторов соматических и психических нарушений являются подавленные, не переработанные и не выраженные во внешнем плане эмоции. Если алекситимия (данный термин характеризует проблему трудностей в осознании и описании своих эмоциональных переживаний, а также определения их у других людей) справедливо считается фактором риска возникновения психических и соматических расстройств, то защитную функцию – роль фактора-протектора в предупреждении тех же заболеваний – играет феномен социальной поддержки [11]. Социальная поддержка является важной характеристикой функционирования личности, представляя собой сеть социальных контактов, систему межличностных отношений, выступающих в роли ресурса для личности в трудных жизненных ситуациях. В публикациях зарубежных и российских авторов отмечена четкая связь между социальной поддержкой и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ассоциация социальной поддержки с повышенным риском инфаркта миокарда [16, 17, 18]. В нашем исследовании низкий уровень показателей социальной поддержки у пациентов с высокой частотой выявления инвертированных ассоциаций положительно коррелирует с развитием инфаркта миокарда, в сравнении с этим в незначительно меньшей степени развитие данного заболевания ассоциировано с выявлением алекситимии. Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым в структуре личности и эмоциональной сфере больных ИБС с болевым вариантом течения отмечаются эмоциональная неустойчивость, лабильность, а также склонность к "уходу" в болезнь, ипохондричность [19]. Повышенный уровень дефицитарной агрессии, т.е. склонности подавлять свои агрессивные побуждения, либо недостаточно их реализовать в связи с отсутствием соответствующих поведенческих навыков или возможностью получить поддержку извне в виде стабильности межличностных отношений, на наш взгляд, может проявляться развитием острых невротических реакций, приводящих к развитию острых коронарных событий. Также выявлено, что прямо определяющими факторами высокого уровня инверсий эмоционального отражения являются мужской пол, низкие значения социальной интеграции и общего показателя социальной поддержки ($p < 0,05$). В проведенном нами ранее исследовании выявлена значимая корреляция низкого уровня инструментальной поддержки с наличием тяжелого коронарного атеросклероза [20]. Полученные данные дают основание полагать, что инвер-

сия эмоционального отражения, являющаяся маркером степени невротизации личности, может рассматриваться как один из факторов риска, оказывающий влияние на развитие сердечно-сосудистых событий. На основании определенной выборки возможно формирование групп лиц высокого риска и проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты развития острой коронарной патологии.

Выводы

1. Инверсия эмоционального отражения является проявлением острой невротизации личности и может рассматриваться как фактор риска острых коронарных событий у лиц, проживающих в условиях Севера.

2. Определяющими факторами высокого уровня инверсий эмоционального отражения у пациентов с острым коронарным синдромом на Севере являются мужской пол, низкие значения показателей социальной интеграции и социальной поддержки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011, №7 (2). – С.158-166. / Koncevaia A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Social'no-jekonomicheskij ushherb ot ostrogo koronarnogo sindroma v Rossijskoj Federacii // Racional' naja farmakoterapija v kardiologii. – 2011, №7 (2). – S.158-166.
2. Николаева А. А., Николаев К. Ю., Отева Э. А., Гичева И. М. Новые медицинские технологии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подготовка врачебных кадров // Новосибирск, 2007. — 184 с. / Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Ju., Oteva Je.A., Gicheva I.M. Novye medicinskie tehnologii v profilaktike serdechno-sosudistyh zabolovanij, podgotovka vrachebnyh kadrov // – Novosibirsk, 2007. – 184 s.
3. Anand S., Islam Sh., Rosengren A. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study // European Heart Journal. – 2008, №29. – P.932–940.
4. Huffman J., Celano C., Januzzi J. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2010, №6. – P.123–136.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути их профилактики // Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина. – 2010. – С. 257-264. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Serdechno-sosudistyje zabolovanija v nachale XXI veka: medicinskie, social' nye, demograficheskie aspekty i puti ih profilaktiki // Medicina truda, vosstanovitel' naja i profilakticheskaja medicina. – 2013. – S. 257-264
6. Постановление Совмина СССР от 03.01.1983 N 12 (ред. от 03.03.2012) "О внесении изменений и дополнений в Перечень районов Крайнего Севера и местностей, приравненных к районам Крайнего Севера, утвержденный Постановлением Совета Министров СССР от 10 ноября 1967 г.

- N 1029'. [Электронный ресурс] // URL: <http://yconsult.ru/zemlya/perechen-rajonov-krajnego-severa-i-priravnennyh-k-nim-mestnostej-2015/> (дата обращения: 11.12.2016). / *Postanovlenie Sovmina SSSR ot 03.01.1983 N 12 (red. ot 03.03.2012) "O vnesenii izmenenij i dopolnenij v Perechen' rajonov Krajnego Severa i mestnostej, priravnennyh k rajonom Krajnego Severa, utverzhdenij Postanovleniem Soveta Ministrov SSSR ot 10 nojabrja 1967 g. N 1029"*.
7. Шестерикова Н.В., Токарев С.А. Популяционная оценка здоровья и сердечно-сосудистого риска пришлого городского населения Крайнего Севера – Омск: Изд-во ОмГМА, 2004. – 142с. / *Shesterikova N.V., Tokarev S.A. Populacionnaja ocenka zdorov'ja i serdechno-sosudistogo riska prishlogo gorodskogo naselenija Krajnego Severa – Omsk: Izd-vo OmGMA, 2004. – 142s.*
 8. Леутин В.Г. Функциональная асимметрия мозга и адаптация. [Электронный ресурс] // Портал Лаборатории возрастной физиологии мозга отдела исследований мозга НЦН РАМН, 2008. URL: <http://cerebral-asymmetry.narod.ru/Leutin.pdf> (дата обращения: 02.11.2016). / *Leutin V.G. Funkcional'naja asimmetrija mozga i adaptacija. [Jelektronnyj resurs] // Portal Laboratorii vozrastnoj fiziologii mozga otdela issledovanij mozga NCN RAMN, 2008.*
 9. Шурыгина Ю.Ю. Научно-практические основы здоровья. [Электронный ресурс] // медпортал.ком: информ.-справочный портал. М., 2009. URL: http://medportal.com/valeologiya_738/nauchno-prakticheskie-osnovyi.html (дата обращения: 02.08.2016). / *Shurygina Ju.Ju. Nauchno-prakticheskie osnovy zdorov'ja. [Jelektronnyj resurs] // medportal.com: inform.-spravochnyj portal. M., 2009.*
 10. Холмогорова А.Б. Диагностика уровня социальной поддержки при психических расстройствах. – Москва ФГУ «МНИИП Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию», 2007 - 17с. / *Holmogorova A.B. Diagnostika urovnja social'noj podderzhki pri psihicheskijh rasstrojstvah. – Moskva FGU «MNIIP Federal'nogo agentstva po zdavoohraneniju i soc. razvitiju», 2007 - 17s.*
 11. Холмогорова А.Б., Московская М.С., Шерягина Е.В. Алекситимия и способность к оказанию разных видов социальной поддержки // Консультативная психология и психотерапия – 2014, № 4 (22). – С.115-129. / *Holmogorova A.B., Moskovskaja M.S., Sherjagina E.V. Aleksitimija i sposobnost' k okazaniju raznyh vidov social'noj podderzhki // Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija – 2014, № 4 (22). – S.115-129.*
 12. Шкала тревоги Спилбергера-Ханина: [Электронный ресурс] // Материал Psylab.info. URL: http://psylab.info/Шкала_тревоги_Спилбергера (дата обращения: 06.11.2014). / *Shkala trevogi Spilbergera-Hanina: [Jelektronnyj resurs] // Material Psylab.info.*
 13. Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, психосоциальные факторы и их биологические детерминанты (программа ВОЗ «Monica-психосоциальная») // Мир науки, культуры, образования. – 2013, № 1(38). – С. 253-255. / *Gafarov V.V., Voevoda M.I., Gromova E.A. i dr. Risk serdechno-sosudistyh zaboolevanij, psihosocial'nye faktory i ih biologicheskie determinanty (programma VOZ «Monica-psihosocial'naja») // Mir nauki, kul'tury, obrazovanija. – 2013, № 1(38). – S. 253-255.*
 14. Николаев, Е.Л., Лазарева Е.Ю. Психосоциальные риски и ресурсы при сердечно-сосудистых заболеваниях // Вестник психиатрии и психологии Чувашии.- 2014. - №10. – С.109-130. / *Nikolaev, E.L., Lazareva E.Ju. Psihosocial'nye riski i resursy pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah // Vestnik psihiatrii i psihologii Chuvashii.- 2014. - №10. – S.109-130.*
 15. Croezen S., Susan H., Picavet J. et.al. Positive and negative experiences of social support and long-term mortality among middle-aged Dutch people // *Am. J. Epidemiol* – 2010, 172(2). – P.173-179.
 16. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Социальная поддержка и риск инфаркта миокарда в открытой популяции среди женщин 25-64 лет г. Новосибирска // Мир науки, культуры, образования. – 2013, №1. – С 259-261. / *Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A. i dr. Social'naja podderzhka i risk infarkta miokarda v otkrytoj populjacii sredi zhenshin 25-64 let g. Novosibirskaja // Mir nauki, kul'tury, obrazovanija. – 2013, №1. – S 259-261*
 17. Stringhini, S., Berkman, L., Dugravot A. et al. Socioeconomic status, structural and functional measures of social support and mortality. The British Whitehall II Cohort Study, 1985-2009 // *Am. J. of Epidemiology*. – 2012. – Vol.175 (12). – P. 1275-1283.
 18. Petersen H., Boysen G., Prescott E. Major life events and the risk of cardiovascular disease: findings from Copenhagen heart study // *EuroPrevent*. – 2008 (Abstract Details). – p.145.
 19. Меркурьева А.А. Характеристики личности и особенности эмоциональной сферы больных ишемической болезнью сердца с болевым и безболевым вариантами течения: дис... канд. психол. наук. СПб., 2001. 147 с. / *Merkur'eva A.A. Harakteristiki lichnosti i osobennosti jemocional'noj sfery bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca s bolevym i bezbolevym variantami techenija: dis.... kand. psihol. nauk. SPb., 2001. 147 s.*
 20. Кожокарь К.Г., Урванцева И.А., Николаев К.Ю. Связь выраженности коронарного атеросклероза с психосоциальными факторами у пациентов с острым коронарным синдромом, проживающих в условиях Севера // Атеросклероз. – 2016, №3. – С. 15-21. / *Kozhokar' K.G., Urvanceva I.A., Nikolaev K.Ju. Svjaz' vyrazhennosti koronarного ateroskleroza s psihosocial'nymi faktorami u pacientov s ostrym koronarным sindromom, prozhivajushhih v uslovijah Severa // Ateroskleroz. – 2016, №3. – S. 15-21*

Министерством здравоохранения Российской Федерации одобрено применение препарата эмпаглифлозин (Джардинс®) для снижения риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском

Эмпаглифлозин - первый и единственный препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, одобренный для снижения сердечно-сосудистой смертности.

Министерство здравоохранения Российской Федерации 7 декабря 2016 года одобрило новое показание к применению препарата эмпаглифлозин (Джардинс®): снижение риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском.¹ Эмпаглифлозин стал первым препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа с дополнительным сердечно-сосудистым назначением:

Сахарный диабет 2 типа:

- в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым невозможно ввиду непереносимости;
- в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля.

Эмпаглифлозин показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;
- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

* *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).*

Эмпаглифлозин является единственным пероральным противодиабетическим лекарственным средством, которое в ходе клинических испытаний доказало свою эффективность в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.^{1,2}

Показание было одобрено на основании убедительных доказательств сердечно-сосудистой эффективности и безопасности эмпаглифлозина, полученных в ходе масштабного исследования EMPA-REG OUTCOME®. В рамках этого исследования эмпаглифлозин сравнивался с плацебо в дополнение к стандартному лечению сахароснижающими и сердечно-сосудистыми препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с подтвержденными ССЗ.² Эмпаглифлозин продемонстрировал значительное снижение риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт миокарда или нелетальный инсульт) на 14% по сравнению с плацебо (ОР (отношение рисков) 0,86, 95% ДИ (доверительный интервал): 0,74-0,99), САР (снижение абсолютного риска) составило 1,6% по сравнению с плацебо. Первичные результаты продемонстрировали значитель-

ное – 38% - снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,49-0,77). САР у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, составило 2,2% по сравнению с плацебо. Не было получено статистически значимых изменений по нелетальному инфаркту миокарда (ОР 0,87, 95% ДИ: 0,70-1,09) и нелетальному инсульту (ОР 1,24, 95% ДИ: 0,92-1,67). Сердечно-сосудистые преимущества эмпаглифлозина были получены во всех подгруппах пациентов.

Не рекомендовано применение эмпаглифлозина взрослыми пациентами с сахарным диабетом 2 типа в следующих случаях: пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м², при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, при редких наследственных нарушениях (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), при беременности и в период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности), детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

Эмпаглифлозин не предназначен для лечения сахарного диабета 1-го типа или диабетического кетоацидоза (повышенное содержание кетоновых тел в крови или моче).

Подробнее о диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях

Почти 415 млн людей по всему миру⁴ страдают от сахарного диабета. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее грозные из которых - инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и хроническая сердечная недостаточность (ХСН)³. Последние данные по изучению влияния факторов риска на прогноз показывают, что СД2 по-прежнему ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений, а комбинация СД2 и перенесенного ИМ связана с четырехкратным увеличением кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами без СД2 или ИМ5.

Примечания

1. Джардинс® (эмпаглифлозин), инструкция к применению к применению от 07.12.2016.
2. Зинман, Б. и другие "Эмпаглифлозин, сердечно-сосудистые исходы и смертность при 2-м типе диабета" опубликовано в *N Engl J Med.* в 2015. 10.1056.
3. Gregg EW, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med* 2014;371:286-287.
4. Международная федерация диабета. *Диабетический атлас, 7-е издание.* 2015.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.

У пациентов с СД 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями появился

НОВЫЙ ЗАЩИТНИК ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ

38%

Относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти в дополнение к стандартной терапии^{1,2*}



На правах рекламы

Джардинс® (эмпаглифлозин)

* $OR=0,62$ (95% ДИ: 0,49; 0,77) $p<0,001$

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®, ЛП-002735

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Информация для специалистов здравоохранения

**Новое
показание
к применению:**

для пациентов с СД 2 типа
и высоким СС-риском¹

Единственный^{1,2} препарат
для лечения СД 2 типа, который
снижает сердечно-сосудистую смертность на 38%²

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** А10ВХ12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СХФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюконоподобного пептида 1 (ПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о пролиферации эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. **Особые группы пациентов.** Пациентам с почечной недостаточностью с СХФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СХФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Особые действия.** Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипо-гликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100). **Очень частые.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Частые.** Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** учащенное мочеиспускание. **Общие расстройства:** жажда. **Нечастые.** Сосудистые нарушения: гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** дизурия. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ППП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingenheim.com
www.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

ЦИСТАТИН С И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ КОРЕННЫХ И НЕКОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

Филимонов Е.С.¹, Мулерова Т.А.^{1,2}, Учасова Е.Г.², Епифанцева Н.Н.^{1,3}, Вялова В.Н.³, Херингсон Л.Г.³, Огарков М.Ю.^{1,2}

- ¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, г.Новокузнецк
- ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатория исследования гомеостаза, г. Кемерово
- ³ Муниципальное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Городская клиническая больница №1», клиничко – диагностическая лаборатория, г.Новокузнецк

CYSTATIN C AND RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASE AMONG INDIGENOUS AND NON-INDIGENOUS RESIDENTS OF MOUNTAIN SHORIA

Filimonov E.S.¹, Mulerova T.A.^{1,2}, Uchasova E.G.², Epifanceva N.N.^{1,3}, Vjalova V.N.³, Heringson L.G.³, Ogarkov M.Ju.^{1,2}

- ¹ The department of cardiology of the Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation , Novokuznetsk
- ² The laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, The hemostasis research laboratory of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo
- ³ The clinical laboratory diagnostics of the Municipal Budgetary Medical Preventive Establishment State Clinical Hospital № 1, Novokuznetsk

РЕЗЮМЕ

Введение. На современном этапе цистатин С признан в качестве надежного маркера оценки функции почек. Ценность цистиатина С обусловлена выявлением высокого риска сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями скорости клубочковой фильтрации и креатинина.

Цель. Изучить концентрацию Цистатина С крови среди жителей Горной Шории и оценить взаимосвязь его повышенного уровня с АГ, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличием почечной дисфункции.

Материалы и методы. Обследовано 1217 коренных и некоренных жителей Горной Шории, сопоставимых по полу и возрасту. Из них выделена когорта лиц с изученной концентрацией цистатина С. У всех обследованных определен уровень креатинина крови и рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, исследованы показатели артериального давления, липидного спектра крови.

Результаты. Установлена большая доля лиц с избыточной массой тела и ожирением, в том числе абдоминальным среди обследованных с повышенной концентрацией цистатина С, более значимая среди некоренного населения. В обеих этнических

SUMMARY

Introduction. At the present stage cystatin C has been recognized as a reliable marker of renal function assessment. Value of cystatin C based on identification of the high risk of cardiovascular events among individuals with normal glomerular filtration rate and creatinine.

Goal. To study the concentration of cystatin C in blood among the residents of Mountain Shoria and assess the relationship of its high-level with hypertension, risk factors of cardiovascular diseases and the presence of kidney dysfunction.

Material and methods. Examined 1217 indigenous and non-indigenous residents of Mountain Shoria, matched by sex and age. The cohort of persons with studied concentration of cystatin C was highlighted among them. All surveyed identified the blood creatinine level and glomerular filtration rate is calculated according to the formula CKD-EPI, studied blood pressure values, blood lipid spectrum.

Results. Established larger proportion of individuals with overweight and obesity, including abdominal among examinees with an increased concentration of cystatin C, more significant among the non-indigenous population. In both ethnic groups

группах обнаружена ассоциация с гиперхолестеринемией. При корреляционном анализе выявлена обратная связь между повышенным значением цистатина С и расчетной скоростью клубочковой фильтрации и прямые связи между показателями артериального давления.

Заключение. Средний уровень цистатина С и его частота оказались ниже у коренных по сравнению с некоренными жителями Горной Шории. Среднее значение расчетной скорости клубочковой фильтрации у обследованных с повышенной концентрацией цистатина С была выше среди представителей коренного населения, чем у некоренных жителей. Артериальная гипертензия и почечная дисфункция ассоциировались с повышенным значением цистатина С в обеих этнических группах.

Ключевые слова: цистатин С, артериальная гипертензия, почечная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации

discovered the association with hypercholesterolemia. Correlation analysis revealed an inverse relationship between the increased value of cystatin C and estimated glomerular filtration rate, and direct communications between the blood pressure values.

Conclusion. The average level of cystatin C and its frequency were lower in indigenous compared to non-indigenous residents of Mountain Shoria. The average value of the estimated glomerular filtration rate in the examinees with higher cystatin C concentration was higher among the indigenous population than the non-indigenous population. Arterial hypertension and kidney dysfunction were associated with an increased value of cystatin C in both ethnic groups.

Key words: Cystatin C, arterial hypertension, kidney dysfunction, glomerular filtration rate.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерова Татьяна Александровна	кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, индекс 654005; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, индекс 650002; e-mail: mulerova-77@mail.ru, тел. +7-960-906-36-56
Учасова Евгения Геннадьевна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, индекс 650002; e-mail: evg.uchasova@yandex.ru, тел. +7-923-614-13-30
Епифанцева Наталья Николаевна	кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, индекс 654005; заведующая биохимической лабораторией МБЛПУ ГКБ №1, г. Новокузнецк, пр. Бардина 30/3, индекс 654057, тел. +7-951-612-28-78
Вялова Валентина Николаевна	врач клинической лабораторной диагностики высшей категории МБЛПУ ГКБ №1, г. Новокузнецк, пр. Бардина 30/3, индекс 654057, e-mail: vyalovavn@mail.ru, тел. +7-905-960-92-73
Херингсон Лидия Георгиевна	врач клинической лабораторной диагностики высшей категории МБЛПУ ГКБ №1, г. Новокузнецк, пр. Бардина 30/3, индекс 654057, тел. +7-906-920-04-55
Огарков Михаил Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, индекс 654005; заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, индекс 650002, e-mail: ogarmu@kemcardio.ru, тел. +7-905-900-93-80.
Ответственный за связь с редакцией: Филимонов Егор Сергеевич	очный аспирант кафедры терапии НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, индекс 654005, e-mail: 171fes@gmail.com, тел. +7-923-479-11-55

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является причиной поражения органов-мишеней, в том числе почек, и при отсутствии скрининга и своевременной диагностики приводит к нарушению их функции [1,2]. Взаимоотношения кардиоваскулярной и ренальной систем носят многосторонний характер и выстраиваются по принципу обратной связи. Они рассматриваются в рамках своеобразного «порочного» круга – кардиоренального континуума, которым объясняется взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, а также клиническая предсказуемость конечных исходов [3]. Данные исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а также повторных событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), при этом поражение почек может быть как причиной, так и следствием АГ [4]. На современном этапе для определения функции почек используются различные маркеры. Одним из наиболее значимых из них считается определение в плазме крови уровня цистатина С (Cys), с помощью которого можно выявить даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5]. По данным мета-анализа проспективного исследования, проведенных M. Lee, J.L. Saver [6] повышение концентрации Cys крови прочно ассоциировано с высоким риском возникновения и прогрессирования ССЗ [7]. В других работах показано, что повышение уровня Cys наряду с кардиоваскулярными заболеваниями увеличивает риск развития хронической болезни почек (ХБП) при различных клинических сценариях, причём особая ценность Cys обусловлена выявлением высокого риска сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями СКФ и креатинина [8].

В предшествующих публикациях нами установлена высокая распространённость АГ среди населения Горной Шории, что может способствовать ускоренному снижению функции почек в данной популяции [9]. При этом изучение уровня Cys у шорцев и некоренных жителей данного региона до настоящего времени не проводилось.

Цель

Изучить концентрацию Cys крови среди жителей Горной Шории и оценить взаимосвязь его уровня с АГ, факторами риска ССЗ и наличием почечной дисфункции.

Материал и методы

В труднодоступных районах Горной Шории проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения. На основании поименных списков сплошным методом обследовано 1217 жителей (485 человек – представители некоренной и 732 представителя коренной национальности (шорцы)). Выборка состояла из взрослого населения, включающая лиц от 18 лет и старше, из них 33,6% – мужчины, 66,4% – женщины. Средний возраст коренных жителей составил $49,7 \pm 0,73$ лет, представителей некоренного этноса – $48,4 \pm 0,58$ лет ($p=0,1568$). Этот показатель среди мужчин равнялся $47,2 \pm 1,45$ лет у некоренных жителей и $47,8 \pm 0,99$ лет у шорцев ($p=0,7264$); у женщин – $50,8 \pm 0,83$ лет и $48,7 \pm 0,72$ лет ($p=0,056$) соответственно. Из обследованной когорты выделена группа лиц с рассчитанным уровнем Cys,

которая, в свою очередь, подразделялась по этническому признаку на две подгруппы. В состав первой вошли шорцы в количестве 342 человек, во вторую – представители некоренной национальности численностью 239 человек. Также обследуемые популяции были разделены на три возрастные когорты: младшая (18-44 года), средняя (45-64 года), старшая (65 лет и старше).

Cys определялся иммунотурбидиметрическим методом, основанным на иммунологическом анализе частиц дисперсной фазы в золе; система теста содержит частицы коллоидного золота, покрытые специфическими поликлональными антителами против Cys. Повышенным уровнем Cys считали значения более 0,95 мг/л у мужчин, у женщин – 0,87 мг/л соответственно. Кинетическим методом определялся уровень креатинина крови. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с Европейскими рекомендациями 2012 года. Анализы производились биохимическим анализатором «Конелаб 601» (Финляндия).

Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ). Производился расчет индекса Кетле (ИК): при значениях ИК $18,5 - 24,9$ кг/м² определялась нормальная масса тела, при значениях ИК $25,0 - 29,9$ кг/м² – избыточная масса тела, при ИК $30,0$ кг/м² и более – ожирение. Критериями абдоминального ожирения считалась ОТ более 94 см у мужчин и 80 см у женщин.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) вычислялась по формуле СКД-ЕР1 [10]. Критерием наличия почечной дисфункции (ПД) считали значение рСКФ ниже 90 мл/мин/1,73м².

Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010). По длительности анамнеза АГ пациенты были распределены на три подгруппы: до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет. По степени АГ респонденты также были разделены на три группы в соответствии с цифрами АД, рекомендованными ВНОК в 2010 году.

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину и ошибку средней, удельный вес вариантов. Оценка статистической значимости различий качественных показателей проводилась расчетом критериев χ^2 . Корреляционный анализ проводился путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Определяли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

Результаты

Средний уровень Cys в крови у шорцев был значительно ниже и составил $0,928 \pm 0,016$ против $1,083 \pm 0,021$ мг/л у некоренного населения Горной Шории ($p=0,0001$). Независимо от гендерной принадлежности среднее значение данного показателя оказалось ниже у представителей коренной этнической группы по сравнению с некоренной: $0,931 \pm 0,030$ против $1,039 \pm 0,036$ мг/л у мужчин ($p=0,0253$), $0,926 \pm 0,019$ против $1,104 \pm 0,027$ мг/л у женщин ($p=0,0001$), соответственно. Доля лиц с повышенным значением Cys среди обследованных ко-

ренного этноса оказалась также меньше, чем среди некоренных жителей: 45,9% против 67,0% ($p=0,0001$).

В группе среднего возраста коренного населения доля лиц с повышенной концентрацией Cys составила 54,2% и была выше по сравнению с людьми с нормальным уровнем Cys – 38,4% [ОШ 95%ДИ 1,90 (1,23-2,92), $p=0,0035$], в группе старшего возраста: 33,1% против 3,8% [ОШ 95%ДИ 12,60 (5,52-28,74), $p=0,0001$], соответственно. Среди представителей некоренного этноса схожая закономерность установлена только в старшей возрастной группе: 31,9% против 6,4% [ОШ 95%ДИ 6,92 (2,64-18,17), $p=0,0001$]. В когорте коренных и некоренных жителей, доля лиц молодого возраста с повышенным значением Cys была значимо меньше числа обследованных с нормальным уровнем Cys: 12,7% против 57,8% [ОШ 95%ДИ 0,11 (0,06-0,18), $p=0,0001$] и 17,5% против 50,6% [ОШ 95%ДИ 0,21 (0,11-0,37), $p=0,0001$], соответственно. При сравнении этнических групп с повышенными и нормальными значениями Cys во всех возрастных когортах различий обнаружено не было.

В ряде работ установлена взаимосвязь Cys с массой тела: его концентрация увеличивается при наличии ожирения, в том числе абдоминального [11]. Большинство авторов связывают это с выработкой жировой тканью катепсиновых протеиназ, где Cys выступает в роли их ингибитора, снижая разрастание адипозных тканей [12].

При обследовании населения Горной Шории выявлена ассоциация Cys с массой тела в обеих этнических группах. В когорте шорцев с нормальной массой тела выявлено 44,6% обследованных с повышенным уровнем Cys против 72,4% с нормальным значением Cys [ОШ 95%ДИ 0,31 (0,20-0,48), $p=0,0001$]. А в группах с избыточной массой тела и ожирением, наоборот, доля лиц с увеличенным данным показателем преобладала: 29,3% против 17,9% [ОШ 95%ДИ 1,9 (1,15-3,18), $p=0,0122$] и 26,1% против 9,7% [ОШ 95%ДИ 3,28 (1,79-6,0), $p=0,0001$], соответственно. В когорте некоренного населения с повышенной концентрацией Cys процент лиц с нормальной массой тела был меньше, чем лиц без повышения этого показателя: 25,0% против 41,8% [ОШ 95%ДИ 0,46 (0,26-0,82), $p=0,0081$] и, наоборот, процент больных ожирением оказался значимо больше: 50,0% против 27,8% [ОШ 95%ДИ 2,59 (1,44-4,63), $p=0,0011$]. Взаимосвязи между количеством лиц с избыточной массой тела и уровнем Cys не выявлено: 25,0 против 30,4% [ОШ 95%ДИ 0,76 (0,42-1,39), $p=0,3769$]. Среди лиц с нормальной массой тела и ожирением установлены этнические различия в распределении обследованных с повышенной концентрацией Cys. В первой группе доля шорского населения была выше по сравнению с долей некоренного: 44,6% против 25,0% ($p=0,0002$), во второй группе наблюдалась противоположная закономерность: 26,1% против 50,0% ($p=0,0001$), соответственно.

В группе с абдоминальным ожирением процент с повышенной концентрацией Cys в обеих этнических группах оказался выше: 50,3% против 21,1% лиц с нормальным уровнем Cys среди коренных жителей [ОШ 95%ДИ 3,79 (2,36-6,08), $p=0,0001$] и 68,1% против 34,2% среди представителей некоренного населения [ОШ 95%ДИ 4,11 (2,32-7,29), $p=0,0001$]. У шорцев с повышенным значением Cys доля лиц с данным типом распределения жировой ткани оказалась ниже, чем у некоренных жителей ($p=0,0012$).

В когортах коренных и некоренных представителей установлены взаимосвязи показателей липидного спектра с

концентрацией Cys в крови. В обеих этнических группах с патологическим значением Cys определялось значимое превалирование числа лиц с высоким содержанием ОХС: 68,2% против 48,4% лиц с нормальным уровнем Cys среди шорцев [ОШ 95%ДИ 2,29 (1,46-3,59), $p=0,0002$] и 70,7% против 51,4% среди некоренного населения [ОШ 95%ДИ 2,29 (1,29-4,05), $p=0,0041$]. Только среди представителей коренного этноса повышенное значение Cys в крови отчетливо взаимосвязано с гипербетохолестеринемией. Процент обследованных с сочетанием этих факторов составил 61,5% против 45,3% с нормальной концентрацией Cys [ОШ 95%ДИ 1,93 (1,03-3,63), $p=0,0399$]. Доли лиц с гипоальфахолестеринемией и гипертриглицеридемией значимо не различались между группами с повышенным и нормальным уровнями Cys: 22,1% против 17,1% [ОШ 95%ДИ 1,37 (0,62-3,04), $p=0,4401$], 20,5% против 15,8% [ОШ 95%ДИ 1,38 (0,79-2,42), $p=0,2573$] среди шорцев и 40,4% против 43,7% [ОШ 95%ДИ 0,87 (1,30-2,52), $p=0,7987$], 47,1% против 40,5% [ОШ 95%ДИ 1,31 (0,75-2,29), $p=0,3473$] среди некоренных представителей, соответственно. Межэтнические различия в группах с увеличенным содержанием Cys были установлены: для лиц с низким уровнем ХС-ЛПВП – 22,1% против 40,4% ($p=0,0045$) среди коренных и некоренных жителей, для обследованных с высоким значением ТГ – 20,5% против 47,1% ($p=0,0001$), соответственно.

В обеих этнических группах выявлена взаимосвязь между рСКФ и наличием повышенной концентрации Cys. Среди представителей коренной национальности с повышенным Cys средняя рСКФ составила $84,93 \pm 1,49$ против $110,56 \pm 1,33$ мл/мин/1,73м² у лиц с нормальным уровнем Cys ($p=0,0001$), среди представителей некоренной национальности выявлена схожая закономерность – $76,25 \pm 1,54$ против $98,61 \pm 2,38$ мл/мин/1,73м² ($p=0,0001$). Установлены этнические особенности у обследованных с повышенной концентрацией Cys: у представителей коренного населения среднее значение рСКФ было значимо выше, чем у некоренных жителей: $84,93 \pm 1,49$ против $76,25 \pm 1,54$ мл/мин/1,73м² ($p=0,0001$). Доля пациентов с ПД при наличии повышенного уровня Cys не различалась в обеих этнических группах и составила 66,0% среди шорцев против 74,5% среди некоренных жителей ($p=0,1092$).

Среднее САД у лиц с повышенной концентрацией Cys оказалось значимо выше, чем среди лиц с нормальным уровнем данного показателя: $146,63 \pm 1,93$ против $127,58 \pm 1,74$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) среди коренных и $141,81 \pm 1,73$ против $128,33 \pm 1,76$ мм рт.ст. ($p=0,0001$) среди некоренных жителей. Среднее ДАД было также выше в группе шорцев с повышенным значением Cys: $87,32 \pm 0,93$ против $80,50 \pm 0,90$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), однако у представителей некоренного этноса наблюдалась лишь аналогичная тенденция: $84,61 \pm 0,96$ против $81,53 \pm 1,09$ мм рт.ст. ($p=0,0511$). Нами установлены межэтнические различия по критерию среднего ДАД – более высокие цифры артериального давления наблюдались в когорте некоренного населения ($p=0,0429$), по критерию САД выявлена лишь аналогичная тенденция ($p=0,0638$). При обследовании представителей коренной национальности частота АГ была выше у лиц с повышенной концентрацией Cys по сравнению с группой с нормальным уровнем Cys: 65,0% против 28,6% [ОШ 95%ДИ 4,62 (2,92-7,30), $p=0,0001$], также как и у представителей некоренной национальности: 66,9% против 25,3% [ОШ 95%ДИ 5,95 (3,25-10,90), $p=0,0001$]. Этнических различий среди лиц с повышенным уровнем Cys по частоте АГ выявлено не было: 65,0% у шорцев против 66,9% среди некоренных жителей,

$p=0,7202$. В обеих этнических группах ассоциативных связей между концентрацией Суs, степенью и длительностью АГ выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1.
Распределение лиц с повышенной концентрацией цистатина С (%) в зависимости от степени и длительности АГ среди жителей Горной Шории

Признак	Коренное население, n=239	P	Некоренное население, n=342	p	Межэтнические различия, p
Степень АГ					
первая	46,1	0,5872	59,8	0,6878	0,0467*
вторая	32,3	0,5028	30,8	0,7132	0,8142
третья	21,6	0,9265	9,4	0,9268	0,0133*
Длительность АГ					
До 5 лет	8,8	0,3947	19,6	0,1279	0,0260*
5-10 лет	40,2	0,4483	25,2	0,9823	0,0210*
Более 10 лет	51,0	0,8269	55,2	0,2132	0,5468

*различия считались значимыми при значениях $p < 0,05$

Выявлено значимое увеличение числа лиц с ПД среди обследованных с АГ и повышенным показателем Суs при сравнении с больными АГ из группы с нормальным значением Суs как среди коренного: 78,3% против 30,2% [ОШ 95%ДИ 8,37 (3,91-17,89), $p=0,0001$], так и среди некоренного населения – 85,0% против 65,0% [ОШ 95%ДИ 3,05 (1,05-8,90), $p=0,0348$]. Межэтнических различий между этими группами не выявлено ($p=0,2273$) (табл. 2).

Таблица 2.
Доля лиц с повышенной концентрацией цистатина С (%) среди жителей Горной Шории с артериальной гипертензией, почечной дисфункцией и без них

Признак	Коренное население, n=239	Некоренное население, n=342	Межэтнические различия, p
с АГ, %	65,0	66,9	0,7202
без АГ, %	33,1	35,0	
p	0,0001*	0,0001*	
с АГ и ПД, %	78,3	85,0	0,2273
с АГ без ПД, %	15,0	22,7	
p	0,0348*	0,0001*	

*различия считались значимыми при значениях $p < 0,05$

Методом корреляционного анализа установлена умеренная прямая связь САД и слабая прямая связь ДАД с уровнем Суs в группе коренных жителей, а также слабая прямая связь САД и ДАД с концентрацией Суs у некоренного населения Горной Шории. Вместе с тем у жителей обеих этнических групп обнаружена умеренная обратная связь между рСКФ и уровнем Суs крови (табл. 3).

Таблица 3.
Корреляционные связи концентрации цистатина С с уровнем артериального давления и показателями функции почек у жителей Горной Шории

Показатели	Коренное население, n=239	Некоренное население, n=342
САД, мм рт.ст.	$r= 0,3241$, $p= 0,0001^*$	$r= 0,2689$, $p= 0,0001^*$
ДАД, мм рт.ст.	$r= 0,2173$, $p= 0,0001^*$	$r= 0,133$, $p= 0,0395^*$
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	$r= -0,495$, $p= 0,0001^*$	$r= -0,4971$, $p= 0,0001^*$

*различия считались значимыми при значениях $p < 0,05$

Обсуждение

Для оценки риска развития ССЗ и ХБП используется оценка концентрации в плазме крови ингибитора протеаз, присутствующего во всех ядродержащих клетках – цистатина С. Причинами повышения его уровня могут быть дисфункция почек, воспалительные изменения крови, в том числе при атеросклерозе, наличие сердечной недостаточности, метаболического синдрома, ожирения, дислипидемии и АГ [13,14].

В ряде работ доказано, что лица с увеличенной концентрацией Суs имеют высокий риск развития ССЗ и ХБП с прогнозируемым неблагоприятным исходом [5]. Вместе с тем, нами впервые проведено исследование Суs у жителей Горной Шории.

В нашей работе установлен более низкий средний уровень Суs у шорцев по сравнению со средним показателем некоренного населения. Меньшая распространенность АГ среди коренных жителей и более низкая концентрация Суs являются этническими особенностями коренного населения данного региона [9]. Доля лиц с повышенным значением Суs у шорцев также оказалось значимо меньше, чем у представителей некоренного населения.

Многими авторами установлена ассоциация концентрации Суs с возрастом [13,15]. При обследовании жителей Горной Шории также выявлено увеличение числа лиц с повышенным уровнем Суs в группе среднего и старшего возраста в когорте коренных жителей и в группе только старшего возраста в когорте некоренного населения.

В литературе описано наличие обратной связи между уровнем Суs и СКФ. V. Menon и соавт. (2007 г.) изучали прогностическую роль Суs у пациентов с нарушением функции почек. На основании полученных результатов установлено, что концентрация Суs демонстрирует сильную корреляционную связь с СКФ [5]. Среди шорцев и представителей некоренного населения выявлена схожая закономерность. Кроме этого, нами подтверждена роль повышенной концентрации Суs в качестве более раннего маркера нарушения функционального состояния почек по сравнению с уровнем креатинина крови.

Ассоциация значения Суs с наличием АГ была подчеркнута В.В. Вельковым в литературном обзоре, представленном в 2010 году [13]. В нашей работе в обеих этнических группах установлено увеличение числа больных АГ среди лиц с повышенной концентрацией Суs, а также эскалация средних уровней САД и ДАД. Выявленная связь данных показателей подтверждена и методом корреляционного анализа. Вместе с

тем, выявлена большая доля лиц с ПД среди больных АГ с повышенным уровнем Cys, что позволяет считать последний ранним маркером нарушения функции почек вследствие повышения артериального давления.

N.I. Parikh и соавт. (2008 г.) [16] доказали взаимосвязь значения Cys с традиционными факторами риска ССЗ: массой тела и нарушениями липидного обмена. В настоящем исследовании населения Горной Шории выявлено увеличение числа лиц с избыточной массой тела и ожирением, в том числе абдоминальным, среди обследованных с повышенной концентрацией Cys, более значимой в когорте некоренного населения. В обеих этнических группах с высоким значением Cys установлен больший процент лиц с гиперхолестеринемией, а в когорте шорцев – только повышение уровня ХС-ЛПНП.

Выводы

1. Установлено, что средний уровень цистатина С в плазме и число лиц с его повышенной концентрацией оказались ниже у шорцев по сравнению с некоренными жителями Горной Шории.

2. У обследованных с повышенным значением цистатина С в крови выявлено большее среднее значение рСКФ среди представителей коренного населения, чем у некоренных жителей.

3. Артериальная гипертензия и почечная дисфункция чаще встречались среди лиц с повышенным значением цистатина С в обеих этнических группах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леонова М.В., Галицкий А.А. Современные перспективы применения валсартана в лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2012; 4:164-168. / Leonova M.V., Galickij A.A. Modern perspectives of valsartan in the treatment of hypertension. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 4:164-168. [in Russian]
2. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фомин В.В. и др. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек. *Нефрология: Клинические рекомендации* / Ред. Шилов Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; с. 389-448. / Kutyryna I.M., Shvetsov M.Yu., Fomin V.V. et al. Arterial hypertension in chronic kidney disease. *Nephrology: Clinical guidelines*. Eds. Shilov E.M., Smirnova A.V., Kozlovskaya N.L. M.: GEOTAR-Media. 2016; pp. 389-448. [in Russian]
3. Искандеров Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава РФ, 2014. 180 с. / Iskanderov B.G. *Cardiorenal syndrome in cardiac patients*. Penza: GBOU DPO PIUV Minzdrava RF, 2014. 180 s. [in Russian]
4. Виллевалде С.В., Гудгалис Н.И., Кобалава Ж.Д. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска. *Кардиология* 2010; 6:78-82. / Villeval'de S.V., Gudgalis N.I., Kobalava Zh.D. Cystatin C as a new marker of renal dysfunction and cardiovascular risk. *Kardiologiya* 2010; 6:78-82. [in Russian]
5. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая лаборатор-*

- ная диагностика 2012; 10:65-72. / Taglieri N., Koenig W., Kaski C. *Cystatin C and Cardiovascular Risk*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2012; 10:65-72. [in Russian]
6. Lee M., Saver J.L., Huang W.H. et al. Impact of Elevated Cystatin C Level on Cardiovascular Disease Risk in Predominantly High Cardiovascular Risk Populations. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3(6):675-83.
7. Umemura T., Kawamura T., Mashita S. et al. Higher Levels of Cystatin C Are Associated with Extracranial Carotid Artery Steno-Occlusive Disease in Patients with Noncardioembolic Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016; 6(1):1-11.
8. Вельков В.В. Цистатин С: индикатор скорости клубочковой фильтрации и маркер тяжести сердечно-сосудистых событий. *Лабораторная медицина* 2011; 11:57-64. / Vel'kov V.V. Cystatin C: an indicator of glomerular filtration rate and severity marker of cardiovascular events. *Laboratornaya meditsina* 2011; 11: 57-64. [in Russian]
9. Филимонов Е.С., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Состояние ренальной функции и артериальная гипертензия у жителей Горной Шории. *Сибирский научный медицинский журнал* 2016; 36(3):28-33. / Filimonov E.S., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. et al. The status of renal function and arterial hypertension among residents of Mountain Shoria. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2016; 36(3):28-33. [in Russian]
10. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепротекции. Национальные рекомендации. М., 2013. / *Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies of cardioprotection*. National guidelines. M., 2013. [in Russian]
11. Ребров А.П., Куклина А.Л. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Клиническая нефрология*. 2013; 2:19-24. / Rebrov A.P., Kuklina A.L. Cystatin C and target organ damage in arterial hypertension. *Klinicheskaya nefrologiya* 2013; 2:19-24. [in Russian]
12. Naour N., Fellahi S., Renucci J.F. et al. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(12):2121-6.
13. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (Часть 1). *Клинико-лабораторный консилиум* 2010; 5(36):23-31. / Vel'kov V.V. Cystatin C: the New Opportunities and New Goals for Laboratory Diagnostics (Part 1). *Kliniko-laboratornyy konsilium* 2010; 5(36):23-31. [in Russian]
14. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (Часть 2). *Клинико-лабораторный консилиум* 2011; 1(37):27-38. / Vel'kov V.V. Cystatin C: the New Opportunities and New Goals for Laboratory Diagnostics (Part 2). *Kliniko-laboratornyy konsilium* 2011; 1(37):27-38. [in Russian]
15. Kottgen A., Selvin E., Stevens L.A. et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(3):385-94.
16. Parikh N.I., Hwang S.J., Yang Q. et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Off-spring study). *Am. J. Cardiol*. 2008; 102:1194-1198.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

Медведев Д.В., Звягина В.И.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

MOLECULAR MECHANISMS OF HOMOCYSTEINE'S TOXIC ACTION

Medvedev D.V., Zvyagina V.I.

Ryazan State Medical University, Ryazan

АННОТАЦИЯ

Гипергомоцистеинемия в последние годы привлекает всё большее внимание врачей и исследователей, так как ассоциирована со многими заболеваниями человека. В данном обзоре литературы представлена информация о гипергомоцистеинемии как факторе риска заболеваний человека, о метаболизме гомоцистеина, о его нормальном содержании в плазме крови, формах гипергомоцистеинемии и её причинах; описаны наиболее значимые молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина: гомоцистеинилирование и нарушение структуры белков, аутоокисление и развитие окислительного стресса, S-нитрозилирование и влияние на метаболизм оксида азота (II), активация матриксных металлопротеиназ. Продемонстрирована необходимость дальнейшего изучения гипергомоцистеинемии, так как чёткого понимания значения гомоцистеина в патогенезе заболеваний человека по-прежнему нет.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гомоцистеинилирование, окислительный стресс, оксид азота (II), матриксные металлопротеиназы.

ABSTRACT

In recent years hyperhomocysteinemia attracts more and more attention of clinicians and researchers, as it is associated with many human diseases. This literature review provides information on hyperhomocysteinemia as a risk factor for human diseases, homocysteine's metabolism, a normal level of this aminoacid in the blood plasma, forms of hyperhomocysteinemia and its causes; describes the most important mechanisms of the toxic action of homocysteine such as homocysteinylolation and disruption of protein structure, the auto-oxidation and development of oxidative stress, S-nitrosylation and influence on the metabolism of nitric oxide (II), activation of matrix metalloproteinases. The necessity of further study of hyperhomocysteinemia is demonstrated, as an importance of the homocysteine in the pathogenesis of human diseases is still unclear.

Key words: hyperhomocysteinemia, homocysteinylolation, oxidative stress, nitric oxide (II), matrix metalloproteinases.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Звягина Валентина Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9), доцент, к.б.н., e-mail: vizvyagina@yandex.ru, +79105632150

Ответственный за связь с редакцией: Медведев Дмитрий Валериевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9) ассистент; e-mail: meddmit@mail.ru, тел. +79105668966

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по смертности сохраняют за собой первое место во всех развитых странах мира [1]. Одним из важных факторов риска их развития является повышение уровня гомоцистеина в плазме крови. Крупные клинические исследования показали, что гипергомоцистеинемия повышает риск развития ССЗ: ишемической болезни сердца (в т.ч. инфаркта миокарда), церебрального ишемического инсульта [2], облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, тромбоза артерий и вен [3], хронической сердечной недостаточности [4] и ухудшает прогноз при этих патологиях. Однако при этом патологическом состоянии возрастает и риск заболеваний других органов и систем: осложнений беременности (преэклампсии, низкого веса ребёнка при рождении, преждевременных родов, отслойки плаценты, мертворождения, дефектов нервной трубки у плода) [2], нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, когнитивных нарушений, сосудистой деменции [5], депрессии [2] паркинсонизма [6], шизофрении [7]), неалкогольной жировой болезни печени [8], остеопороза [9]. Имеются данные, что у пожилых людей повышение уровня гомоцистеина повышает смертность как от сердечно-сосудистой патологии, так и общую [2].

Безусловно, кровеносные сосуды являются одной из главных мишеней для негативного действия гомоцистеина. Однако развитие некоторых патологий, сопровождающихся гипергомоцистеинемией, нельзя объяснить только поражениями сосудов. Это позволяет утверждать, что высокие концентрации гомоцистеина способны оказывать прямое токсическое действие на клетки разных тканей, не связанное с его влиянием на кровоток.

Несмотря на то, что активное изучение гипергомоцистеинемии как фактора риска заболеваний человека началось ещё в 60-х годах XX века, молекулярные механизмы токсического действия высоких концентраций гомоцистеина по-прежнему не до конца ясны [10]. Однако на сегодняшний день установлено много вероятных вариантов негативного действия этой аминокислоты и их число неуклонно растёт.

Изучение молекулярных механизмов токсичности гомоцистеина может способствовать пониманию причинно-следственных взаимосвязей гипергомоцистеинемии с ассоциированными с ней заболеваниями (т.е. установлению, является ли гипергомоцистеинемия причиной или следствием болезни), открытию новых диагностических маркеров, обоснованию возможности применения лекарственных средств и, в конечном счете, повышению эффективности терапии многих заболеваний, в особенности сердечно-сосудистой системы. Всё это обуславливает высокий интерес к типовым и специфическим механизмам токсического действия гомоцистеина.

Метаболизм гомоцистеина

Гомоцистеин образуется в ходе нормального обмена метионина (рисунок 1). Важной функцией последнего является участие в реакциях метилирования. Так, метионин превращается в S-аденозилметионин, который является донором метильных групп в многочисленных метилтрансферазных реакциях: при метилировании ДНК и РНК, синтезе креатина, карнитина, холина, адреналина, инактивации биогенных аминов и ксенобиотиков и др. Образующийся S-аденозилгомоцистеин в основном гидролизуется до гомоцистеина или декарбоксилируется и используется для синтеза полиаминов [11]. Обмен гомоцистеина связан главным образом с ресинтезом из него

метионина или транссульфированием в цистеин. Небольшое количество гомоцистеина может метионил-тРНК-синтетазой превращаться в тиолактон. Этот процесс называют «редактирование» [12]. Такое «редактирование» предотвращает включение гомоцистеина вместо метионина в состав аминокислот-тРНК и его участие в трансляции [13].

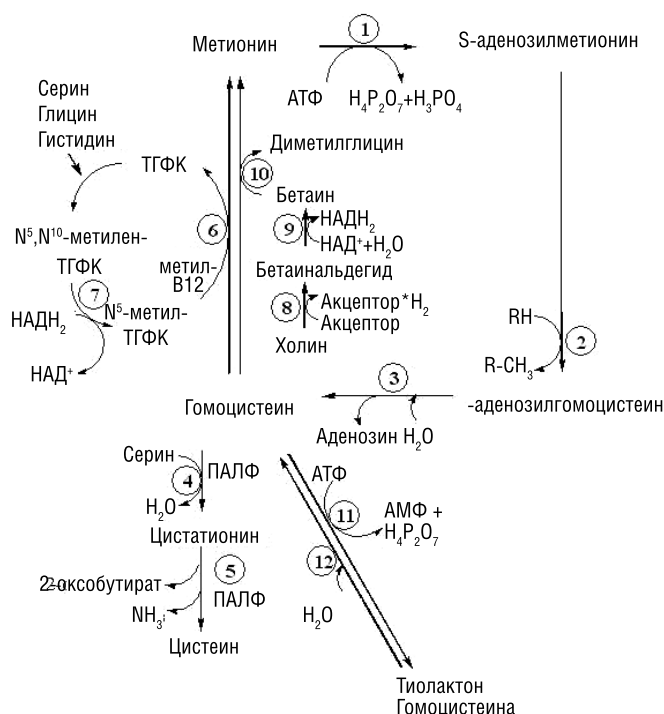


Рисунок 1. Метаболизм метионина и гомоцистеина у человека. 1- метионин-S-аденозилтрансфераза, 2- метилтрансферазы, 3- S-аденозил-L-гомоцистеингидролаза, 4- цистатионин-β-синтаза, 5- цистатионин-γ-лиаза, 6- метионинсинтаза, 7- метилтетрагидрофолатредуктаза, 8- холиндегидрогеназа, 9- бетаинальдегиддегидрогеназа, 10- бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза, 11- метионил-тРНК-синтетаза, 12- па- раоксоназа

Большое значение для метаболизма гомоцистеина имеют витамины группы В: пиридоксин, фолиевая кислота и кобаламин. Коферментная форма витамина В₆ пиридоксаль-5-фосфат участвует в двух реакциях, обеспечивающих транссульфирование гомоцистеина в цистеин. Производные витамина В₉ - N⁵-метилтетрагидрофолиевая кислота - и В₁₂ - метилкобаламин - участвуют в образовании из гомоцистеина метионина в метионинсинтазной реакции. В тоже время в большинстве клеток реализуется и другой, не зависящий от наличия этих коферментов, путь ресинтеза метионина с помощью бетаингомоцистеин-S-метилтрансферазы.

Нормальный уровень гомоцистеина в плазме крови и влияющие на него факторы. Формы гипергомоцистеинемии

Обычно нормальной считают концентрацию общего гомоцистеина в плазме крови, не превышающую 15 мкмоль/л. Некоторые авторы приводят более низкие пределы нормы. Например, А.Н. Friedman с соавт. считают нормальным уровень общего гомоцистеина 6-12 мкмоль/л [14]. Причиной этого может являться тот факт, что даже небольшое увеличение концентрации

гомоцистеина, не достигающее 15 мкмоль/л, значительно увеличивает риск развития ССЗ особенно у пожилых людей.

В плазме крови гомоцистеин существует в нескольких формах (таблица 1).

Таблица 1.

Примерная концентрация гомоцистеина и его дериватов в плазме крови здорового человека – адаптировано по [15]

Терминология		Гомоцистеин и его производные	Концентрация в плазме крови
Общий гомоцистеин	Свободный гомоцистеин (~25%)	Гомоцистеин	0,1 мкМ
		Гомоцистин	2 мкМ
	Гомоцистеин, связанный с белками (~70%)	Гомоцистеин-альбумин	2,8 мкМ
		Гомоцистеин-гемоглобин	2,7 мкМ
	Смешанные дисульфиды (~5%)	Гомоцистеин-цистеин	0,1-0,2 мкМ
		Гомоцистеин-RSH	0,1-0,2 мкМ
Тиолактон гомоцистеина		0-25 нМ	

Гипергомоцистеинемией обычно считается уровень общего гомоцистеина в плазме крови, превышающий 15 мкмоль/л. По степени тяжести её классифицируют на лёгкую (умеренную) 15-30 мкмоль/л, среднюю 30-100 мкмоль/л и тяжёлую – больше 100 мкмоль/л [16]. Основные причины, обуславливающие развитие гипергомоцистеинемии представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. Факторы, способствующие повышению уровня гомоцистеина в плазме крови

Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина

В литературе описан ряд молекулярных механизмов, посредством которых реализуются негативные эффекты гомоцистеина. Они связаны с высокой реакционной способностью этой серосодержащей аминокислоты. Наибольшее значение

придаётся 3 типам реакций, в которые вступает гомоцистеин:

- связывание с сульфгидрильными и аминогруппами в белках и полипептидах, что вызывает их ковалентную модификацию – гомоцистеинилирование [18],
- восстановление кислорода в присутствии ионов металлов переменной валентности до супероксидного аниона или пероксида водорода [15],
- присоединение оксида азота (NO) с образованием S-нитрозогомоцистеина [13].

Посредством этих базовых механизмов высокие концентрации гомоцистеина способны снижать эффекты NO, повышать активность матриксных металлопротеиназ (ММП), вызывать развитие таких типовых патологических процессов как окислительный стресс [17], митохондриальная дисфункция [19, 20], стресс эндоплазматического ретикулума, эндотелиальная дисфункция [12].

Гомоцистеинилирование

В англоязычной литературе для обозначения процесса связывания гомоцистеина используется специальный термин «*homocysteinylation*» (т.е. гомоцистеинилирование). Свободный восстановленный гомоцистеин может ферментативно взаимодействовать с тиольными группами остатков цистеина в белках и пептидах (S-гомоцистеинилирование), а образующийся из гомоцистеина под действием метионил-ТРНК-синтетазы тиолактон [21] - с ε-аминогруппами остатков лизина (N-гомоцистеинилирование) (рисунок 3).

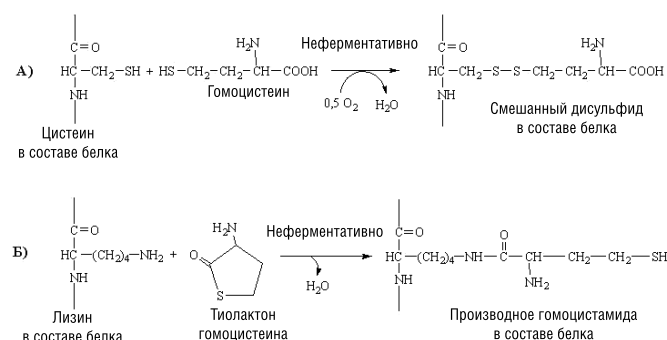


Рисунок 3. Ковалентная модификация белков под действием гомоцистеина: А – S-гомоцистеинилирование; В – N-гомоцистеинилирование

Гомоцистеинилирование разрушает дисульфидные связи в белках, изменяет их структуру, свойства и функции. S-гомоцистеинилирование обратимо при действии восстановителей. N-гомоцистеинилирование представляет собой необратимую ковалентную модификацию белков, так как при этом образуются производные гомоцистамида, связь в которых подобна пептидной и очень прочна [18]. Поэтому, несмотря на то, что тиолактон гомоцистеина образуется в клетках в небольших количествах, N-гомоцистеинилирование может значительно влиять на функционирование медленно обменивающихся белков.

Одной из мишеней для гомоцистеинилирования является фибриллин-1, присутствующий в связке хрусталика, артериях, костях, надкостнице, хрящах. Он содержит 14% цистеина, треть которого имеет свободные сульфгидрильные группы, а в области С-конца – и остатки лизина. Остатки цистеина сосредоточены в повторяющихся последовательностях, подобных обнаруженным в эпидермальном факторе роста. Такие же по-

следовательности встречаются во многих белках, обеспечивающих свёртывание крови (факторах V, VII, IX, X, тромбиновом рецепторе, тромбин-активируемом ингибиторе фибринолиза), препятствующих гемокоагуляции (протееине С, тромбомодулине, протееине S, антитромбине III), участвующих в тромболизисе (активаторе плазминогена), в рецепторах к липопротеинам. Все эти белки также могут являться мишенями для гомоцистеина [18]. N-гомоцистеинилирование повышает нейротоксичность амилоидного β -пептида при болезни Альцгеймера путём стабилизации растворимых олигомерных интермедиатов [22].

Гомоцистеин и окислительный стресс

Способность гомоцистеина вызывать развитие окислительного стресса считается важнейшим механизмом его токсического действия. Гомоцистеин может восстанавливать кислород до супероксидного аниона O_2^- или перекиси водорода в присутствии ионов металлов переменной валентности (в первую очередь, меди или железа) [15, 23]. В кровеносных сосудах окислительный стресс приводит к повреждению эндотелия, способствует пролиферации гладко-мышечных клеток, активации тромбоцитов [15]. Существуют и другие механизмы развития окислительного стресса под действием гомоцистеина, не связанные напрямую с его аутоокислением. Так, в ряде исследований показано, что гомоцистеин повышает активность и экспрессию НАДФН-оксидазы [24, 25]. Этот фермент продуцирует O_2^- , необходимый в первую очередь фагоцитирующим клеткам для разрушения поглощаемых ими частиц. НАДФН-оксидаза присутствует в эндотелиальных, гладкомышечных клетках, миоцитах, фибробластах, нейтрофилах и макрофагах.

Появляются и работы, в которых изучается влияние гомоцистеина на митохондрии и другой важнейший продуцент активных форм кислорода (АФК) - дыхательную цепь. Имеются данные о том, что гомоцистеин *in vitro* усиливает образование АФК в митохондриях почек и снижает его в митохондриях печени, сердца и мозга [26].

В наших работах на крысах продемонстрировано, что при гипергомоцистеинемии усиливается карбонилирование белков в митохондриях клеток сердца [27] и в митохондриальной фракции, полученной из клеток печени [28]. Интенсификация окислительной модификации белков сопровождалась модуляцией активности оксидоредуктаз и H^+ -АТФ-синтазы митохондрий, а также снижением содержания в этих органеллах метаболитов оксида азота (NO). Изменения в митохондриях кардиомиоцитов при тяжёлой гипергомоцистеинемии (>100 мкмоль/л) были сходны с таковыми при действии неселективного ингибитора NO-синтаз – метилового эфира L-N^o-нитроаргинина. Полученные данные позволяют говорить о том, что нарушение метаболизма NO – важный фактор развития митохондриальной дисфункции при действии гомоцистеина.

В работах других авторов (V. Timkova с соавт.) продемонстрировано выраженное ингибирование комплексов II-IV дыхательной цепи без изменения активности комплекса I в митохондриях сердца крыс при умеренной гипергомоцистеинемии [20]. При этом усиления окислительной модификации белков не наблюдалось (не изменялось количество карбонильных и тио-групп в белках и содержание в них дитиозина). Такое различие в результатах, касающихся карбонилирования белков, может быть обусловлено разными уровнями гомоцистеина, способами моделирования гипергомоцистеинемии и методами определения карбонильных производных.

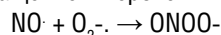
В работе Kumar A. с соавт. Показано, что у дрожжей гомоцистеин вызывает изменение экспрессии митохондриальных генов, нарушение мембранного потенциала, фрагментацию митохондриальной сети и запуск механизма апоптоза [19].

В целом можно отметить, что влияние гомоцистеина на митохондрии недостаточно изучено и требует новых исследований.

Гомоцистеин и оксид азота

Гомоцистеин способен снижать эффекты оксида азота (NO), являющегося важнейшим вазодилататором. При этом до сих пор ведутся споры по поводу механизма, опосредующего указанное действие. Влияние гомоцистеина на метаболизм NO может быть связано с ускоренной инактивацией последнего, снижением его синтеза или же с обоими этими эффектами.

Так, при аутоокислении гомоцистеина образуется O_2^- , который способен взаимодействовать с NO, вызывая его превращение в пероксинитрит (ONOO-) и инактивацию:



С другой стороны, АФК могут вызвать окисление тетрагидробиоптерина – кофермента NO-синтаз. Известно 3 изоформы NO-синтазы: эндотелиальная, нейрональная (относятся к конститутивным формам NO-синтаз) и индуцибельная [29, 30]. В активной форме NO-синтаза представляет собой димер. Каждая субъединица содержит коферменты: ФМН, ФАД, гем и тетрагидробиоптерин и имеет 3 домена: оксигеназный, редуктазный и регуляторный, с которым связывается кальмодулин [31].

Окисление тетрагидробиоптерина приводит к разъединению субъединиц NO-синтазы. При этом её мономеры начинают продуцировать O_2^- , а синтез NO снижается.

В литературе имеются данные о том, что гомоцистеин способен ингибировать диметиларгининдиметиламиногидролазу – фермент, разрушающий природный ингибитор NO-синтаз асимметрический диметиларгинин [32]. Это также может приводить к снижению продукции NO. Кроме того, гомоцистеин может вызывать фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы по треонину495, локализованному в регуляторном домене фермента, посредством активации протеинкиназы C. Фосфорилирование снижает активность NO-синтазы.

Предпринимаются попытки объяснить снижение синтеза NO под действием гомоцистеина нарушением транспорта аргинина в клетки [33].

В физиологических концентрациях NO является антиоксидантом, препятствуя взаимодействию пероксида водорода с ионами металлов переменной валентности и прерывая цепные реакции перекисного окисления липидов [34]. Поэтому можно предполагать, что окислительный стресс и нарушение метаболизма оксида азота под действием гомоцистеина образуют единый порочный круг патогенеза [28].

С другой стороны, есть данные, что в некоторых случаях действие гомоцистеина, напротив, вызывает гиперпродукцию NO. Например, в нервной ткани гомоцистеин способен связываться с NMDA-рецепторами с высоким сродством, что приводит к повышению внутриклеточного уровня кальция. Перегрузка кальцием вызывает десенсibilизацию нейрональной NO-синтазы, стимулирует образование АФК и временную гиперпродукцию NO [15]. Это один из механизмов, опосредующих нейродегенеративное действие гомоцистеина. В ряде исследований показано, что гомоцистеин увеличивает экспрессию индуцибельной NO-синтазы в эндотелии и клетках гладких мышц сосудов [15, 35]. При этом по-прежнему ведутся дискуссии на тему значения самой индуцибельной

NO-синтазы. Считается, что эта изоформа синтезирует очень большие количества NO, оказывающие токсическое действие. Но существуют и противоречащие этому сведения. Например, на нокаутных мышах с дефицитом индуцибельной NO-синтазы показано, что в условиях умеренной гипергомоцистеинемии такие животные ещё сильнее подвержены эндотелиальной дисфункции, тромбозу и повреждению миокарда, связанному с ишемией-реперфузией [36].

Следует также отметить, что гомоцистеин, как вещество, содержащее сульфгидрильную группу, может образовывать с NO соответствующий нитрозотиол, что с одной стороны снижает количество свободного NO, а с другой - может способствовать его стабилизации и транспорту. Этот S-нитрозогомоцистеин является потенциальным вазодилататором. Однако возможности такого защитного механизма эндотелия в условиях длительного воздействия высоких концентраций гомоцистеина, по-видимому, весьма ограничены [15]. В тоже время интерес представляют другие свойства S-нитрозогомоцистеина. Так он, как и гомоцистеин, является ингибитором диметиларгининдиметиламиногидролазы 1 [37]. Вследствие сходства гомоцистеина с такими протеиногенными аминокислотами как метионин, изолейцин и лейцин он способен взаимодействовать с соответствующими аминоксил-тРНК-синтетазами. Однако в состав белков гомоцистеин не включается, так как благодаря специальному защитному механизму эти синтетазы «редактируют» его, превращая в тиолактон. Но нитрозилирование боковой цепи нарушает «редактирование», что может приводить к включению S-нитрозогомоцистеина в состав белка при трансляции [13].

Гомоцистеин и ММП

ММП играют ключевую роль в ремоделировании сосудов, так как гидролизуют белки внеклеточного матрикса. Нарушение регуляции их активности приводит к изменению соотношения белков в экстрацеллюлярном пространстве. Гипергомоцистеинемия вызывает увеличение образования АФК, что приводит к активации ММП. Показано, что при гипергомоцистеинемии повышается активность ММП-2 и -9 – ферментов, гидролизующих коллаген IV типа – основной компонент базальных мембран [38, 39]. Большое значение в этом процессе может иметь снижение биодоступности NO. В норме NO связывается с сайтом активации этих ферментов и способствует поддержанию их в латентном, неактивном состоянии. Преобразование NO в ONOO- под действием O₂- приводит к отделению тканевого ингибитора металлопротеиназ от фермента и активации протеиназы. Определённое значение для активации ММП может играть также окисление остатков цистеина АФК и нитрование тирозина пероксинитритом [15].

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые гипергомоцистеинемии, чёткого понимания значения гомоцистеина в патогенезе заболеваний человека по-прежнему нет. Достоверно доказано, что повышенный уровень этой аминокислоты в крови является фактором риска развития многих болезней. Однако не ясно, в каких случаях действие на ткани гомоцистеина является важным звеном патогенеза заболевания, а когда гипергомоцистеинемия – лишь диагностически значимый маркер. Ответить на этот вопрос помогают данные о молекулярных механизмах токсического действия

гомоцистеина. Кроме того, понимание способов реализации негативных эффектов этой аминокислоты может способствовать улучшению качества диагностики и терапии ССЗ и ряда других заболеваний. Таким образом, новые исследования должны быть направлены не только на выявление корреляционных взаимосвязей между риском развития патологий и уровнем гомоцистеина, но и на изучение механизмов токсического действия этой аминокислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики // Федеральный справочник Здравоохранение России / М., 2013. С. 257-264. / Oganov R.G. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v nachale XXI veka: medicinskie, social' nye, demograficheskie aspekty i puti profilaktiki // Federal'nyj spravochnik Zdravooхранenie Rossii / М., 2013. С. 257-264.
2. Refsum H., Nurk E., Smith A.D. et al. The Hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease // J. Nutr. 2006. Vol. 136(6 Suppl). P. 1731-1740.
3. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция // Клинич. геронтология. 2007. Т.13, №4. С. 32-40. / Kostjuchenko G.I. Gipergomocisteinemija: klinicheskoe znachenie, vozzrastnye osobennosti, diagnostika i korrekciya // Klinich. gerontologija. 2007. T.13, №4. S. 32-40.
4. Herrmann M., Taban-Shomal O., Hübner U. et al. A review of homocysteine and heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2006. Vol. 8, N 6. P. 571-576.
5. Herrmann W., Obeid R. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases // Clin. Chem. Lab. Med. 2011. Vol. 49, N 3. P. 435-441.
6. Sapkota S., Gee M., Sabino J. [et al.]. Association of homocysteine with ventricular dilatation and brain atrophy in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2014. Vol. 29, N 3. P. 368-374.
7. Levine J., Stahl Z., Sela B.A. et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2002. Vol. 159, N 10. P. 1790-1792.
8. Gulsen M., Yesilova Z., Bagci S. et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 20, N 9. P. 1448-1455.
9. McCully K.S. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives // Clin. Chem. Lab. Med. 2005. Vol. 43, N 10. P. 980-986.
10. Медведев Д.В., Звягина В.И., Фомина М.А. Способ моделирования тяжёлой формы гипергомоцистеинемии у крыс // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. №4. С. 42-46. / Medvedev D.V., Zvjagina V.I., Fomina M.A. Sposob modelirovanija tjazhjolj formy gipergomocisteinemii u krys // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2014. №4. S. 42-46.

11. Finkelstein J.D., Martin J.J. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261, N 4. P. 1582-1587.
12. Lai W.K.C., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 67. P. 1-12.
13. Jakubowski H. Translational Incorporation of S-Nitrosohomocysteine into Protein // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275, N 29. P. 21813-21816.
14. Friedman A.N., Bostom A.G., Selhub J. et al. The kidney and homocysteine metabolism // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12, N 10. P. 2181-2189.
15. Steed M.M., Tyagi S.C. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia // *Antioxid. Redox. Signal.* 2011. Vol. 15, N 7. P. 1927-1943.
16. Petras M., Tatarkova Z., Kovalska M. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 65, N 1. P. 15-23.
17. Lentz S.R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3, N 8. P. 1646-1654.
18. Krumdieck C.L., Prince C.W. Mechanisms of Homocysteine Toxicity on Connective Tissues: Implications for the Morbidity of Aging // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130(2S Suppl). P. 365-368.
19. Kumar A., John L., Maity S. et al. Converging evidence of mitochondrial dysfunction in a yeast model of homocysteine metabolism imbalance // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 24. P. 21779-21795.
20. Timkova V., Tatarkova Z., Lehotsky J. et al. Effects of mild hyperhomocysteinemia on electron transport chain complexes, oxidative stress, and protein expression in rat cardiac mitochondria // *Mol. Cell. Biochem.* 2016. Vol. 411(1-2). P. 261-270.
21. Deniziak M.A., Barciszewski J. Methionyl-tRNA synthetase // *Acta Biochim. Pol.* 2001. Vol. 48, N 2. P. 337-350.
22. Khodadadi S., Riazi G.H., Ahmadian S. et al. Effect of N-homocysteinylated amyloid β -peptide on physicochemical and cytotoxic properties of amyloid β -peptide // *FEBS letters.* 2012. Vol. 586, N 2. P. 127-131.
23. Ильичева А.С., Фомина М.А., Медведев Д.В. Характеристика продуктов окислительного повреждения белков миокарда на фоне гипергомоцистеинемии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2014. №4. С. 37-43. / Il'icheva A.S., Fomina M.A., Medvedev D.V. Harakteristika produktov oksislitel'nogo povrezhdenija belkov miokarda na fone gipergomocisteinemii // *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium).* 2014. №4. S. 37-43.
24. Edirimanne V.E., Woo C.W., Siow Y.L. et al. Homocysteine stimulates NADPH oxidase-mediated superoxide production leading to endothelial dysfunction in rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 85, N 12. P. 1236-1247.
25. Fujiki Y., Hirashima Y., Seshimo S. et al. Homocysteine induced SH-SY5Y apoptosis through activation of NADPH oxidase in U251MG cells // *Neurosci. Res.* 2012. Vol. 72, N 1. P. 9-15.
26. Gomez J., Sanchez-Roman I., Gomez A. et al. Methionine and homocysteine modulate the rate of ROS generation of isolated mitochondria in vitro // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2011. Vol. 43, N 4. P. 377-386.
27. Медведев Д.В., Звягина В.И. Изучение дисфункции митохондрий кардиомиоцитов в условиях гипергомоцистеинемии и дефицита оксида азота // *Казанский медицинский журнал.* 2015. Т. 96, № 5. С. 837-843. / Medvedev D.V., Zvjagina V.I. Izuchenie disfunkcii mitohondrij kardiomiocitov v uslovijah gipergomocisteinemii i deficita oksida azota // *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2015. T. 96, № 5. S. 837-843.
28. Медведев Д.В., Звягина В.И. Изучение биохимических механизмов развития дисфункции митохондрий гепатоцитов при экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс // *Вопросы питания.* 2016. Т.85, №1. С. 29-35. / Medvedev D.V., Zvjagina V.I. Izuchenie biohimicheskikh mehanizmov razvitiya disfunkcii mitohondrij gepatocitov pri jeksperimental'noj gipergomocisteinemii u krysv // *Voprosy pitaniya.* 2016. T.85, №1. S. 29-35.
29. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2016. Т. 4, № 3. С. 84-92. / Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Povarov V.O. Disfunkcija jendotelija u pacientov s implantiruemyimi serdechno-sosudistymi jelektronnymi ustrojstvami (obzor literatury) // *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium).* 2016. T. 4, № 3. S. 84-92.
30. Пахомья Н.С., Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Генетические аспекты ишемической болезни сердца // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2015. №4. С. 126-132. / Pahomja N.S., Urjas'ev O.M., Panfilov Ju.A. Geneticheskie aspekty ishemicheskoj bolezni serdca // *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2015. №4. S. 126-132.
31. Stuehr D., Pou S., Rosen G.M. Oxygen Reduction by Nitric-oxide Synthases // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, N 18. P. 14533-14536.
32. Stühlinger M.C., Tsao P.S., Her J.H. et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway. Role of asymmetric dimethylarginine // *Circulation.* 2001. Vol. 104, N 21. P. 2569-2575.
33. Jin L., Caldwell R.B., Li-Masters T., Caldwell R.W. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport // *J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 58, N 2. P. 191-206.
34. Wink D.A., Miranda K.M., Espey M.G. et al. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide // *Antioxid. Redox. Signal.* 2001. Vol. 3, N 2. P. 203-213.
35. Mayo J.N., Chen C.H., Liao F.F., Bearden S.E. Homocysteine disrupts outgrowth of microvascular endothelium by an iNOS-dependent mechanism // *Microcirculation.* 2014. Vol. 21, N 6. P. 541-550.
36. Dayal S., Blokhin I.O., Erger R.A. et al. Protective vascular and cardiac effects of inducible nitric oxide synthase in mice with hyperhomocysteinemia // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 9:e107734.
37. Hong L., Fast W. Inhibition of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 by S-nitroso-L-homocysteine and hydrogen peroxide. Analysis, quantification, and implications for hyperhomocysteinemia // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, N 48. P. 34684-34692.
38. Hunt M.J., Tyagi S.C. Peroxisome proliferators compete and ameliorate Hcy-mediated endocardial endothelial cell activation // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002. Vol. 283, N 4. P. 1073-1079.
39. Moshal K.S., Sen U., Tyagi N. et al. Regulation of homocysteine-induced MMP-9 by ERK1/2 pathway // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2006. Vol. 290, N 3. P. 883-991.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ДАТА	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Январь 2017			
Cardiovascular Conference at Snowmass	The Westin Snowmass Resort, Snowmass, CO	14.01.2017-18.01.2017	http://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2016/03/17/09/04/2017-snowmass
10-я Международная конференция по скорой кардиологической помощи	Тель-Авив, Израиль	15.01.2017-17.01.2017	http://isas.co.il/cardiac-care2017/
Февраль 2017			
Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы»	Нижний Новгород, Россия	09.02.2017-10.02.2017	http://www.scardio.ru/events/kardiologicheskij_forum_prakticheskaya_kardiologiya_dostizheniya_i_perspektivy/
The 3rd World Congress on Clinical Lipidology	Brisbane, Australia,	10.02.2017-12.02.2017	http://www.clinical-lipidology.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterJul19
4TS international conference	Dubai, United Arab Emirates	16.02.2017-18.02.2017	http://4tsconference.com/
Advancing Cardiovascular Care of the Oncology Patient	Park Hyatt Washington, Washington, DC	17.02.2017-18.02.2017	http://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2016/05/12/09/21/2017-cardio-oncology
Big Sky Cardiovascular Update: Practical Applications in Clinical Cardiology	The Huntley Lodge, Big Sky, MT	20.02.2017-24.02.2017	http://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2016/05/23/10/40/2017-big-sky
Март 2017			
II научно-практическая конференция по коронарным осложнениям	Москва, Россия	02.03.2017-03.03.2017	http://www.samkosammit.ru/
7-я международная конференция по терапии сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, диабета, дислипидемии и кардио-метаболического синдрома фиксированными комбинациями	Канны, Франция	02.03.2017-05.03.2017	http://2015.fixedcombination.com/
CSI Asia-Pacific	Bangkok, Thailand	02.03.2017-04.03.2017	http://www.csi-congress.org/csi-asia-pacific.php
9th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy of which Maternal Medicine meets Fetal Medicine	Барселона, Испания	08.03.2017-12.03.2017	http://www.comtecmed.com/dip/2017/Default.aspx
EuroCHORUS 2017	Strasbourg, France	15.03.2017-17.03.2017	http://www.eurochorus.fr/en/
13th International Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery Congress (UCCVS)	Izmir, Turkey	23.03.2017-26.03.2017	http://uccvs2017.org/
XIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема»	Уфа, Россия	22.03.2017-24.03.2017	http://ag-2017.cardioweb.ru/
ICCA STROKE 2017	Москва, Россия	24.03.2017-25.03.2017	http://iccaonline.org/index.php?go=300
Образовательный форум «Российские дни сердца» 2017	Москва, Россия	30.03.2017-01.04.2017	http://www.scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2017/
Апрель 2017			
The 13 th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS)	Rome, Italy	02.04.2017-04.04.2017	http://www.scardio.ru/events/the_13_th_annual_congress_of_the_european_cardiac_arrhythmia_society_ecas/
EUOPREVENT 2017	Malaga, Spain	06.04.2017-08.04.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPrevent?hit_ecampaign_europrevent

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ДАТА	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
6th Global Experts Meeting on Cardiovascular Pharmacology and Cardiac Medications (Cardiac Pharmacology 2017)	Dubai, UAE	13.04.2017-14.04.2017	http://cardiac.pharmaceuticalconferences.com/
Научно-практическая конференция «Профилактика атеротромбоза»	Брянск, Россия	14.04.2017	http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskaya_konferenciya_profilaktika_aterotromboza/
Форум молодых кардиологов	Красноярск, Россия	20.04.2017-21.04.2017	http://www.scardio.ru/content/activities/2017/Krasnoyarsk_inform_letter_Site.pdf
XII Российская научная конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»	Москва, Россия	20.04.2017-21.04.2017	http://www.scardio.ru/events/xii_rossiyskaya_nauchnaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_reabilitaciya_i_vtorichnaya_profilaktika_v_kardiologii/
CSI Dubai	Dubai, UAE	20.04.2017-22.04.2017	http://www.csi-congress.org/csi-dubai.php
EAS Congress 2017	Prague, Czech Republic	23.04.2017-26.04.2017	http://eas2017.com/
VIII Международный медицинский форум	Киев, Украина	25.04.2017-27.04.2017	http://www.scardio.ru/events/viii_mezhdunarodnyy_meditsinskiy_forum/
Annual Conference of the Israel Heart Society	Tel Aviv, Israel	25.04.2017-26.04.2017	http://2017.en.israelheart.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterNov17
HEART FAILURE 2017	Париж, Франция	29.04.2017-02.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure
Май			
EuroGUCH 2017	Lausanne, Switzerland	05.05.2017-06.05.2017	http://wp1.euroguch.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterSep07
ICNC 2017, NUCLEAR CARDIOLOGY & CARDIAC CT	Вена, Австрия	07.05.2017-09.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ICNC
EUROPCR COURSE 2017	Париж, Франция	16.05.2017-19.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPCR
EUROHEARTCARE 2017	JONKOPING - SWEDEN	18.05.2017-20.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroHeartCare
VIII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук»	Тюмень, Россия	24.05.2017-26.05.2017	http://www.infarkta.net/for-doctors/events/viii-mezhdunarodnyy-kongress-kardiologiya-na-perekrestke-nauk/
Всероссийская научно-практическая конференция, 57 ежегодная сессия РКНПК	Москва, Россия	31.05.2017-01.06.2017	http://cardioweb.ru/conferentions/item/777
Июнь			
«Школа по проблемам хронической сердечной недостаточности»	Нижний Новгород, Россия	01.06.2017-02.06.2017	http://www.scardio.ru/events/page2/?year=2017
VII Всероссийский съезд аритмологов	Москва, Россия	01.06.2017-03.06.2017	http://www.mediexpo.ru/calendar/forums/vsa-2017/index/
X Юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология 2017»	Москва, Россия	15.06.2017-16.06.2017	http://www.scardio.ru/events/h_yubileynaya_mezhdunarodnaya_konferenciya_profilakticheskaya_kardiologiya_2017/
27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	Milan, Italy	16.06.2017-19.06.2017	http://www.esh2017.eu/
Конференция CSI Foundation "Визуализация и инновации 2017"	Франкфурт, Германия	28.06.2017-01.07.2017	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

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

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

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекать-

ся 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. Объем резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объем 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 вариативности 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. За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитерация не совпадает с таким написанием, фамилия должны быть исправлены не по транслитерации.

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 «at al»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После названия издания следует ставить «/ Сост.» или «/ Ред.», инициалы и фамилии последних (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 дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

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

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Названия российских изданий НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

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. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapevtichesky arhive* 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. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation.* 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. doi: 10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. М.: Medicine, 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. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye. I. М.: Medicine, 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.

SYNERGY™

Новое поколение стентов с лекарственным покрытием

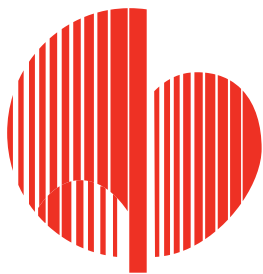
Доступна
длина стента
48 мм

- Синхронное выделение лекарственного вещества эверолимус и биодegradация ультратонкого аблюминального полимерного покрытия
- Возможное уменьшение времени эндотелизации стента и сокращение сроков приема двойной антиагрегантной терапии

на правах рекламы

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»:
101000, Москва,
Покровский бульвар, д. 4/17,
стр. 1, офис 40,
тел. +7 (495) 935 84 71
info@cardiomedics.ru
www.cardiomedics.ru



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

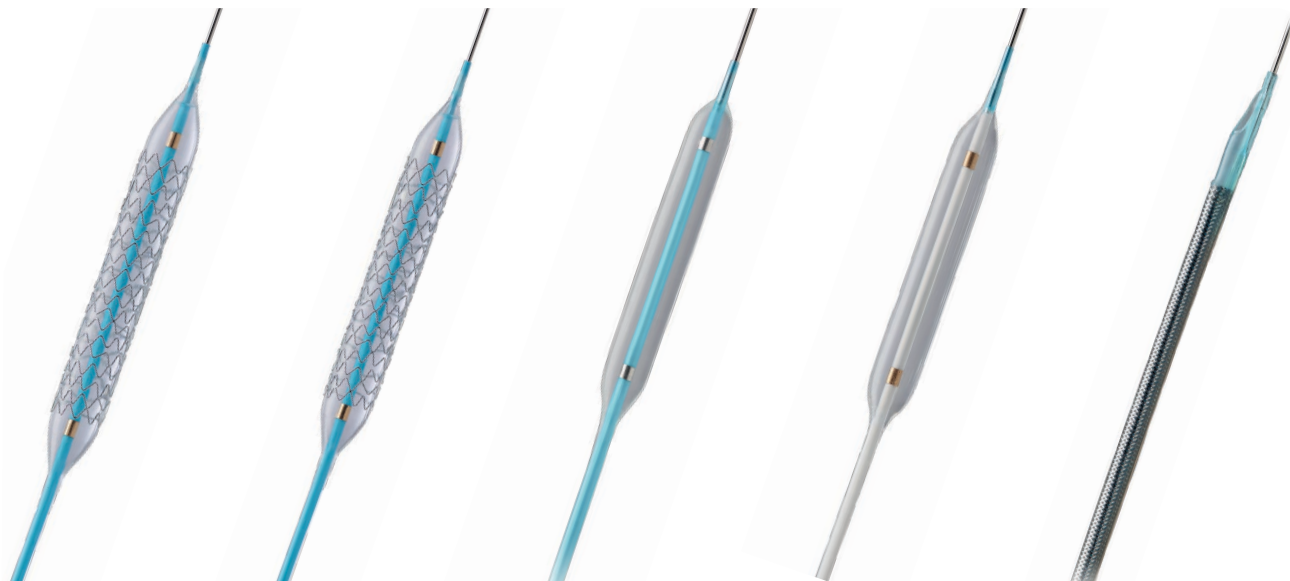


V ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2017

МОСКВА • 13-14 декабря 2017

**Resolute
Integrity™****ST
BRIG®****ST
EMERCOR®****ST
NC DYACOR®****ST
PROMPT®**

10583319DOC от 25.01.2017

ACS System: Уверенность. Надежность. Доступность

Медицинские изделия Stentex представляют собой единую систему для лечения острого коронарного синдрома — ACS System. Комплексное решение ACS System позволит интервенционным кардиологам спасти больше жизней пациентов в критических ситуациях.

Technology from
Medtronic

Для медицинских специалистов.

Более подробная информация о компании и продукции Stentex доступна на сайте: www.stentex.ru

ООО «Стентекс», 117452, Москва, Балаклавский пр-т, д. 28В | Тел. / Факс +7 (495) 276-04-06

© ООО «Стентекс», 2017. Medtronic и Resolute Integrity являются товарными знаками Medtronic.

 **STENTEX**, STENTEX, ST BRIG, ST EMERCOR, ST NC DYACOR, ST PROMPT и ACSYSTEM являются зарегистрированными товарными знаками ООО «Стентекс».

Регистрационные удостоверения №ФСЗ 2010/07939, №РЗН 2016/5006, №РЗН 2016/5014, №РЗН 2016/5015, №РЗН 2016/5012

С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹

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 и у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрезкожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутримозговое кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СР3А4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения данной группы пациентов). **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предосторожность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушением свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечения (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) 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 переносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное 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 гиперригидной или подгригидной артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с спондилоартритом и 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 (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (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 лекарственных взаимодействий»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися 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 — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутримозговое кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияние (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровоизлияние. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. Кожа и подкожные ткани: часто — подкожные или кожные гематомы, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыделительная система: нечасто — кровотечение из мочевого пузыря. Репродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 28.10.2011 (переоформление 02.11.2016)