

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№2, 2015

Том X

Главная тема номера:

К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
КОМПЛЕКСА



ISSN 2077-6764

АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{5,7}



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ³



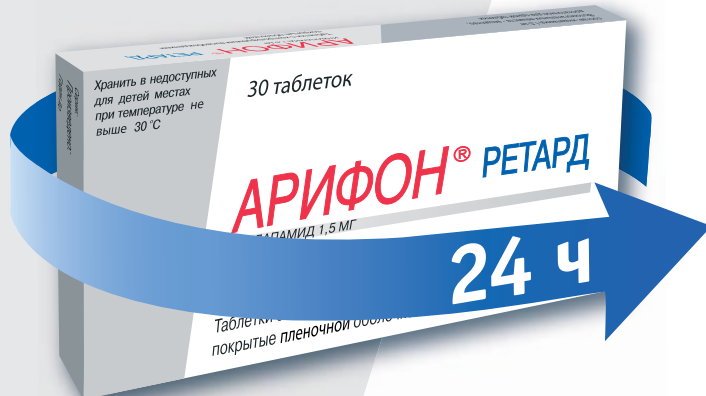
ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{5,6}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ⁸



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁹



УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

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

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

(* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.)

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113-121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degautec J-P et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677-1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23:2929-2936. 5. Gaciong Z, Symonides V. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:2579-2597. 6. Beckert NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18:1465-1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613-1622. EDIPSO 11 FL 1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Негорода С.В., Сердце, 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П № 015249/01



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

На правах рекламы

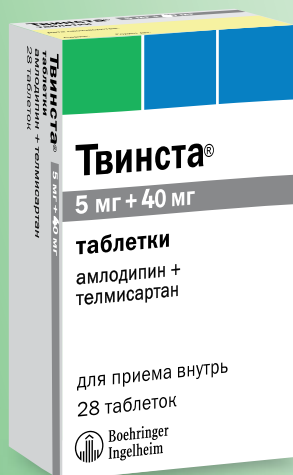
ТВИНСТА®

АМЛОДИПИН + ТЕЛМИСАРАН



ДВОЙНАЯ СИЛА

БЫСТРЫЙ КОНТРОЛЬ АД¹ ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ²



RU/TWY-141080

1. Neutel JM et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206-215.

2. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТВИНСТА®

Регистрационный номер: ЛП-002012. **Группировочное название:** амлодипин + телмисартан. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). **Код АТХ:** C09DB04. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 40 мг, 5 мг + 80 мг, 10 мг + 80 мг. По 7 таблеток в блистер из Ал/Ал фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Показания к применению:** артериальная гипертензия для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии; для пациентов, которым показана комбинированная терапия; для пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток в качестве замены данной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина; беременность; период кормления грудью; obstructивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия; обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; шок; одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²); непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат принимают 1 раз в день. Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА® – 40/5 мг 1 раз в день. Пациенты, у которых необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА® в дозе 80/5 мг 1 раз в день. Через 2 недели лечения доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 80/10 мг 1 раз в день. **Побочные действия:** ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина: головокружение, периферические отеки, сонливость, мигрень, головная боль, парестезии, вертиго, брадикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в животе, диарея, тошнота, повышение активности «печеночных» ферментов, кожный зуд, артралгии, судороги, миалгии, эректильная дисфункция, астения (слабость), боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, отеки, чувство прилива крови к лицу, гипертрофия десен, сухость слизистой оболочки полости рта, цистит, депрессия, беспокойство, бессонница, понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам, нарушение вкуса, обморок, тремор, периферическая нейропатия, рвота, диспепсия, экзема, эритема, сыпь, боль в нижних конечностях, боль в спине, никтурия, недомогание, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,

тел.: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20

 **Boehringer
Ingelheim**

БЕТАЛОК ЗОК

ЕДИНСТВЕННЫЙ БЕТА-БЛОКАТОР

С ЗАМЕДЛЕННЫМ КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,

... ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ СТАБИЛЬНЫЙ КРУГЛОСУТОЧНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ²...

... ДЛЯ БОЛЬШИНСТВА КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ^{2*}...



Зарегистрированные показания

	Стабильная стенокардия	АГ	ХСН	Нарушение сердечного ритма	Профилактика повторного ИМ	Профилактика приступов мигрени
БЕТАЛОК ЗОК	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Бисопролол	✓	✓	✓			
Бетаксол	✓	✓	✓			
Небиволол	✓	✓	✓			

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

БЕТАЛОК® ЗОК КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013890/01. Торговое название: Беталок® ЗОК. Международное непатентованное название: метопролол. Лекарственная форма: таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Стенокардия. Сильная симпатическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности). Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах. Профилактика приступов мигрени. Противопоказания. Артериальная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, постоянная или интермиттирующая полная атриовентрикулярная блокада, действиями на бета-адренорецепторы, клинически значимая синоуловая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены, артериальная гипотензия. Беталок ЗОК противопоказан пациентам с головной пульсирующей болью при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервалом PQ более 0,24 секунды, или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст. Известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим бета-адреноблокаторам. Предостережения. Избегать бета-адреноблокаторов, противопоказано одновременное введение бета-блокаторов параллельно кальциевым каналам типа верапамилла. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность неизвестны). С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принципалла, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, метаболический ацидоз, совместное назначение с сердечными гликозидами. Побочное действие. Беталок ЗОК хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-10%), нечасто (0,1-0,9%), редко (0,01-0,09%) и очень редко (<0,01%). Сердечно-сосудистая система. Часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождается обморком), головокружение, ощущение усиления сердцебиения. Нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, II блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, отеки, боли в области груди. Редко: другие нарушения проводимости, аритмия. Очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Центральная нервная система. Очень часто: повышенная утомляемость. Часто: головноемуние, головная боль. Нечасто: парестезия, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары. Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность. Очень редко: амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Желудочно-кишечный тракт. Часто: тошнота, боли в области живота, диарея, запор. Нечасто: рвота. Редко: сухость слизистой оболочки полости рта. Тяжелая. Редко: нарушение функции печени. Очень редко: гепатит. Желчные камни. Часто: головная боль (по типу пароксизмальной крапивницы), повышенное потоотделение. Редко: выпадение волос. Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза. Органы дыхания. Часто: одышка при физической нагрузке. Нечасто: бронхоспазм. Редко: ринит. Органы чувств. Редко: нарушение зрения, сухость в/или раздражение глаз, конъюнктивит. Очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы. Очень редко: артриты. Обмен веществ. Нечасто: увеличение массы тела. Кровь. Очень редко: тромбоцитопения. Прочие. Редко: ангионевралгическая дисфункция. Дата утверждения – 09.10.2012.

* Согласно зарегистрированным показаниям. 1. Sanberg A, et al. S Clin Rheumatol 1990; 30: S2-S16. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Беталок ЗОК (таблетки замедленного высвобождения). Регистрационное удостоверение П N013890/01 (исмененное №1) от 28.05.2012; 3. Справочник Видаль. Раздел Б. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: Астра Фарм Сервис, 2012 г. 1664с. Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеется противопоказание. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в ООО АстраЗенека Фармасьютикалс: 125284, г. Москва, ул. Бенини 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru 811-98 011 011-16/12/13

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 2' 2015
Том X

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
КОМПЛЕКСА

Основан в 1985 г. как
БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 г.

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.
Импакт фактор журнала – 0,628.

Издатель ООО "ИнтерМедсервис"
e-mail: kardiostestnik@cardioweb.ru

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.

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

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

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано
«Комплект Сервис»
«Пресса России»
подписной индекс 29573

Подписано в печать 02.02.2015г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

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

**К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ
РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА**

Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Иванов К.П., Миронов С.П.

**ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ И ОЭКТ МИОКАРДА
(Методические рекомендации)**

1. ВВЕДЕНИЕ	8
2. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА	8
3. ПОКАЗАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ	8
4. ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ИССЛЕДОВАНИЮ	9
5. РАДИОФАРМАЦЕУТИКА	9
6. НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ	10
7. ПРОТОКОЛЫ ВВЕДЕНИЯ РФП И СРОКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	12
8. ПРОТОКОЛЫ СБОРА ДАННЫХ	13
9. РЕКОНСТРУКЦИЯ И ОБРАБОТКА ИЗОБРАЖЕНИЙ	15
10. АНАЛИЗ ДАННЫХ	16
11. СОСТАВЛЕНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ	20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Атанесян Р.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Балахонова Т.В.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКТЕВОЙ АРТЕРИИ В КАЧЕСТВЕ
ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ
ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

22

*Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В., Лопухова В.В.,
Самко А.Н., Саидова М.А., Карпов Ю.А.*
СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
СТРЕСС – ЭХОКГ И НАГРУЗОЧНОЙ ЭКГ У БОЛЬНЫХ
С РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

30

Рубцова Е.В., Мулерова Т.А., Кузмина А.А., Огарков М.Ю.
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

40

*Жетишева Р.А., Ковалева М.А., Галахов И.Е., Каменихина И.А.,
Новикова Л.А., Шогенова М.Х., Карпов А.М., Ковалев Л.И., Наумов В.Г.*
ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО СОСТАВА ИНТИМЫ
И МЕДИИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ БОЛЬНЫХ ИБС
ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ
ПРОТЕОМНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ

44

*Блинова Н.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И.,
Балахонова Т.В., Чазова И.Е.*
АТОРВАСТАТИН И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

52

Щепанкевич Л.А.
ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ,
ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА
И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И СД 2 ТИПА

60

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Колегаев А.С., Лепилин П.М.,
Саидова М.А., Акчурин Р.С.*
ТРАНСФЕМОРАЛЬНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА
ПО ПОВОДУ ТЯЖЕЛОЙ АОРТАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ
У ПАЦИЕНТКИ С МЕХАНИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

66

ОБЗОР

Макеева Е.И., Шубина А.Т., Карпов Ю.А.
УКЛ-40 – НОВЫЙ МАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

72

ОБЗОР. ОСОБОЕ МНЕНИЕ

В.Н. Титов
ЕДИНЫЙ АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.
ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА,
АТЕРОМАТОЗА И КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

79

ИНТЕРВЬЮ

Интервью профессора И.Е. Чазовой
САРТАНЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

90

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

96

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

98

**ON THE 85-TH ANNIVERSARY
OF RUSSIAN CARDIOLOGY RESEARCH
AND PRODUCTION COMPLEX**

Sergienko V.B., Ansheles A.A., Ivanov K.P., Shulgin D.N., Mironov S.P.

**PERFUSION SCINTIGRAPHY AND OCT OF THE MYOCARDIUM
(Methodical recommendations)**

1. INTRODUCTION	8
2. DESCRIPTION OF THE METHOD OF MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY	8
3. INDICATIONS FOR STUDY	8
4. PREPARATION OF THE PATIENT TO THE STUDY	9
5. RADIOPHARMACEUTICALS	9
6. STRESS TESTS	10
7. MINUTES OF THE INTRODUCTION OF THE RFP AND THE TIMING OF THE STUDY	12
8. DATA COLLECTION PROTOCOLS	13
9. RECONSTRUCTION AND IMAGE PROCESSING	15
10. DATA ANALYSIS	16
11. ESTABLISHMENT OF THE PROTOCOL	20

ORIGINAL ARTICLES

Atanesyan R.V., Matchin Yu.G., Shamrina N.S., Balakhonova T.V.
EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE ULNAR ARTERY AS ACCESS
SITE TO PERFORM CORONARY INTERVENTION

22

*Elkanova M.M., Shitov V.N., Botvina U.V., Lopukhova V.V.,
Samko A. N., Saidova M.A., Karpov Y.A.*
COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF STRESS
ECHOCARDIOGRAMS AND EXERCISE ELECTROCARDIOGRAMS
IN PATIENTS WITH DIFFERENT SEVERITY OF CORONARY LESIONS

30

E. V. Rubtsova, T. A. Mulerova, A. A. Kuzmina, M. U. Ogarkov
HEART ISCHEMIA AND IMPAIRED LIPID METABOLISM
IN THE POPULATION OF GORNAYA SHORIA

40

*RA Zhetisheva, MA Kovaleva, IA Kamenihina, I.E. Galahov, LA Novikova,
MH Shogenova, AM Karpov, LI Kovalev, VG Naumov*
STUDY OF INTIMA AND MEDIA PROTEIN COMPOSITION CHANGES
OF THORACIC AORTA IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE
IN ATHEROSCLEROTIC LESIONS WITH PROTEOMIC TECHNOLOGIES

44

Blinova N.V., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Balakhonova T.V., Chazova I.E.
ATORVASTATIN AND METABOLIC SYNDROME

52

Shchepankevich L.A.
THE POSSIBLE METHODS FOR CORRECTION
THE HEMORHEOLOGICAL DISTURBANCES AND ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE
AND DIABETES MELLITUS

60

CLINICAL CASE

Imaev T., Komlev A., Kolegaev A., Lepilin P., Saidova M., Akchurin R.
TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT IN PATIENT
WITH SEVERE AORTIC REGURGITATION AND PREVIOUS HISTORY
OF SURGICAL MITRAL VALVE REPLACEMENT

66

REVIEW

Makeeva E.I., Shubina A.T., Karpov Yu.A.
YKL-40 IS A NEW MARKER OF INFLAMMATION IN PATIENTS
WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

72

REVIEW. SPECIAL OPINION

V.N. Titov
A SINGLE MECHANISM OF ACTION OF HYPOLIPIDEMIC DRUGS.
BASIC PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION
OF ATHEROSCLEROSIS, ATHEROMATOSIS
AND CORONARY SYNDROME

79

INTERVIEW

Interview of professor I.E. Chazova
SARTANS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

90

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

96

INSTRUCTION FOR AUTHORS

98

К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

ON THE 70-TH ANNIVERSARY OF RUSSIAN CARDIOLOGY RESEARCH AND PRODUCTION COMPLEX

Российскому кардиологическому научно-производственному комплексу в июне 2015 г. исполняется 70 лет. Становление и развитие нашего учреждения связано с именами выдающихся ученых и крупных клиницистов – академиков Зеленина В.Ф., Мясникова А.Л. и многих других выдающихся профессоров.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс богат историей. Деятельность его началась в 1945 году, когда было принято решение открыть в составе Академии медицинских наук СССР Институт экспериментальной и клинической терапии. Задачами Института было изучение фундаментальных и клинических проблем терапии и кардиологии на мировом уровне. В 1966 году Институт был преобразован в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, а в 1975 году на его базе был создан Всесоюзный кардиологический научный центр (ВКНЦ АМН СССР), генеральным директором которого стал академик Чазов Евгений Иванович. В 1996 году ВКНЦ АМН СССР был преобразован в Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации (РКНПК), в состав которого вошли Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Институт профилактической кардиологии и Институт экспериментальной кардиологии.

За все годы своего существования РКНПК остается ведущим научным центром в кардиологии в России и на всем постсоветском пространстве и имеет высокий рейтинг по результатам научных исследований за рубежом.

РКНПК является крупным научно-исследовательским и медицинским учреждением, в котором проводятся фундаментальные научные исследования в области кардиологии, биологии и физиологии человека; разрабатываются инновационные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний на основе молекулярно-клеточных и генетических исследований и современных технологических подходов. Эти направления определяются высокой социальной значимостью сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых, несмотря на её снижение за последние 10 лет, продолжает оставаться на высоком уровне.

РКНПК – учреждение с развитой инфраструктурой, в котором работают 370 научных сотрудников, из них 6 академиков и 2 члена-корреспондента Российской академии наук, 44 профессора, 2 заслуженных деятеля науки, 87 докторов и 209 кандидатов медицинских и биологических наук.

В структуру РКНПК входят НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НИИ экспериментальной кардиологии, подразделения организации научного и учебного процесса (ученые советы, отдел координации и мониторинга научных программ, отдел новых медицинских информационных технологий, отдел последиplomного образования, научная библиотека и др.), а также Экспериментальное производство медико-биологических препаратов.

Уникальность деятельности РКНПК заключается в применении трансляционного принципа – на основе фундаментальных исследований выявление мишеней (молекула, белок и др.) для разработки лекарственных средств, их создания, апробации и передачи в практическое здравоохранение.

В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (директор – член-корр. РАН, профессор И.Е. Чазова) наряду с лечением больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с применением самых современных методов, включая высокотехнологичные, проводятся всесторонние научные исследования по разработке более совершенных методов диагностики и лечения острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, атеросклероза, нарушений ритма сердца, коронарной недостаточности и др.

В век высоких технологий РКНПК одним из первых в стране начал выполнять транслюминальную баллонную ангиопластику, стентирование коронарных артерий при инфаркте миокарда. Также первым в стране выполнил стентирование ствола левой коронарной артерий при инфаркте миокарда – тяжелого варианта течения заболевания, нередко заканчивающегося смертью, что ранее считалось показанием только к хирургическому лечению.

В Институте проводится исследование по персонализации антитромботической терапии на основе новейших фармакогенетических подходов. Изучаются механизмы развития и прогрессирования, особенностей течения, диагностических подходов и разработка персонализированных методов лечения артериальной гипертонии – самого распространенного неинфекционного заболевания во всех развитых странах мира, в том числе в России, являющимся фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности. Специалистами Института впервые в стране применен новый метод лечения тяжелой рефрактерной к лечению формы артериальной гипертонии – радиочастотной денервации почечных артерий. В Лаборатории апноэ сна раз-

работан метод лечения по устранению нарушения дыхания во сне, как причины тяжелого течения гипертонии. Редкое, но тяжелое и быстро прогрессирующее заболевание чаще у лиц молодого возраста, – первичная легочная гипертензия – является предметом многолетних исследований специалистами РКНПК. Разработка и применение современных методов лечения с учетом механизмов развития этого заболевания позволило замедлить темпы прогрессирования болезни и продлить жизнь этим больным.

В уникальном по оснащению и профессиональной подготовке специалистов Отделе клинической электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца разработаны дифференцированные подходы к лечению сложных и жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца. В числе этих подходов – современная фармакотерапия, имплантация различных устройств (кардиостимуляторы, бивентрикулярные ресинхронизаторы, кардиовертеры дефибрилляторы), радиочастотная катетерная абляция и другие высокотехнологичные методы. В этом отделе разработан диагностический алгоритм установления причин обмороков и персонализированный подход к их лечению.

В Институте функционируют 2 лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, каждая из которых является уникальной. В одной лаборатории, помимо круглосуточного выполнения стентирования коронарных артерий при остром коронарном синдроме и ишемической болезни сердца, разрабатываются и внедряются в клиническую практику инновационные и эксклюзивные высокотехнологичные методы лечения, среди которых – стентирование ствола левой коронарной артерии, аспирационная тромбэкстракция, ротационная атерэктомия, эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий, транскатетерное закрытие дефектов межпредсердной перегородки и многое другое. В другой лаборатории впервые в стране разработан новый метод выполнения коронароангиографии у больных ишемической болезнью сердца, позволивший проводить это исследование амбулаторно или в условиях дневного стационара, что существенно сокращает расходы на медицинское обслуживание.

В Отделе сердечно-сосудистой хирургии разработан и внедрен в клиническую практику ряд эксклюзивных операций на сердце и аорте, некоторые из которых выполнены впервые в России, среди них – микрохирургическая технология при операциях на коронарных артериях, эндоваскулярное протезирование аортального клапана при приобретенном аортальном стенозе, эндоваскулярная методика лечения аневризм грудной и брюшной аорты, сложные гибридные оперативные вмешательства на сердце, на аорте и др. Только за период с 2010 по 2014 годы в клинике РКНПК выполнено свыше 29 тыс. операций, из них более 16 тыс. с применением высокотехнологичной медицинской помощи.

В Институте функционируют диагностические отделы и лаборатории – томографии, радионуклидной диагностики, биохимии, нейрогуморальных и иммунных исследований и ряд других, которые не только выполняют диагностическую работу на высоком методическом уровне, но и проводят самостоятельные исследования по созданию новых, более чувствительных, методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследования в Институте клинической кардиологии не ограничиваются только проблемами сердечно-сосудистых за-

болеваний. Возрастающее число больных с сочетанием разных заболеваний ставит врачей в сложные условия при лечении этих больных, так как возможны взаимоисключающие подходы к лечению. Для разработки оптимального ведения больных с сочетанной патологией в Институте активно развиваются направления по кардиоэндокринологии, кардионеврологии, кардиоонкологии и кардиопульмонологии.

В НИИ экспериментальной кардиологии (директор – д.б.н., профессор Ширинский В.П.) ученые и исследователи всесторонне изучают механизмы развития атеросклероза, тромбоза, поражения сосудистой системы, метаболических нарушений – патологических процессов, лежащих в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования проводятся на клеточно-молекулярном и генетическом уровнях с использованием методов протеомики и метаболомики. Изучению рецепции, ангиогенеза, сосудистой гиперпроницаемости, энергетического метаболизма сердечной мышцы в условиях гипоксии, роли иммунных клеток в атерогенезе и рестенозировании коронарных артерий, генетических факторов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, роли циркулирующих в крови стволовых клеток и клеток – предшественников костно-мозгового происхождения в патологическом ремоделировании сосудов – этим и многим другим проблемам посвящены исследования ученых и специалистов Института. В ряде лабораторий созданы новые лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в Лаборатории электрофизиологии сердца в содружестве с фармакологами других учреждений создано 4 новых антиаритмических препарата, успешно прошедших все этапы изучения и нашедших применение в клинической практике.

За последние 20 лет учеными РКНПК создано 20 лекарственных препаратов и средств медицинского назначения, из которых 10 внесены в Государственный реестр лекарственных препаратов для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Пуролоза, Монафрам, Динисорб, Нибентан, Этмозин, Этализин, Рефралон, Гемаза, Даларгин, Сурфагон).

За последние 35 лет специалистами РКНПК выполнено 1924 научных проекта и гранта, из них 123 – за рубежом, более 500 государственных контрактов, соглашений и договоров. Специалисты РКНПК принимали участие в выполнении 7 федеральных целевых программ Минобрнауки России, Минпромторга России и Минздрава России.

По результатам научных исследований получено 406 авторских свидетельств и патентов в России и 80 патентов за рубежом, сделано научное открытие «Явление регуляции силы сокращения сердечной мышцы креатином». За весь период функционирования РКНПК научными сотрудниками опубликовано около 19 тыс. статей, из них около 2 тыс. – в зарубежных изданиях, издано 211 монографий и руководств. РКНПК имеет один из самых высоких индексов цитирования среди научных медицинских организаций – 69 (индекс Хирша).

РКНПК ведет большую работу по подготовке научных и врачебных кадров для страны. За последние годы в РКНПК подготовлены и защищены 231 докторская и 1215 кандидатских диссертаций.

Сотрудники РКНПК неоднократно были награждены различными премиями (Ленинская, Государственная, Совета Министров СССР, Правительства РФ). В 2013 году за заслуги в области кардиологии генеральный директор РКНПК академик Е.И.Чазов награжден Золотой медалью Европейского обще-

ства кардиологов.

Деятельность коллектива РКНПК не ограничивается только проведением научных исследований и медицинской работой. На протяжении многих лет проводится большая работа по совершенствованию кардиологической службы в стране. Ещё в 60-70-е годы прошлого столетия под руководством академика Е.И.Чазова была создана система оказания медицинской помощи больным с инфарктом миокарда, включающая в себя организацию палат (блоков) интенсивного индивидуального наблюдения за больными, проведение тромболитической терапии для восстановления коронарного кровотока и реабилитационные меры для больных, перенесших инфаркт миокарда, созданы специализированные кардиологические бригады скорой помощи. Эти меры позволили снизить летальность больных с инфарктом миокарда до уровней этих показателей в развитых странах мира.

Наше учреждение имеет мировой приоритет в выполнении коронарного тромболитизиса с острым инфарктом миокарда. В 1961 году академик Е.И.Чазов, впервые выполнил внутрикоронарный тромболитизис, сохранив жизнь больному, что послужило началом новой эры тромболитической терапии при инфаркте во всем мире.

В 70-80-е годы были созданы институты кардиологии в союзных республиках – Узбекистане, Армении, Грузии, Молдавии и др., в Российской Федерации (в гг. Томске, Ленинграде, Саратове, Тюмени) и кардиологические диспансеры в ряде городов России.

Наиболее значимый результат кардиологической службы в стране был получен при реализации Федеральной целевой программы по борьбе с артериальной гипертонией (2002-2010 годы), в 2000-е годы, которая была инициирована академиком Е.И. Чазовым в связи с резким подъемом смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, равного которому не было еще в истории России. Специалисты РКНПК были разработчиками и ведущими исполнителями этой программы. Реализация Программы позволила преодолеть кри-

тическую ситуацию, связанную с высокой смертностью населения, снизив ее уровень более чем на 24%, в том числе на 31,5% среди лиц трудоспособного возраста, тем самым сохранив жизнь более чем 329 тыс. человек.

РКНПК приняло активное участие в разработке и реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в части оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом. Наши специалисты осуществляли организационно-методическую и консультативную помощь в создании региональных сосудистых центров в стране; проводили подготовку специалистов по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения; осуществляли мониторинг деятельности региональных сосудистых центров с помощью специально разработанного регистра острого коронарного синдрома. Все эти меры способствовали дальнейшему снижению показателей смертности от болезней системы кровообращения в стране.

2015 год объявлен годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. РКНПК проводит большую организационно-методическую и консультативную работу по разработке территориальных программ по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и контролирует показатели смертности от этих заболеваний в регионах и в целом по России.

От всей души поздравляем генерального директора - академика Чазова Евгения Ивановича и коллектив с 70-летним юбилеем Российского кардиологического научно-производственного комплекса!

Желаем нашему учреждению сохранить и приумножить высокий уровень научных исследований и высокий профессионализм лечебной деятельности в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями на благо здоровья людей нашей страны.

Редакционная коллегия журнала
Кардиологический вестник



Методические рекомендации

Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда*

Methodical recommendations

Perfusion scintigraphy and OECG of the myocardium

Отдел радионуклидной диагностики, НИИ клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

Рабочая группа по подготовке методических рекомендаций:

Сергиенко В.Б., профессор д.м.н., Аншелес А.А., к.м.н., Шульгин Д.Н., к.м.н.,
Иванов К.П., к.м.н., Миронов С.П., профессор, д.м.н.

Working group:

Sergienko V.B. Professor, MD, The head of the Department of radionuclide diagnostics;
Ansheles A.A. PhD, senior researcher of the Department of radionuclide diagnostics;
Ivanov K.P. PhD, senior researcher of the Department of radionuclide diagnostics;
Shulgin D.N. PhD, doctor of the Department of radionuclide diagnostics;
Mironov S.P. MD, Professor of the Department of radionuclide diagnostics.

**Методические рекомендации составлены на основании многолетнего (с 1978 года) опыта авторского коллектива по исследованию перфузии миокарда при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, и приведены в соответствии с рекомендациями EANM (2005 и 2011 гг).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

^{99m}Tc -МИБИ – технеций-99m-метоксиизобутилизонитрил

AC – коррекция поглощения излучения (attenuation correction)

FBP – алгоритм обратных проекций с фильтрацией (filtered back-projection)

LEHR – низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (Low Energy High Resolution)

LEGP – низкоэнергетический коллиматор общего назначения (Low Energy General Purpose)

MLEM – итеративный алгоритм ожидаемой максимизации максимального правдоподобия

OSEM – итеративный алгоритм ожидаемой максимизации упорядоченных подмножеств

RE – площадь обратимых дефектов перфузии (reversibility extent)

SDS – разность сумм баллов при нагрузке и в покое (Summed Difference Score)

SRS – суммарное количество баллов в покое (Summed Rest Score)

SSS – суммарное количество баллов при нагрузке (Summed Stress Score)

АД – артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коронарные артерии

КТ – компьютерная томография

КДО – конечно-диастолический объем (EDV)

КСО – конечно-систолический объем (ESV)

кэВ – килоэлектронвольт (единица измерения энергии)

ЛЖ – левый желудочек

ЛЗК – левая задняя косая проекция

ОА – огибающая артерия

ПЖ – правый желудочек

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ППК – правая передняя косая проекция

мЗв – миллизиверт (единица измерения эффективной дозы)

мКи – милликюри (единица измерения радиоактивности)

мГр – миллигрэй (единица измерения поглощенной дозы излучения)

МБк – мегабеккерель (единица измерения радиоактивности)

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)

ППК – правая передняя косая проекция

РФП – радиофармпрепарат

С-ОЭКТ – ОЭКТ, синхронизированная с ЭКГ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ФВ – фракция выброса левого желудочка (ejection fraction, EF)

1. ВВЕДЕНИЕ

В последнее время технологии радионуклидной диагностики развиваются ускоренными темпами, благодаря совершенствованию аппаратной части гамма-томографов и появлению новых радиофармацевтических препаратов (РФП). При

создании данных рекомендаций авторы ставили перед собой цель продемонстрировать современные достижения радионуклидной диагностики в кардиологии, объединив собственный многолетний опыт и материал зарубежных рекомендаций.

2. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА

Метод перфузионной сцинтиграфии миокарда на сегодняшний день является наиболее востребованным в ядерной кардиологии. Метод предполагает внутривенное введение радиофармпрепарата и основан на оценке его включения и распределения в миокарде, которое происходит пропорционально коронарному кровотоку. Таким образом, выявляются области относительного или абсолютного снижения кровотока вследствие ишемии различного генеза, очагово-рубцового, воспалительного или дегенеративного повреждения

левого желудочка (ЛЖ). Оценка перфузии может проводиться в покое, однако наибольшая информативность метода достигается при сопоставлении исследований в покое и после нагрузочных проб (физических или фармакологических). Выполнение исследования с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) дает возможность получать информацию о сократимости миокарда, выявлять зоны гипокинезии, акинезии или дискинезии ЛЖ, получать количественные параметры систолической и диастолической функции.

3. ПОКАЗАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ

Диагностические возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда включают:

- Выявление и дифференциальную диагностику стабильной и преходящей ишемии миокарда, с точностью, превышающей возможности стресс-ЭКГ
- Локализацию, оценку распространенности и глубины рубцовых и фиброзных повреждений миокарда
- Оценку жизнеспособности миокарда (например, при гибернации)
- Оценку сократительной функции миокарда (при ЭКГ-синхронизации)

Основные показания и клинические ситуации, требующие проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда:

- Ишемическая болезнь сердца
 - подозреваемая, у пациентов низкого риска: выявление стабильных или преходящих дефектов перфузии миокарда при подозрении на наличие значимых стенозов коронарных артерий, отбор пациентов на коронарографию
 - диагностированная, у пациентов высокого риска: оценка влияния выявленного атеросклеротического поражения и стенозов коронарных артерий на перфузию миокарда, оценка целесообразности и объема планируемого чрескожного коронарного вмешательства, определение симптом-связанной коронарной артерии
 - динамическое наблюдение и оценка эффекта от медикаментозной терапии и вмешательств
 - прогноз и стратификация риска при хронической ИБС
 - при подозрении на перенесенный инфаркт миокарда: оценка реперфузии, прогноз перед дальнейшими вмешательствами

ствами у больных высокого риска

— Другие клинические ситуации

- оценка состоятельности функции сердца перед сложными операциями (в т.ч. онкологическими)
- дифференциальный диагноз между ишемической и идиопатической кардиомиопатией
- проведение дифференциального диагноза между коронарной и некоронарной этиологией острого болевого синдрома в грудной клетке у больных в отделении неотложной терапии и реанимации (при невозможности выполнения компьютерной томографии)
- оценка состояния перфузии и сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности
- оценка сократимости ЛЖ при сомнительных результатах эхокардиографии

4. ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда – трудоемкое исследование, требующее согласованной работы нескольких медицинских специалистов (радиологов, кардиологов, специалистов по функциональной диагностике), среднего медицинского персонала, радиохимиков и инженеров. Поэтому назначение этого исследования должно быть обосновано, а само исследование должно выполняться по предварительной записи. Пациент должен быть информирован о дате и времени планируемого исследования, а также, в определенных случаях, о необходимости подготовки к исследованию. Необходимо заранее разъяснить пациенту процедуру исследования, чтобы на этом этапе выявить его целесообразность, оценить вероятность получения недостаточно информативных результатов, и удостовериться в отсутствии противопоказаний, в том числе к выполнению нагрузочной пробы (см. раздел 6.1). Необходимо предоставить пациенту информацию о вводимом РФП: о его безопасности, низкой лучевой нагрузке, отсутствии возможных аллергических реакций и быстром выведении из организма. В случае отказа пациента от исследования, он должен сообщить об этом не позже, чем за день до назначенной даты.

К моменту выполнения исследования радиолог должен получить от пациента или его лечащего врача следующую информацию:

— Показания к исследованию (в виде концепции или направления).

— Подтверждение об отсутствии противопоказаний к радионуклидному исследованию и нагрузочным пробам

— Оформление информированного согласия на этапы исследования осуществляется в соответствии с действующим законодательством.

— Рекомендуется запросить у пациента имеющуюся у него медицинскую документацию: анамнез, выписки предыдущих госпитализаций, заключения выполненных ранее диагностических исследований (электрокардиографии, эхокардиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии) и вмешательств (ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) по поводу заболевания, указанного в направлении. В случае выполнения повторного радионуклидного исследования, необходимо предоставить результаты предыдущего исследования. Это необходимо для выбора оптимального протокола сцинтиграфии и нагрузочной пробы.

В день исследования пациенту рекомендуется избегать плотного завтрака, а после внутривенного введения РФП принять пищу (см. раздел 7.3). В случае проведения нагрузочной пробы необходимо заранее отменить прием кофеин-содержащих продуктов и некоторых препаратов (см. раздел 6.1)

5. РАДИОФАРМАПРЕПАРАТЫ

В настоящее время перфузионную сцинтиграфию и ОЭКТ миокарда выполняют с тремя РФП: ^{201}Tl -хлоридом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрилом (Сестаамиби, МИБИ, в РФ выпускается под торговым названием Технетрил) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмином (Миовью). Выбор РФП для исследования определяет врач-радиолог, исходя из возможностей конкретной лаборатории радионуклидной диагностики и целесообразности их использования у данного пациента.

5.1 Хлорид таллия-201

Таллий (Tl) — моновалентный катион, металл, по биохимическим свойствам близок калию. Таллий-201 получают на циклотроне путем облучения протонами свинцовых мишеней, после чего он распадается путем захвата электронов до ртути-201.

При внутривенном введении ^{201}Tl -хлорида, 88% препарата выводится из кровотока после первого прохождения, 4% аккумулируется в миокарде. ^{201}Tl проникает через клеточную

мембрану кардиомиоцитов (60% – активным транспортом с помощью Na^+/K^+ -АТФ-азы, 40% – пассивно по градиенту электрического потенциала), и таким образом является маркером ее целостности и работоспособности электрохимических цепей клетки. Уровень захвата ^{201}Tl не изменяется при ацидозе и гипоксии, он уменьшается лишь при наличии необратимого повреждения кардиомиоцитов. Захват ^{201}Tl происходит пропорционально регионарной дистальной гиперемии до 200-250% от исходного кровотока, после чего достигается максимум уровня захвата, и его дальнейшего увеличения не происходит. После аккумуляции ^{201}Tl -хлорид не задерживается в кардиомиоцитах, в течение нескольких часов после введения происходит его обмен и перераспределение в миокарде. Вымывание РФП из миокарда происходит в две фазы. Первая, быстрая фаза происходит в пределах 30 минут после введения, вторая, медленная – в течение нескольких часов-суток. Перераспределение РФП уже не зависит от регионарной перфузии, а его вымывание из поврежденных кардиомиоцитов происходит медленнее, чем из интактных, что и позволяет

Табл.1. Дозиметрические характеристики ^{201}Tl

Излучение (энергия)	88% – рентгеновское (67-82 кэВ) 12% – гамма-излучение (2% – 135, 10% – 167 кэВ)
Период полураспада	72.9 часа
Биологический период полувыведения	13 суток
Критические органы (поглощенная доза на вводимую активность, мГр/МБк)	Яичники (0.73), почки (0.48), яички (0.45), кости (0.34), кишечник (0.23), сердце (0.2)
Эффективная доза, мЗв/МБк	0.22

дифференцировать участки живого, жизнеспособного (ишемизированного, гибернированного) и нежизнеспособного миокарда. Основной протокол исследования с ^{201}Tl -хлоридом включает нагрузочную пробу с введением РФП, и последующую двукратную запись скинтиграфических изображений: через 5 минут – для оценки перфузии, и через 3-4 часа – для оценки перераспределения. В некоторых случаях для уточнения характера дефекта перфузии выполняют повторную инъекцию (реинъекцию) ^{201}Tl -хлорида. Подробнее о протоколах скинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом см. раздел 7.2.

^{201}Tl -хлорид считается “золотым стандартом” в оценке перфузии миокарда, он клинически верифицирован и используется в клинике более 30 лет. Его основные достоинства по сравнению с препаратами технеция-99m:

— Физиологичный механизм включения таллия в кардиомиоциты, аналогичный накоплению ионов калия.

— Меньше фоновая активность от печени, желудка и кишечника при записи изображений

— Благодаря процессам перераспределения, диагностическую информацию в покое и после нагрузки можно получить при однократном введении

— Несколько большая диагностическая ценность в оценке жизнеспособности миокарда

— Меньше лучевая нагрузка для персонала

Однако он также имеет ряд важных недостатков:

— Дорогостоящая циклотронная наработка ^{201}Tl .

— Длительные периоды полураспада и полувыведения ^{201}Tl приводит к относительно высокой лучевой нагрузке для пациента. Эффективная доза при введенной активности 80МБк составит около 18 мЗв, что сопоставимо с лучевой нагрузкой от инвазивной коронароангиографии.

Табл.2. Дозиметрические характеристики $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Излучение	88% – гамма-излучение (140.5 кэВ)
Период полураспада	6 часов
Биологический период полувыведения	13 часов
Критический орган (поглощенная доза на вводимую активность, мГр/МБк)	Желчный пузырь (0.03)
Эффективная доза, мЗв/МБк	0.0085

6. НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ

Нагрузочные пробы в кардиологии применяются для выявления стресс-индуцированной преходящей ишемии миокарда. Основные виды нагрузочных проб для последующего выполнения нагрузочной скинтиграфии включают физическую нагрузку, фармакологические тесты, и (реже) чреспищеводную электрическую стимуляцию. Проведение нагрузочных проб сопряжено с определенным риском, поэтому это исследование требует информированного согласия пациента и должно выполняться квалифицированным врачом функциональной диагностики. Важным условием безопасности процедуры является доступность бригады неотложной кардиологии и контроль со стороны лечащего врача-кардиолога. В данном разделе будут приведены лишь базовые рекомендации по проведению функциональных проб, более подробная инфор-

— Из-за высокой лучевой нагрузки используются низкие вводимые активности, что в совокупности с низким захватом ^{201}Tl в миокарде приводит к низкой статистике счета.

— Низкая энергия излучения ^{201}Tl приводит к высокому поглощению излучения тканями пациента.

Недостатки ^{201}Tl -хлорид привели к тому, что в последнее время основными РФП для перфузионной скинтиграфии миокарда стали РФП на основе технеция-99m.

5.2 РФП с технецием-99m

Технеций-99m получают в генераторе, он является промежуточным этапом распада молибдена-99 до относительно стабильного технеция-99. По сравнению с ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обладает оптимальными дозиметрическими характеристиками, что позволяет вводить большие активности при меньшей лучевой нагрузке. При этом достигается высокая статистика счета, позволяющая получать более высокое качество изображения при перфузионной скинтиграфии, и достаточная для выполнения быстрых исследований по первому прохождению (first-pass), а также исследований, синхронизированных с ЭКГ (gated).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин – катионные липофильные комплексы, проникающие пассивным транспортом (по электрохимическому градиенту) через клеточную мембрану, а затем через мембрану митохондрий, являясь, таким образом, маркером энергетической состоятельности кардиомиоцита. В миокарде накапливается 1-2% от введенной активности. В отличие от ^{201}Tl -хлорида, перераспределение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде незначительно (у $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмина – практически отсутствует). По этой причине основной протокол исследования с этими РФП включает два этапа – в покое и после нагрузочной пробы, с двумя введениями препарата: либо в два разных дня (двухдневный протокол), либо в один день (одноразовый протокол), см. раздел 7.3.

мация изложена в соответствующих клинико-диагностических рекомендациях.

6.1 Проба с физической нагрузкой

Физическая нагрузка является предпочтительной для всех больных, способных ее выполнить на достаточном уровне и не имеющих противопоказаний к ней. Наиболее физиологичным методом нагрузки является тредмил-тест, однако также возможно использование велоэргометрии. Относительными противопоказаниями для выполнения теста на велоэргометре считаются детренированность пациента и менструальные дни у женщин, в этих случаях желателен проводить тредмил-тест.

6.2 Фармакологические пробы

Противопоказания к проведению пробы с физической нагрузкой:

- нестабильная стенокардия с недавним приступом (менее 48 ч)
- застойная сердечная недостаточность
- острый инфаркт миокарда (до 4 дней)
- неконтролируемая артериальная или легочная гипертензия
- угрожающие жизни нарушения сердечного ритма
- атриовентрикулярная блокада высокой степени
- острые воспалительные заболевания, в т.ч. миокарда
- тяжелый тромбоз флебит
- тяжелые клапанные стенозы
- обструктивная кардиомиопатия
- дефекты скелетно-мышечной системы
- низкая мотивация пациента к выполнению пробы

В случае наличия этих противопоказаний необходимо рассмотреть варианты фармакологических проб.

Подготовка пациента

Пациенты, направленные на стресс-тест с физической нагрузкой с целью выявления преходящей ишемии, по решению лечащего врача должны отменить прием препаратов, которые могут повлиять на изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) в ответ на нагрузку: β -блокаторы отменяют за 48-72 ч, пролонгированные нитраты и антагонисты кальция – за 24 ч до исследования. Если же стресс-тест проводится с целью оценки эффективности лечения указанными препаратами – их прием не отменяют. У пациентов с сахарным диабетом необходимо скорректировать дозу инсулина и контролировать уровень глюкозы перед нагрузочной пробой, чтобы не допустить гипогликемии.

Протоколы физической нагрузки

Для введения РФП во время нагрузки должен быть обеспечен надежный внутривенный доступ, в некоторых случаях желательна предварительная установка катетера. Во время нагрузочной пробы проводится мониторинг ЭКГ и АД. Прекращение нагрузочной пробы производится при достижении как минимум субмаксимальной (85%) возрастной ЧСС (220–возраст, уд/мин) или определенных критериев положительной пробы, включающих известные ЭКГ-признаки ишемии, появление приступа стенокардии, желудочковой тахикардии, выраженного подъема или падения артериального давления и др. Важно достичь достоверных критериев остановки теста, так как сомнительные результаты нагрузочных проб, невозможность доведения до диагностических ишемических критериев (из-за усталости, повышения давления, аритмий) могут привести к недооценке тяжести преходящей ишемии по данным сцинтиграфии, снижая чувствительность метода. При достижении критериев прекращения нагрузочной пробы внутривенно вводят РФП, после чего больной продолжает выполнять нагрузку еще в течение 1-2 мин для достижения ишемического равновесного состояния.

В качестве фармакологических проб применяют вазодилататоры, вызывающие коронарную гиперемию (дипиридамо́л, аденозин), или адренергические препараты (добута́мин, арбута́мин). Выбор агента должен быть обоснован особенностями течения ИБС у конкретного больного, поскольку у каждого препарата имеется обширный набор своих показаний, побочных эффектов.

Так, дипиридамо́л наиболее эффективен у больных с артериальной гипертензией и наличием нескольких значимых стенозов, поскольку провоцирует синдром обкрадывания. По этой же причине он плохо пригоден для выявления начальной и скрытой ишемии. Кроме того, дипиридамо́л имеет множество побочных эффектов, часто требует применения антидота (зуфиллин+нитроглицерин), который необходимо вводить после введения РФП.

Аденозин выгодно отличается кратковременным эффектом действия, однако его нельзя использовать при хронической обструктивной болезни легких, выраженной артериальной гипертензии, гипотонии, сердечной недостаточности III-IV функционального класса, а также при атриовентрикулярной блокаде.

Добута́мин, особенно в сочетании с атропином, почти не влияет на гемодинамику и имеет наилучшую субъективную переносимость. Он показан для выявления скрытой ишемии, однако может вызывать преходящие нарушения ритма и иногда требует введения антагониста (например, эсмолола). Добута́мин противопоказан при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, окклюзии ствола левой коронарной артерии, сердечной недостаточности, тахикардиях, клапанных стенозах, гипертрофической кардиомиопатии и воспалительных заболеваниях миокарда.

7. ПРОТОКОЛЫ ВВЕДЕНИЯ РФП И СРОКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1 Введение РФП

Растворы РФП для инъекций готовят в соответствии с санитарными нормами и инструкциями к препаратам. Протоколы инъекций приведены в таблице 3.

Табл. 3. Протоколы инъекций и сроков исследования

РФП	²⁰¹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-МИБИ	^{99m} Tc-Тетрофосмин
Форма выпуска	Стерильные герметичные флаконы с бесцветным раствором РФП	Стерильные герметичные флаконы с составным нерадиоактивным лиофилизатом (комплексообразователь и вспомогательные химические вещества) Элюат из генератора ^{99m} Tc	
Приготовление	Готов к применению	Элюат ^{99m} Tc смешивается с лиофилизатом и готовится на водяной бане непосредственно перед исследованием, согласно инструкции производителя.	
Способ введения	в/в болюсом с промывкой физраствором. Рекомендуется предварительная установка катетера.		
Вводимая активность ²	Нагрузка-перераспределение: 74 МБк ¹	Однодневный протокол: Покой: 185-370 МБк ³ Нагрузка: 555-740 МБк	
	Реинъекция: 37 МБк	Двухдневный протокол: Покой: 370 МБк Нагрузка: 370 МБк	
Время между введением РФП и визуализацией	Нагрузка и реинъекция: 5-10 мин (завершить исследование до 30 мин). Перераспределение: 3-4 часа. Отсроченные: 24 часа	Покой: 60-90 мин Нагрузка: 45-60 мин	15-30 мин

¹ указанные значения в МБк приняты из удобства, т.к. они соответствуют целым значениям активности изотопа в милликюри (мКи) – единицах измерения в отечественных дозкалибраторах (1мКи=37МБк)

² указанные значения активности являются рекомендуемыми для взрослого пациента массой 70-80 кг. Допускается прямо пропорциональное изменение вводимой активности при массе пациента >100 кг и меньше <50 кг.

³ В зарубежных рекомендациях, как правило, указываются более высокие активности: ²⁰¹Tl – до 111МБк, ^{99m}Tc-МИБИ при двухдневном протоколе – до 900 МБк на одно исследование, при однодневном – 400-500 МБк при первом введении, 1200-1500 МБк при втором введении. Значения активности, указанные в таблице, характерны для отечественной практики и варьируют в различных радионуклидных лабораториях страны. Величина вводимой активности является компромиссом между приемлемой лучевой нагрузкой и статистикой счета, от которой напрямую зависит диагностическое качество скинтиграмм. Статистика счета может быть увеличена также увеличением времени исследования, однако при этом возрастает вероятность артефактов из-за движения пациента, а также снижается пропускная способность гамма-томографа. В тоже время увеличение вводимой активности (в рамках допустимой лучевой нагрузки) позволяет снизить риск недиагностических результатов (например, из-за особенностей метаболизма пациента, при тяжелых нарушениях перфузии, при подкожном введении части РФП). Однако окончательный выбор вводимых активностей (в приведенном диапазоне значений) должен оставаться решением штата конкретной лаборатории, исходя из ее материального обеспечения (активность поставляемого генератора технеция, тип гамма-томографа), контингента и потока пациентов.

7.2 Протоколы сроков исследования с ²⁰¹Tl-хлоридом

Основной протокол исследования с ²⁰¹Tl-хлоридом включает нагрузочную пробу с введением РФП, и последующую двукратную запись скинтиграфических изображений: через 5 минут (нагрузочные изображения), и через 3-4 часа (визу-

ализация перераспределения). В случае выявления крупных дефектов перфузии на скинтиграммах после нагрузки и перераспределения, а также при других состояниях, сопровождающихся замедленным перераспределением, рекомендуется выполнить повторную инъекцию ²⁰¹Tl-хлорида (реинъекцию) через 60 минут после второй записи скинтиграмм и снова выполнить запись скинтиграмм. С целью дифференциации ишемии, рубцового повреждения и гибернированного мио-

карда регистрируют также отсроченные скintiграммы (через 24 часа). Таким образом, в зависимости от клинических задач возможно выполнение различных протоколов скintiграфии миокарда с ^{201}Tl :

- покой и 4-часовое перераспределение,
- нагрузка и 4-часовое перераспределение,
- нагрузка и позднее (8- или 24-часовое) перераспределение,
- нагрузка, 4-часовое перераспределение и повторная инъекция ^{201}Tl ,
- нагрузка, реинъекция ^{201}Tl , 4- или 24-часовое перераспределение.

Наиболее информативными и чаще всего используемыми из них являются второй и четвертый варианты.

7.3 Протоколы сроков исследования с РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Основной протокол исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином проводится в два этапа — в покое и после нагрузочной пробы. Эти этапы предпочтительней выполнять в разные дни (двухдневный протокол). Выполнение двух инъекций в один день возможно, но несколько нежелательно, поскольку в этом случае, во избежание суммации изображений, вторая инъекция должна полностью перекрывать первую. Это требует некоторого снижения активности первой инъекции

и 2-3-кратного увеличения активности второй инъекции, что приводит к увеличению лучевой нагрузки. Так, при введении 370 МБк на первом этапе, и 740 МБк на втором, эффективная доза составит 9.2 мЗв.

Последовательность и сроки этапов исследования могут варьировать. Так, у пациентов с низким риском заболеваний сердца рекомендуется сначала выполнять визуализацию после нагрузочной пробы, поскольку при ее нормальных результатах исследование в покое можно не проводить. С другой стороны, у пациентов без сопутствующей документации, а также у пациентов сотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, следует начинать с исследования в покое, и по его результатам принимать решение о целесообразности второго этапа.

Важно соблюдать рекомендуемые сроки исследования после введения (см. табл. 3). Визуализация с МИБИ в покое раньше 40 минут после инъекции может привести к экранированию нижней стенки ЛЖ печенью. В то же время при задержке исследования может визуализироваться повышенная активность под диафрагмой, что в сочетании с уменьшением статистики счета от самого миокарда также ухудшает качество скintiграмм. По этой причине особенно нежелательна задержка нагрузочного исследования ввиду временного ускорения метаболизма у пациента, выполнившего нагрузочную пробу. В некоторых случаях после введения препарата целесообразно попросить пациента принять воду и/или жирную пищу, что способствует вымыванию РФП из печени и опорожнению желчного пузыря, а также опусканию диафрагмы.

8. ПРОТОКОЛЫ СБОРА ДАННЫХ

Оборудование для проведения перфузионной скintiграфии и ОЭКТ миокарда должно отвечать требованиям безопасности и проходить плановые калибровки и сервисное обслуживание в соответствии с инструкциями изготовителя. При укладке пациента необходимо убрать с проекции грудной клетки экранирующие предметы, особенно металлические, а также попросить его обеспечить себе удобное положение в связи с необходимостью оставаться неподвижным в течение всего времени исследования.

8.1 Планарный режим

Плоскостная скintiграфия миокарда в настоящее время практически вытеснена томографическими исследованиями. Тем не менее, планарный режим до сих пор целесообразен при исследовании с ^{201}Tl -хлоридом в силу его низкой статистики счета, затрудняющей получение качественных результатов при ОЭКТ.

Плоскостную скintiграфию миокарда проводят с учетом формы и анатомического положения сердца в грудной клетке в трех стандартных проекциях: передней, левой передней косой (для лучшей визуализации перегородки, обычно 45°) и левой боковой 90° , регистрируя в каждой из них не менее 500 тыс. импульсов.

8.2 Томографический режим

В томографическом режиме (ОЭКТ) детекторы эмиссионного томографа вращаются вокруг пациента согласно предварительно заданным параметрам. Эти параметры должны быть сохранены в стандартном протоколе исследования, однако они могут в известных пределах варьировать у разных пациентов, в зависимости от задач исследования, введенной активности, типа оборудования и многих других факторов. Выбор этих параметров является решением врача-радиолога, непосредственно проводящего исследование. В таблице приведены основные методики настройки гамма-томографа для перфузионной ОЭКТ миокарда, с указанием, какая из методик является стандартной, минимальной (возможной, но нежелательной), дополнительной (необязательной) и предпочтительной (необязательной, но желательной).

Табл.4. Основные параметры томографа для проведения перфузионной ОЭКТ миокарда.

Параметр	²⁰¹ Tl	^{99m} Tc	Методика
Кристалл	NaI (йодид натрия), CZT (теллурид цинка-кадмия)		Стандартная
Коллиматоры	LEGP	LEHR	Стандартная
Кол-во детекторов	1		Минимальная
	2		Стандартная
	3		Дополнительная
Угол вращения	180°, от 45° ППК до 45° ЛЗК (для 1- и 2-детекторных томографов)		Стандартная
	360° (для 3-детекторных камер)		Дополнительная
Тип вращения	пошаговый		Стандартная
	непрерывный		Дополнительная
Положение пациента	на спине, руки за головой (обе при обороте 360°, обе или левая при 180°)		Стандартная
	на животе, вертикальное, наклонное		Дополнительная
Орбита	круговая		Минимальная
	эллипсоидная		Стандартная
	с автоматическим оконтуриванием		Предпочтительная
Энергетический пик	72 кэВ и 167 кэВ	140 кэВ	Стандартная
Окно дискриминатора	20%	15-20%	Стандартная
Общее число проекций	32-64		Стандартная
Время записи 1 проекции	30 сек ¹		Стандартная
Статистика счета 1 проекции	>20 тыс.		Стандартная
	>70 тыс.		Стандартная
Матрица	64x64 пиксел		Стандартная
	128x128 пиксел		Дополнительная
Синхронизация с ЭКГ, окно вариабельности сердечного ритма	нет		Стандартная
	нет		Минимальная
	да		Предпочтительная
Число кадров (при синхронизации)	8		Стандартная
	16		Дополнительная
Время записи 1 проекции	30 интервалов R-R (одновременно с записью перфузионных проекций)		Стандартная
КТ-коррекция поглощения	нет		Стандартная
	да		Предпочтительная
Параметры КТ для коррекции поглощения	плоскопанельная или мультиспиральная в низкодозовом режиме (5 мА, 120 кВ)		Стандартная
	мультиспиральная		Дополнительная

¹ Время записи проекции необходимо указывать до запуска исследования, оценивая получаемые в реальном времени предварительные изображения области интереса. Скорость счета (в импульсах в секунду), указываемая на этих изображениях, позволит рассчитать время записи проекции, необходимое для достижения требуемой статистики счета. Так, если в окне предпросмотра отражается значение 2 тыс. имп/сек, то необходимо указать время записи проекции не менее 70/2=35 сек. Если визуально отмечается повышенное накопление РФП в печени и/или желчном пузыре, желателно увеличить время записи проекции еще на 5-10 сек. Во избежание возможности движения пациента, общее время исследования не должно превышать 20-25 минут.

9. РЕКОНСТРУКЦИЯ И ОБРАБОТКА ИЗОБРАЖЕНИЙ

9.1 Контроль качества изображений

Результатом перфузионной ОЭКТ миокарда с ЭКГ-синхронизацией, выполненной в покое и после нагрузочной пробы, является 4 набора данных, каждый из которых представляет собой последовательность (серию) проекций – суммационных изображений области грудной клетки. Эти изображения могут быть представлены в виде кино-петли, и их необходимо просмотреть незамедлительно после окончания исследования, обращая внимание на выполнение следующих условий:

- Полнота данных (отсутствие пустых, неполных, нечитаемых проекций)
- Визуализация всего миокарда ЛЖ во всех проекциях (отсутствие “обрезки”)
- Достаточная статистика счета в каждой проекции
- Отсутствие артефактов, вызванных техническими причинами
- Плавная анимация кино-петли по горизонтали (контроль соблюдения углов поворота детекторов) и по вертикали (отсутствие признаков движения пациента)
- Отсутствие иных участков интенсивного накопления РФП в непосредственной близости от миокарда ЛЖ
- В итоге, при реконструкции аксиальных срезов из исходных проекций, должен визуализироваться миокард ЛЖ, четко дифференцированный от своей полости и окружающих органов
- Для синхронизированных изображений: корректная кино-петля сократимости миокарда

В случае обнаружения дефектов серии проекций, не связанных с техническими сбоями оборудования, возможно повторное выполнение исследования после устранения причин этих дефектов. Так, при интенсивной визуализации печени и/или желудка, экранирующей нижнюю стенку ЛЖ, пациенту рекомендуется принять жирную пищу и 250-500 мл жидкости. При низкой статистике счета необходимо увеличить время записи одной проекции, при этом возможна фиксация пациента специальными ремнями во избежание его движения. При невозможности получения качественных изображений исследование необходимо перенести на другой день.

В случае записи КТ-данных для коррекции поглощения излучения, следует убедиться также и в приемлемом качестве этих изображений.

9.2 Реконструкция изображений

Реконструкция томосцинтиграфических изображений миокарда – важный этап исследования, в полной мере влияющий на их диагностическое качество, и особенно – на получаемые количественные параметры перфузии. Это связано с тем, что любой конечный набор исходных проекций является неполным для получения точных аксиальных срезов, а при ОЭКТ миокарда число этих проекций невелико (32-64, редко 128). По этой причине, а также вследствие низкого разрешения проекций (64x64) и их высокого уровня шума, при рекон-

струкции применяются сложные, ресурсоемкие алгоритмы фильтрации и сглаживания, имеющие множество настроек. К основным алгоритмам реконструкции относятся метод обратных проекций с фильтрацией (FBP) и итеративные методы.

FBP – универсальный и быстрый алгоритм, используемый по умолчанию для реконструкций диагностических изображений (например, в КТ и МРТ), однако он не учитывает многих специфических свойств ОЭКТ-изображений. В большинстве случаев, при достаточно высокой статистике счета, он позволяет получить приемлемое качество реконструкций, однако оно в целом намного ниже, чем при использовании итеративных фильтров. При низкой статистике счета не удается избежать артефактов в виде полос.

Итеративные фильтры MLEM и OSEM обрабатывают изображения в несколько проходов, с каждым разом подчеркивая “истинное” накопление препарата и убирая фоновое накопление. При большом числе проходов изображение становится более четким, однако повышается риск появления шума и артефактов. В целом, визуальное качество таких реконструкций заметно лучше, чем при использовании FBP. Кроме того, итеративные алгоритмы позволяют внедрить математические модели для расчета компенсации поглощения, рассеяния излучения, распада изотопа и движения пациента. Таким образом, итеративные фильтры реконструкции являются предпочтительными. Особенно это касается новых, улучшенных итеративных алгоритмов, например, Astonish от Philips.

Для улучшения качества реконструкций используются низкочастотные фильтры (Hanning, Butterworth и др.), позволяющие уменьшить шум и сгладить изображение.

Не существует единых стандартов настроек алгоритмов реконструкции и фильтров, однако рекомендуется учитывать следующие общие тезисы:

- заводские настройки по умолчанию в большинстве случаев обеспечивают оптимальное качество изображения. Изменение этих настроек могут выполнять только лица с достаточными знаниями алгоритмов обработки изображений. Неправильные настройки могут привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам.
- подбор параметров обработки осуществляется эмпирически, однако он должен основываться на клинической верификации. В процессе поиска оптимальных настроек полезна обработка нескольких десятков пациентов разными способами, с последующим сравнением результатов
- достигнув оптимальных настроек обработки, используйте их для всех последующих исследований. Одинаковая обработка множества исследований позволит снизить вариабельность получаемых количественных параметров при последующей статистической верификации метода.

9.3 Совмещение данных КТ и ОЭКТ

В случае записи КТ-данных, после реконструкции серий проекций выполняется проверка правильного совмещения анатомических (КТ) и перфузионных (ОЭКТ) изображений миокарда. Если по каким-то причинам это совмещение не произошло автоматически, необходимо сопоставить эти наборы вручную. Неправильное совмещение данных с большой

вероятностью приведет к неправильной корректировке поглощения излучения и появлению на томосцинтиграммах ложно-положительных дефектов перфузии.

9.4 Реориентация изображений

Реориентация томограмм с генерацией срезов, ортогональных длинным (горизонтальной и вертикальной) и короткой осям ЛЖ (т.н. косых срезов), может происходить в

10. АНАЛИЗ ДАННЫХ

Процесс интерпретации результатов томосцинтиграфии, по большому счету, начинается уже на этапе реконструкции серий проекций. Визуальный анализ качества реконструированных изображений и процесс реориентации подготавливают врача-радиолога к основной части диагностического процесса – анализу полученных косых срезов. Все современные пакеты для обработки томосцинтиграмм миокарда предлагают следующую последовательность работы с набором косых срезов:

1. Выбор базы нормы для выбранного пола пациента, типа исследования (покой или нагрузка), и используемых алгоритмов реконструкции.
2. Автоматическое обведение контуров ЛЖ, отдельно для каждого набора данных
3. Просмотр результатов в режиме серий срезов и полярных карт
4. Визуальное и количественное сопоставление перфузионных исследований в покое и после нагрузочной пробы, с коррекцией поглощения излучения (на основании данных КТ), и без нее
5. Анализ синхронизированных изображений
6. Сопоставление перфузионных и синхронизированных изображений
7. Сопоставление результатов скintiграфии с результатами нагрузочной пробы и клиническими данными

10.1 Обведение контуров ЛЖ

Необходимо удостовериться в правильном автоматическом обведении контуров ЛЖ на всех наборах косых срезов в покое и после нагрузки – перфузионных без коррекции поглощения, с коррекцией поглощения и синхронизированных. Как правило, ошибочное обведение контуров происходит в следующих случаях:

- Низкое качество скintiграмм (низкая статистика счета и соотношение сигнал-шум), и, как следствие, нечеткая граница между миокардом, полостью и внесердечным пространством.
- Прилегание к миокарду других органов с высоким накоплением РФП (чаще печени и желудка)
- Наличие грубых дефектов перфузии
- Нестандартная конфигурация миокарда: при очень малых или очень больших размерах ЛЖ, при гипертрофии ПЖ (например, вследствие легочной гипертензии)

При обнаружении указанных случаев, необходимо обвести

автоматическом режиме. Если результат автоматической реориентации вызывает сомнения, необходимо установить оси вручную, таким образом, чтобы они проходили через центр проекции митрального клапана и верхушку ЛЖ, разделяя миокард ЛЖ на две равные части. При реориентации двух наборов изображений – в покое и после нагрузочной пробы, важно одинаково установить оси у обоих наборов.

ЛЖ в ручном режиме, соблюдая следующие принципы:

- Границы обведения должны точно соответствовать ЛЖ. Не допускается попадание в эти границы печени, желудка, а также выход за границы базальных отделов миокарда (обведение фиброзного кольца выходного тракта ЛЖ). В случае выполнения гибридного ОЭКТ/КТ-исследования, КТ-данные рекомендуется использовать для определения истинных границ ЛЖ.

- Границы обведения должны быть как можно более одинаковыми для наборов данных в покое и после нагрузочной пробы.

- Если установить правильные границы ЛЖ не представляется возможным, то режим полярных карт, а также количественная оценка перфузии и сократимости могут быть недопустимыми. В этом случае диагностическими можно считать лишь изображения в режиме срезов. Если информации этих изображений недостаточно, необходимо перезаписать исследование, устранив причины плохого качества изображений

- В случае невозможности обведения ЛЖ из-за экранирования нижней стенки прилежащими поддиафрагмальными органами, возможным, но не рекомендованным решением может быть переобработка серий проекций с более тщательным отсечением изображения со стороны нижней стенки.

10.2 Анализ перфузионных изображений

Оценка перфузии по данным томосцинтиграфии является полуколичественной. Она основана на поиске пиксела с максимальной интенсивностью сигнала, которая принимается за 100%, после чего рассчитывается интенсивность остальных зон миокарда в % от этого максимума, а изображения картируются с помощью оттенков серого или различных градуированных цветовых шкал. Врач-радиолог должен иметь возможность просмотра изображений в привычной для себя цветовой шкале, исходя из своего опыта и предпочтений. В программах обработки томосцинтиграммы обычно представлены в виде томографических срезов и полярных карт.

В режиме томографических срезов данные отображаются в трех сечениях: по вертикальной длинной оси (Vertical Long Axis, VLA), по горизонтальной длинной оси (Horizontal Long Axis, HLA) и по короткой оси (Short Axis, SAX). При обзоре в этом режиме визуально отмечают следующее:

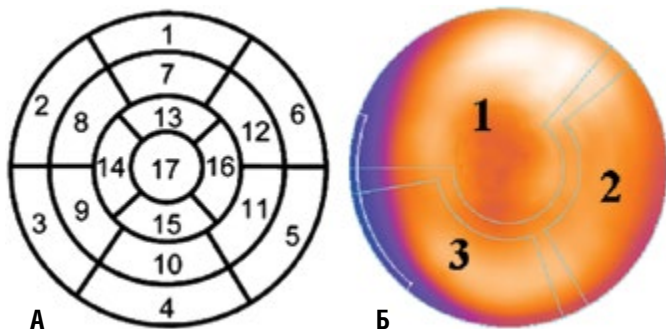
- Наличие дилатации ЛЖ, постоянной или возникающей (или усугубляющейся) после нагрузочной пробы (транзитор-

ная ишемическая дилатация)

- Визуализация ПЖ, что свидетельствует о его гипертрофии или, реже, глобальном снижении накопления РФП в ЛЖ.
- Наличие стабильных и/или преходящих дефектов перфузии
- Визуальные различия между скорректированными и нескорректированными наборами изображений

В режиме полярных карт оценивается равномерность распределения РФП в миокарде ЛЖ. В этом режиме лучше видны мелкие дефекты перфузии, и более точно указывается их локализация с помощью 17- или 20-сегментной шкалы (рис. 1).

Рис.1. Сегментация миокарда ЛЖ в режиме полярной карты.



А – стандартная 17-сегментная схема. Обозначение сегментов: 1-6 – базальные сегменты, 7-12 – средние сегменты (1 и 7 – передние, 2 и 8 – передне-перегородочные, 3 и 9 – ниже-перегородочные, 4 и 10 – нижние, 5 и 11 – ниже-боковые, 6 и 12 – передне-боковые), 13-17 – верхушечные сегменты (13 – передне-верхушечный, 14 – верхушечно-перегородочный, 15 – ниже-верхушечный, 16 – верхушечно-боковой, 17 – верхушечный). **Б** – наиболее распространенный вариант бассейнов коронарных артерий. 1 и 2 – левая коронарная артерия (ЛКА), в том числе: 1 – передне-нисходящая артерия (ПНА), 2 – огибающая артерия (ОА). 3 – правая коронарная артерия (ПКА).

Классическая интерпретация дефектов перфузии производится в рамках каждого сегмента по 5-балльной шкале:

- 0 баллов: норма (перфузия в сегменте $\geq 70\%$ от максимума)
- 1 балл: начальное нарушение перфузии (50-69%)
- 2 балла: умеренное нарушение перфузии (30-49%)
- 3 балла: выраженное нарушение перфузии (10-29%)
- 4 балла: отсутствие перфузии (<10%)

Более точная оценка нарушений перфузии основана на сравнении карты перфузии пациента с одной из набора баз норм, соответствующей полу пациента и типу исследования. Набор баз норм предоставляется производителем программ обработки. В рамках этого сравнения баллы дефектов могут выставляться несколько по иным принципам, чем указано выше. Так, для каждого сегмента может вычисляться коэффициент глубины повреждения (Severity), который представляет собой значение стандартного отклонения (sd) относительной перфузии сегмента по сравнению с нормальным значением, согласно выбранной базе нормы. Затем диапазоны глубины дефекта соотносятся с определенными баллами. Сумма таких уточненных баллов во всех сегментах перфузионной карты при исследовании в покое получила название SRS (Summed

Rest Score), а после нагрузки – SSS (Summed Stress Score). Кроме того, во всех современных программах на полярной карте можно отобразить участки достоверного дефекта кровоснабжения, в которых глубина нарушений перфузии превышает пороговое значение для данной базы норм. Площадь таких участков определяется как распространенность дефекта (Extent), вычисленную в процентах от площади ЛЖ.

Вычисление и визуализация разности между относительными значениями перфузии после нагрузочной пробы и в покое является основой диагностики преходящей ишемии миокарда. Таким образом, в режиме полярных карт особое внимание должно уделяться анализу разностной карты обратимых изменений перфузии. При визуализации в процентном режиме, в каждом сегменте разностной карты отображается разность относительной перфузии, в режиме Extent – участки достоверного ухудшения перфузии в ответ на нагрузочную пробу (зоны преходящей ишемии миокарда). Площадь этих обратимых изменений (Reversibility Extent, RE) измеряется в процентах от площади ЛЖ, а их тяжесть – в разностных коэффициентах глубины (Reversibility Severity), которые также градуируются баллами. Сумма этих баллов стресс-индуцированной преходящей ишемии получила название SDS (Summed Difference Score). Параметр SDS не всегда равен разности SSS и SRS, поскольку он учитывает зоны улучшения перфузии после нагрузки.

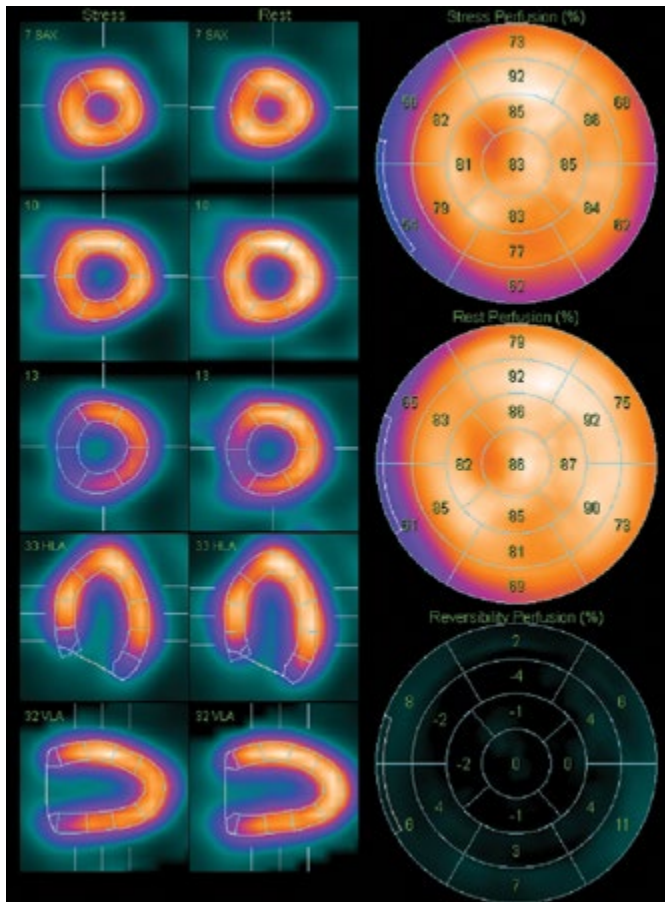
Все эти количественные параметры доказали свою диагностическую важность в оценке прогноза коронарных событий. В частности, показано, что SSS может быть прогностическим фактором риска коронарных событий (SSS от 0 до 3 – норма, 4-8 – низкий риск, 8-13 – умеренный риск, >13 – высокий риск). Кроме того, значение severity стабильного дефекта перфузии (измеряемое в стандартных отклонениях от нормы, sd) может помочь в приблизительной оценке глубины очагово-рубцового повреждения миокарда. Для этого можно ориентироваться на следующую градацию (однако, с большими оговорками и сопоставляя с клиническими данными):

- sd < 2 – норма
- 2-2.5 – серая зона, возможно наличие фиброзных изменений или субэндокардиального инфаркта
- 2.5-5 – мелкоочаговый, интрамуральный инфаркт
- 5-8 – крупноочаговый инфаркт
- >8 – трансмуральный инфаркт

Однако учитывая многообразие возможных клинических ситуаций, при интерпретации скинтиграмм рекомендуется полагаться в первую очередь на визуальный анализ, оставив количественные параметры в качестве вспомогательного инструмента диагностики и способа унификации перфузионных данных при статистической обработке. Более того, в случае ошибочного назначения балла программой обработки, расходящегося с визуальной оценкой врача-радиолога, в программах обработки имеется возможность установки балла вручную. Такой подход помогает избежать ложноположительных результатов.

Некоторые варианты результатов ОЭКТ миокарда по протоколу покой-нагрузка приведены на рис. 2 и 3.

Рис. 2. Представление результатов перфузионной ОЭКТ миокарда на примере пациента без нарушений перфузии миокарда (норма).



Левый столбец – исследование после нагрузочной пробы (stress), режим срезов, сверху вниз: короткая ось (SAX, верхушечные сегменты, средние сегменты, базальные сегменты), горизонтальная (HLA) и вертикальная (VLA) длинные оси. Средний столбец – т.ж. при исследовании в покое (rest). Правый столбец – полярные карты в процентном режиме (сверху вниз – нагрузочная, в покое, разностная). Количественные параметры: SRS=0, SSS=0, SDS=0, Rest Extent=0%, Stress Extent=0%, Reversibility Extent=0%. Заключение: признаков очагово-рубцового повреждения и преходящей ишемии миокарда не выявлено.

В случае выполнения совмещенного исследования ОЭКТ/КТ, необходимо анализировать оба набора данных – с коррекцией поглощения (attenuation correction, AC) и без нее (пАС), поскольку эти изображения, как правило, имеют существенные визуальные отличия. Наиболее распространенные из них:

1. Визуально нормальная перфузия нижней стенки на АС-изображениях при наличии визуального дефекта перфузии в этой зоне на пАС-изображениях (рис. 4А). Появление такого дефекта связано с поглощением излучения тканями пациента, которое возрастает для более глубоких органов. Если рассматривать анатомическое расположение ЛЖ в грудной клетке, то наиболее глубоко, как правило, располагаются его нижнезадние сегменты. При коррекции поглощения происходит восстановление интенсивности исходного сигнала, причем коэффициент усиления также возрастает для глубоких структур.

2. Наличие дефекта перфузии верхушечных сегмен-

тов на АС-изображениях при отсутствии такового на пАС-изображениях (рис. 4Б). Этот феномен имеет несколько объяснений, одно из них – прилегание костных структур (ребер) к верхушке ЛЖ, и, как следствие, занижение коэффициента усиления при коррекции поглощения от этих зон.

Общая рекомендация при сопоставлении обоих наборов данных: следует считать достоверными только те дефекты, которые в той или иной мере присутствуют на обоих наборах. В то же время, если дефект достоверно визуализируется лишь на одном из двух наборов – перфузию в этом участке следует считать нормальной. Экспертная интерпретация перфузионной ОЭКТ миокарда далеко выходит за рамки этой рекомендации, однако ее все же можно считать верной для ложноположительных дефектов по нижней стенке на нескорректированных изображениях и по верхушечным сегментам на скорректированных изображениях. Кроме того, важно понимать, что для расчета количественных параметров скорректированных и нескорректированных изображений используются различные базы нормы, поэтому эти количественные параметры, как правило, у этих двух наборов несопоставимы.

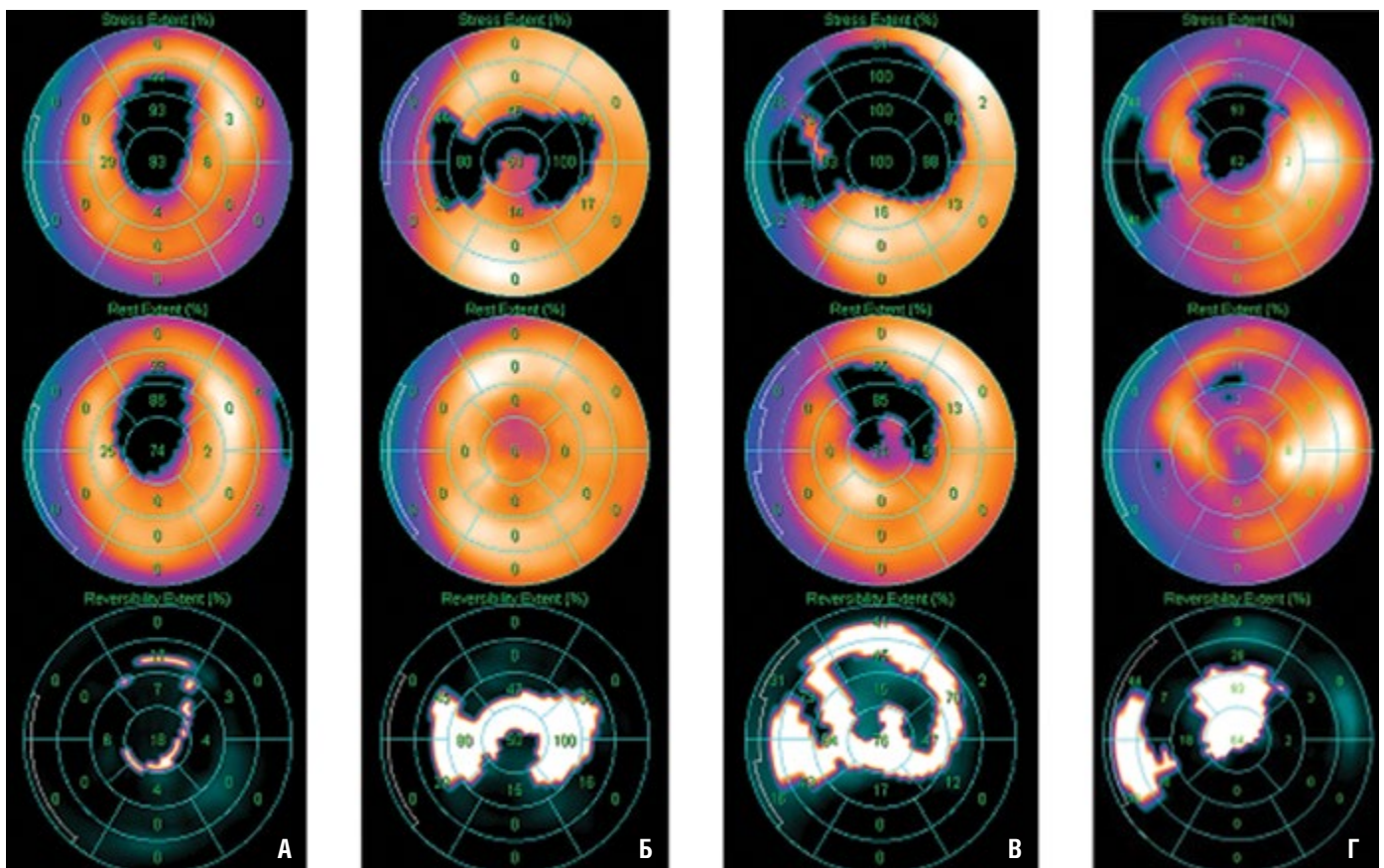
10.3 Анализ синхронизированных изображений

ОЭКТ миокарда с ЭКГ-синхронизацией проводится для:

- Оценки глобальной и локальной сократимости ЛЖ
- Количественного анализа систолической и диастолической функции ЛЖ
- Повышения диагностической точности перфузионного исследования

Основные параметры глобальной сократимости ЛЖ, такие как конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) и фракция выброса (ФВ), являются наиболее клинически значимыми, поэтому их необходимо указывать в описании результатов. В силу особенностей алгоритмов расчета этих величин при ОЭКТ, они несколько отличаются от получаемых при эхокардиографии. Так нормальные значения ФВ при ОЭКТ – $\geq 45\%$ у мужчин и $\geq 50\%$ у женщин (при эхоКГ – $\geq 60\%$), КДО – 50-100мл, при этом при ОЭКТ часто можно получить заниженные значения КДО (<45мл) и завышенные значения ФВ (>75%), которые, тем не менее, также должны трактоваться как норма. При синхронизированной ОЭКТ получают дополнительную информацию, которая может быть полезной при сопоставлении перфузии и сократимости ЛЖ, особенно у пациентов с ИБС, кардиомиопатиями и воспалительными заболеваниями миокарда. Амплитуда движения эндокарда и систолическое утолщение ЛЖ в систолу (в мм) может быть представлена в виде полярных карт. С помощью карты амплитуды для каждого сегмента сократимость определяют как нормальную (нормокинез), сниженную (гипокинез), практически отсутствующую (гипоаккинез), отсутствующую (акинез) и парадоксальную (дискинез). В последнем случае сегмент миокарда в систолу движется не в сторону полости ЛЖ, а в противоположную сторону. Это может происходить при аневризме ЛЖ, при нарушениях проведения или гипертрофии ПЖ. Недостаточное систолическое утолщение является неблагоприятным признаком при дилатации ЛЖ, а его усиление может быть косвенным признаком гипертрофии ЛЖ. Важно определение наличия транзиторной ишемической

Рис. 3. Некоторые распространенные результаты перфузионной ОЭКТ миокарда в кардиологической практике.



А. Визуализируется стабильный дефект перфузии передне-верхушечной локализации. $SRS=6$, $SSS=10$, $SDS=4$, $Rest\ Extent=16\%$, $Stress\ Extent=20\%$, $Reversibility\ Extent=4\%$. Максимальное sd очага в покое – 8, после нагрузки – 9. Заключение: трансмуральное очагово-рубцовое повреждение миокарда передне-верхушечной локализации. Признаки дальнейшей переходящей ишемии миокарда в зоне очага (углубление стабильного дефекта после нагрузочной пробы).

Б. При исследовании в покое достоверных дефектов перфузии не отмечается, после нагрузки – появление переходящего дефекта перфузии. $SRS=0$, $SSS=14$, $SDS=14$, $Rest\ Extent=0\%$, $Stress\ Extent=22\%$, $Reversibility\ Extent=26\%$. Заключение: признаков очагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено. Распространенная переходящая ишемия миокарда верхушечно-перегородочной и верхушечно-перегородочной локализации (вероятно, бассейн ПНА).

В. При исследовании в покое – достоверный дефект перфузии, после нагрузки – его углубление и расширение. $SRS=8$, $SSS=26$, $SDS=14$, $Rest\ Extent=14\%$, $Stress\ Extent=43\%$, $Reversibility\ Extent=34\%$. Максимальное sd очага в покое – 3.7. Заключение: интрамуральное очагово-рубцовое повреждение миокарда ЛЖ передне-верхушечной локализации. Распространенная перифокальная переходящая ишемия миокарда ЛЖ (вероятно, бассейн ПНА).

Г. Неравномерная перфузия миокарда в покое у пациента с длительным анамнезом ИБС, после нагрузочной пробы – появление достоверных зон переходящей ишемии верхушечной и перегородочной локализации. Интенсивное относительное включение РФП в боковую стенку (косвенный признак гипертрофии левого желудочка). $SRS=1$, $SSS=12$, $SDS=11$, $Rest\ Extent=1\%$, $Stress\ Extent=19\%$, $Reversibility\ Extent=19\%$. Максимальное sd очага в покое – 2.4. Заключение: признаки мелкоочагового фиброза миокарда. Преходящая ишемия миокарда, возможно двухсосудистое поражение коронарных артерий (ПНА и ПКА).

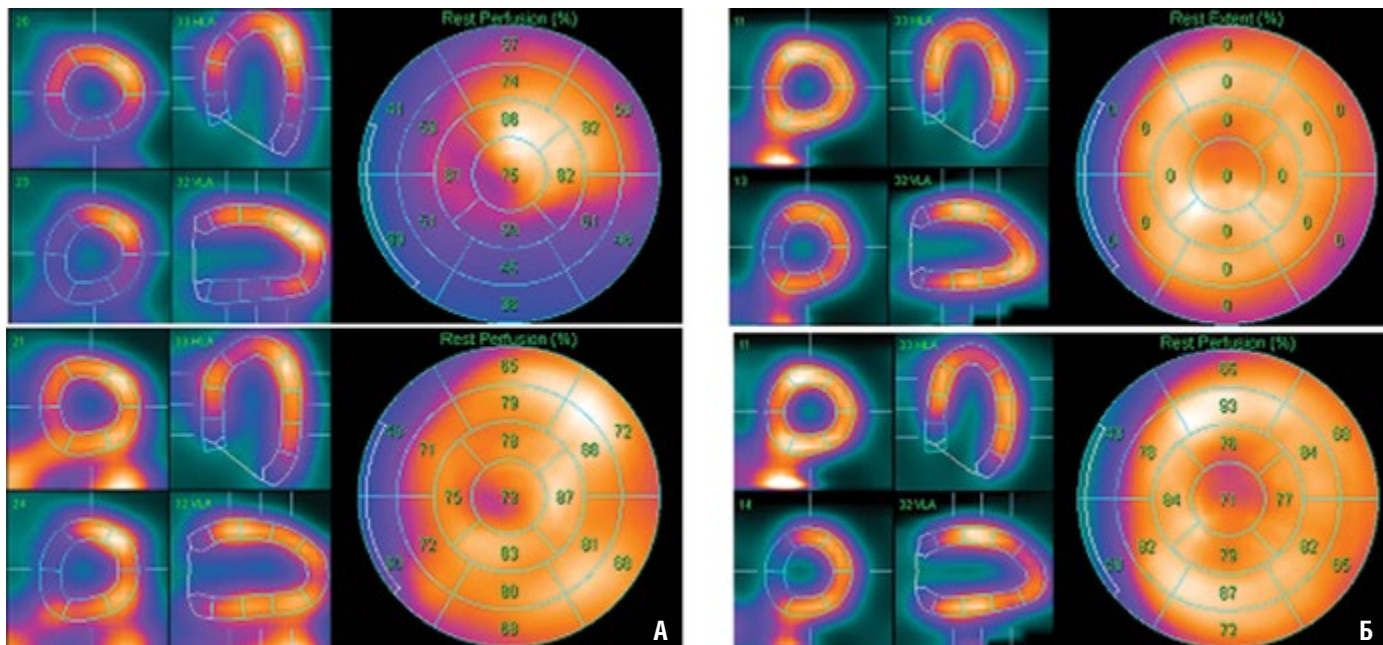
дилатации (увеличение полости ЛЖ после нагрузочной пробы по сравнению с исследованием в покое). Существенную информацию несут графики объемов и скоростей наполнения и изгнания крови из ЛЖ, а также параметры диастолической функции ЛЖ – время наполнения ЛЖ в диастолу, время достижения максимальной скорости наполнения (параметр, характеризующий эластичность миокарда).

Сопоставление данных перфузии и сократимости позволяет существенно увеличить диагностическую ценность ОЭКТ миокарда. Так, нормальная сократимость тех участков миокарда, где визуализируются дефекты перфузии, позволяет в некоторых случаях трактовать эти дефекты как ложноположительные (связанные, например, с поглощением излучения тканями пациента). В то же время, нормальная сократимость

может сохраняться и в участках фиброза или небольшого инфаркта миокарда. С другой стороны, сочетание нормальной перфузии и сниженной сократимости может быть признаком гибернации или оглушения миокарда.

При сопоставлении сократительной функции ЛЖ в покое и после нагрузочной пробы следует помнить следующее. В силу отсутствия перераспределения ^{99m}Tc -МИБИ, визуализируемое состояние перфузии миокарда фактически зафиксировались в момент введения РФП на пике нагрузки, тогда как оценка сократительной функции происходит непосредственно во время записи томосцинтиграмм. Поскольку запись исследования происходит через 30-60 минут после окончания нагрузки, сократительная функция ЛЖ на этом этапе фактически повторяет исследование в покое. Однако в некоторых

Рис. 4. Основные варианты ложноположительных дефектов перфузии при сопоставлении изображений с коррекцией поглощения (АС, нижний ряд) и без нее (пАС, верхний ряд).



ситуациях можно наблюдать изменение ФВ и объемов полости даже через час после нагрузочной пробы. Снижение ФВ и увеличение КДО (как признак транзиторной ишемической дилатации) у пациента с ИБС после нагрузочной пробы, по срав-

нению с исследованием в покое, является неблагоприятным признаком, свидетельствующем о неспособности миокарда адекватно восстанавливаться после нагрузки.

11. СОСТАВЛЕНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Типовое заключение по перфузионной ОЭКТ миокарда содержит следующие разделы:

Заголовок: название лечебного учреждения, лаборатория/отдел радионуклидной диагностики.

Данные пациента: ФИО, возраст, пол, дата обследования.

Название метода исследования: Перфузионная ОЭКТ миокарда, в покое и/или с нагрузочной пробой (физической, фармакологической), синхронизированная с ЭКГ, с коррекцией поглощения.

Радиофармпрепарат, введенная активность (в МБк) в покое и после нагрузочной пробы.

Эффективная доза облучения пациента (в мЗв).

Дата (даты) исследования.

Описательная часть должна выглядеть в следующем виде: «На томосцинтиграммах в покое и после нагрузочной пробы визуализируется миокард левого (и правого) желудочка сердца. Визуально полость левого желудочка не увеличена (умеренно, резко увеличена). На серии томографических срезов в покое распределение РФП равномерное (неравномерное, несколько неравномерное, без грубых дефектов аккумуляции). Визуализируется (выраженное, умеренное) снижение включения РФП (указывается локализация дефектов с использованием номенклатуры, указанной на рис. 1А).

(Примечание: по данным одного только исследования в покое некорректно говорить о наличии очагово-рубцового повреждения миокарда даже при наличии достоверного дефекта перфузии.)

При сопоставлении данных в покое и после нагрузочной пробы регистрируются (не регистрируются) признаки очагово-рубцового повреждения миокарда (указывается локализация дефектов и их тяжесть, площадь повреждения в %). При данном уровне выполненной нагрузки и достигнутой при этом ЧСС (перечисляются параметры пробы: положительная/отрицательная/сомнительная/не доведенная до диагностических критериев. Это необходимо, поскольку при сомнительной или недиагностической пробе тяжесть преходящей ишемии, скорее всего, будет недооцененной, что обязательно нужно подчеркнуть в заключении) отмечается улучшение перфузии (указывается локализация), ухудшение перфузии (указывается локализация), последнее является признаком преходящей ишемии миокарда (начального нарушения кровоснабжения, не достигающего количественных критериев достоверной преходящей ишемии миокарда) указанной локализации. В случае, если участок преходящей ишемии по локализации точно соответствует бассейну какой-либо коронарной артерии (см. рис. 1Б), можно высказать предположение о поражении данной артерии. При наличии изменения (ухудшения, а особенно улучшения) перфузии в зоне уже имеющегося повреждения, можно предположить наличие жизнеспособного миокарда в этой зоне.

По данным синхронизированной ОЭКТ миокарда ФВ ЛЖ в покое составляет ... % ($N > 50\%$), КДО – ... мл, КСО – ... мл, УО – ...мл. Нарушений глобальной/локальной сократимости не отмечается (визуализируется гипокинез, акинез, дискинез, указывается локализация). При исследовании после нагрузочной пробы динамики сократительной функции не наблю-

дается (отмечается улучшение, ухудшение сократительной функции, указывается ФВ, КДО, КСО, УО). Указываются несоответствия между перфузией и сократимостью (признаки гипертонии, оглушения миокарда, или же признаки сохранной сократимости на фоне фиброзно-рубцового повреждения)

В заключение выносятся главный результат исследования: наличие/отсутствие очагово-рубцовых повреждений, переходящей ишемии, нарушений сократимости, признаков жизнеспособности миокарда ЛЖ.”

После текстовой части заключения располагают изображения с сопутствующими количественными параметрами:

- Перфузионные изображения в покое, после нагрузочной пробы, и разностные карты. В случае выполнения коррекции поглощения, как правило, в заключение выносятся либо АС, либо пАС-изображения, наиболее наглядно отражающие

текст заключения. Из вариантов представления полярных карт (процентные карты, карты глубины и распространенности) также выбирают наиболее наглядные. Обязательно представляются полярные карты и несколько томографических срезов (например, как представлено на рис. 2). Полная карта срезов – по необходимости.

- Карты сократимости ЛЖ. Если динамики сократимости при двух исследованиях не было – в заключение выносятся карты сократимости после нагрузочной пробы. Если динамика была – публикуют оба набора.

При печати заключения на бумагу, для изображений необходимо выбирать цветовую шкалу, позволяющую кардиологу или другому врачу-радиологу интерпретировать распечатанные изображения.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКТЕВОЙ АРТЕРИИ В КАЧЕСТВЕ ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Атанесян Р.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Балахонова Т.В.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE ULNAR ARTERY AS ACCESS SITE TO PERFORM CORONARY INTERVENTION

Atanesyan R.V., Matchin Yu.G., Shamrina N.S., Balakhonova T.V.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности проведения диагностических и лечебных эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях через локтевой и лучевой доступы.

Материалы и методы: в исследование включили 700 пациентов, которым с июня 2009 г. по декабрь 2012 г. проводились интервенционные вмешательства доступом через локтевую артерию, в группу сравнения вошли 2938 пациентов с лучевым доступом. Распределение основных факторов риска ИБС и антропометрических показателей по группам достоверно не отличалось.

Результаты: успешное завершение процедуры через планируемый доступ имело место у 675 (96,4%) пациентов в группе локтевого доступа и у 2841 (96,7%) пациентов в группе лучевого доступа. Пункция локтевой артерии была безуспешной у 25 (3,6%) пациентов: в 11 (1,6%) случаях вследствие развития выраженного спазма локтевой артерии, в 5 (0,7%) случаях – из-за невозможности проведения проводника через выраженный изгиб, в 9 (1,3%) случаях не удалось пунктировать артерию. Во всех случаях процедуры были завершены альтернативными доступами. Окклюзия локтевой и лучевой артерии выявлены у 2 (0,29%) и 14 (0,48%) пациентов, соответственно ($p=0,7$). Спазм локтевой артерии возникал значительно реже, чем спазм лучевой артерии: 3% против 12,7%, соответственно ($p<0,0001$). Время пункции, флюороскопии и общее время исследования между группами достоверно не отличались.

Заключение: использование локтевого артериального доступа для проведения диагностической коронароангиографии и эндоваскулярного лечения коронарных артерий является безопасным и эффективным. Количество осложнений не превышает данный показатель при проведении интервенционных процедур через лучевой доступ.

Ключевые слова: локтевой доступ, лучевой доступ, локтевая артерия.

SUMMARY

Aim: the purpose of this study was to evaluate the safety and effectiveness of diagnostic and therapeutic endovascular interventions on the coronary arteries through the ulnar and radial access.

Material and methods: since June 2009 till December 2012 in research have included 700 patients which were spent coronary angiography (CA) and angioplasty (PTCA), in control group included 2938 patients whom for operative access the radial artery was used. Clinical characteristics of patients in groups significantly didn't differ.

Results: successful arterial cannulation was obtained in 675 (96,4%) patients in the ulnar artery group and 2841 (96,7%) of patients in the radial artery group. The reason of an unsuccessful puncture of an ulnar artery in 11 (1,6%) cases was the spasm, in 5 (0,7%) cases - the expressed bend, in 9 (1,3%) cases – puncture failure. Procedures at all these patients are finished through alternative accesses. After procedures it was found 2 (0,29%) occlusion of an ulnar artery and 14 (0,48%) occlusion a radial artery ($p=0,7$), other complications weren't observed. The artery spasm in ulnar artery group was marked significantly less often - in 3% cases versus 12,7% at radial artery group ($p<0,0001$). Puncture time, fluoroscopy time and procedural time was no significant difference in the two groups.

The conclusion: using ulnar arterial access for diagnostic and endovascular treatment of coronary artery is safe and effective.

Keywords: ulnar artery access cite, transulnar approach, transradial approach.

Сведения об авторах

Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, matchin@hotmail.ru, 8-495-414-68-53
Шамрина Наталья Сергеевна	лаборант-исследователь лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, n.s.shamrina@rambler.ru, 8-926-491-21-18
Балахонова Татьяна Валентиновна	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, tvbdoc@gmail.com, 8-495-414-64-18
Ответственный за связь с редакцией: Атанесян Руслан Вагифович	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, atarus@bk.ru, 8(495) 414-69-83, 8-926-705-65-90, г. Павловский Посад, ул. Московская, д. 95

Традиционно диагностическая коронароангиография (КАГ) и эндоваскулярное лечение коронарных артерий проводятся через бедренный артериальный доступ. Однако, эта методика имеет ряд недостатков: после процедуры в течение 18-24 ч необходимо соблюдать строгий постельный режим, у 4-9% больных после процедуры возникают осложнения со стороны места пункции в виде кровотечений, гематом, ложных аневризм, артериовенозных фистул, ретроперитонеальных гематом и др., что требует дополнительного лечения, приводит к задержке выписки пациента из стационара и удорожанию процедуры [1,2].

В 1989 г. Lucien Campeau впервые использовал лучевой артериальный доступ (ЛуАД) для выполнения диагностической КАГ, использовав 5F катетер [3], а в 1992 г. Ferdinand Kiemeneij положил начало выполнению эндоваскулярных вмешательств через ЛуАД, использовав 6F направляющий катетер [4]. Метод получил широкое распространение в клинической практике, так как обладает рядом преимуществ перед традиционным бедренным доступом: возможность проведения эффективного гемостаза даже на фоне приема антикоагулянтов и ингибиторов рецепторов гликопротеида IIb/IIIa тромбоцитов ввиду поверхностного расположения лучевой артерии [5]. Результатом этого является очень низкая частота геморрагических осложнений (<1/1000), отсутствие необходимости в строгом постельном режиме после процедуры [6].

Несмотря на преимущества ЛуАД у некоторых пациентов процедуру не удается провести через лучевую артерию (ЛуА) ввиду ряда причин: отрицательный тест Аллена, сложная анатомия ЛуА, выраженный спазм, сложности пункции. В связи с этим актуальной является разработка нового артериального доступа для проведения диагностических и лечебных эндоваскулярных вмешательств, который явился бы хорошей альтернативой лучевому доступу. В последнее время в литературе имеются единичные сообщения по использованию локтевого артериального доступа (ЛоАД) при интервенционных вмешательствах на различных артериальных бассейнах [7-10].

Целью настоящего следования явилась оценка безопасности и эффективности использования локтевого артериального доступа для проведения диагностических и лечебных эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях через ЛоАД.

Материалы и методы

В исследование включили 700 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым с июля 2009 по декабрь 2012 г. на базе лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НДО РКНПК были выполнены КАГ и стентирование коронарных артерий через ЛоАД, что составило 17,8% от общего количества больных подвергнутых интервенционным вмешательствам за указанный период. В группу сравнения вошли 2938 (74,6%) пациентов, которым вмешательства проводилась через ЛуАД. В исследование не были включены 302 (7,7%) пациента, которым в 2009–2012гг. процедуры выполнялись через бедренный доступ. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. В группу ЛоАД вошли 557 (79,6%) мужчин, в группу контроля – 2253 (76,7%). Средний возраст больных составил 58,1±9,3 лет в группе ЛоАД и 58,7±9,9 лет в группе ЛуАД. Распределение основных факторов риска ИБС по группам достоверно не отличалось. КАГ и эндоваскулярное лечение коронарных артерий проводились по общепринятым показаниям [11]. Выбор артерии доступа проводилось врачом-оператором по данным предварительного обследования артерий предплечья, включающего оценку пульсации, результаты прямого и обратного теста Аллена, данные дуплексного сканирования (ДС) артерий верхней конечности.

При проведении ДС артерий верхних конечностей определялись диаметр лучевой и локтевой артерий, уровень бифуркации плечевой артерии, наличие выраженных изгибов, стенозов и аномалий развития артерий верхней конечности и подключичного сегмента, характер кровотока по артериям верхней конечности.

Для доступа, как правило, выбиралась артерия с лучшей пульсацией и большим диаметром, не имеющая выраженных стенозов и изгибов по данным ДС. Для выполнения вмешательства инструментарием 5F использовалась артерия диаметром не менее 1,5мм, для инструментария 6F – не менее 1,8мм. Обязательным условием являлось наличие нормального прямого теста Аллена при доступе через ЛуА и нормального обратного теста Аллена при использовании ЛоА.

Техника пункции

Техника пункции ЛоА во многом схожа с техникой пункции ЛуА, различия заключаются в следующем: при пункции ЛоА

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, n=3638

Показатель	Локтевой доступ, n=700	Лучевой доступ, n=2938	p
Возраст (лет)	58,1±9,3	58,7±9,9	0,1
Мужчины (%)	557 (79,6)	2253 (76,7)	0,1
Факторы риска ИБС (%)			
Сахарный диабет	101 (14,4)	367 (12,5)	0,2
Артериальная гипертензия	489 (69,9)	2124 (72,3)	0,2
Гиперлипидемия	312 (44,6)	1213 (41,3)	0,1
Курение	180 (25,7)	826 (28,1)	0,2
Перенесенный ИМ в предшествующие 2 мес.(%)	87 (12,4)	376 (12,8)	0,8
Постинфарктный кардиосклероз (%)	248 (35,4)	999 (34)	0,5
Нестабильная стенокардия (%)	11 (1,6)	44 (1,5)	0,9
Стенокардия напряжения (%)			
I-II ФК	522 (74,6)	2212 (75,3)	0,7
III-IV ФК	86 (12,3)	379 (12,9)	0,7
Безболевая ишемия миокарда (%)	81 (11,6)	303 (10,3)	0,3
ЧКВ в анамнезе (%)	109 (15,6)	499 (17)	0,4
АКШ в анамнезе (%)	22 (3,1)	118 (4)	0,3

Обозначения: ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

кисть желательнее фиксировать в положении разгибания (70°) и отведения (15-30°), зона пункции артерии на 1-2 сантиметра проксимальнее гороховидной кости запястья, игла при пункции должна быть направлена от медиального края запястья к латеральному, во избежание травматизации локтевого нерва, который располагается в одном сосудисто-нервном пучке с локтевой артерией, медиальнее последней (рис.1).

Как и при пункции лучевой артерии после установки интродьюсера для профилактики ангиоспазма интраартериально вводилось 250 мкг нитроглицерина или комбинация 125 мкг нитроглицерина и 2,5 мг верапамила. Гепарин вводился в интродьюсер из расчета 70 МЕ/кг массы тела пациента при КАГ и 100 МЕ/кг – при ЧКВ. Во время процедуры, учитывая показатели АСТ, осуществлялось дополнительное внутривенное введение гепарина. По окончании процедуры интродьюсер удалялся сразу, накладывалась асептическая давящая повязка.

Ведение пациентов после процедуры

В течение 2 часов после окончания процедуры осуществлялось наблюдение за состоянием повязки врачом или медсестрой с осмотром места пункции каждые 10-15 мин. Через 2-3 часа после диагностического исследования пациенты выписывались домой, после ЧКВ переводились в клинические отделения. Утром на следующий день всем пациентам проводился осмотр места пункции с пальпацией артерии доступа и ДС-контролем при подозрении на наличие осложнений.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA (v. 6.0.). При сравнении групп по количественному признаку использовались t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 и точный

критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean \pm SD). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты:

КАГ проводилась 546 (78%) пациентам в группе ЛоАД и 2192 (76,7%) в группе ЛуАД, стентирование - 249 (35,6%) и 1096 (37,3%) пациентам, соответственно. В Группе ЛоАД процедура была амбулаторной в 392 (56%) и стационарной в 308 (44%) случаях, в группе ЛуАД в 1733 (59%) и 1205 (41%) случаях, соответственно. У 425 (60,7%) пациентов в группе ЛоАД процедуры выполнялись через интродьюсер 5F, у 275 (39,3%) через 6F, в группе ЛуАД у 1819 (61,9%) и 1119 (38,1%), соответственно (достоверных различий не было).

Успешное завершение процедуры через планируемый доступ имело место у 675 (96,4%) в группе ЛоАД и у 2841 (96,7%) больных в группе ЛуАД. В группе ЛоАД у 647 (92,4%) пациентам процедуры были проведены с использованием правостороннего доступа, 53 (7,6%) пациентам – выполнялись через левую локтевую артерию, в группе ЛуАД 2630 (89,5%) и 308 (10,5%) пациентам, соответственно. Типы использованных диагностических катетеров представлены в таблице 2.

Пункция локтевой артерии была безуспешной у 25 (3,6%) пациентов: в 11 (1,6%) случаях вследствие развития выраженного спазма ЛоА, в 5 (0,7%) случаях – из-за невозможности проведения проводника через выраженный изгиб, в 9 (1,3%) случаях не удалось пунктировать артерию. Во всех случаях процедуры были завершены альтернативными доступами: левым лучевым у 14 (2%) пациентов, левым локтевым у 8 (1,1%) пациентов и правым бедренным у 3 (0,4%) пациентов. В группе ЛуАД пункция оказалась безуспешной у 98 (3,3%) пациентов: в 53 (1,8%) случаях из-за спазма ЛуА, в 9 (0,3%) случаях вследствие выраженного изгиба, в 36 (1,2%) случаях из-за

Рис. 1. Техника пункции локтевой артерии



а–пункция локтевой артерии, б–появление крови в «камере обратного тока», в–проведение минипроводника, г–окончательный вид с интродьюсером

невозможности пунктировать артерию. Процедуры были завершены у 48 (1,6%) пациентов через левый лучевой доступ, у 35 (1,2%) пациента через левый локтевой и у 15 (0,5%) пациента через правый бедренный доступы. Успех процедуры в зависимости от диаметра интродьюсера и типа процедуры не отличался.

Время пункции в группе ЛоАД составило $2,2 \pm 1,1$ мин. против $2,3 \pm 1,3$ мин. в группе ЛуАД, время флюороскопии – $5,5 \pm 4,2$ мин. против $5,8 \pm 4,6$ мин. и общее время исследования – $26,5 \pm 15,4$ мин. против $26,9 \pm 16,8$ мин. соответственно. Разница показателей была недостоверной во всех случаях (табл. 3).

Прямая проба Аллена была нормальной (положительной) у 3227 (88,7%) пациентов, нормальная (положительная) обратная проба Аллена была выявлена у 3602 (99%), ($p < 0,0001$).

По данным дуплексного сканирования артерий верхней конечности, которое проводилось у 3347 (92%) пациентов, диаметр ЛоА составил $2,44 \pm 0,5$ мм, ЛуА – $2,46 \pm 0,6$ мм ($p = 0,1$), лучевая артерия была больше локтевой в 1171 (35%) случаях, у 837 (25%) пациентов локтевая артерия была больше и в 1339 (40%) случаях ЛуА и ЛоА были примерно равны по диаметру.

Осложнения и побочные нежелательные эффекты.

Количество осложнений в нашем исследовании было небольшим в обеих группах: у 1 (0,1%) пациента в группе ЛоАД и 4 (0,1%) пациентов в группе ЛуАД, $p = 0,2$ (табл. №4). У 1

(0,1%) пациента после пункции локтевой артерии и у 3 (0,1%) пациентов после пункции лучевой артерии развилась пульсирующая гематома, устраненная мануальной компрессией под контролем ДС ($p = 0,7$). У 1 (0,03%) пациента из группы ЛуАД после вмешательства развилась артериовенозная фистула, устраненная хирургическим путем; в группе ЛоАД подобного осложнения не было ($p = 0,4$).

Тромботическая окклюзия ЛоА выявлена в нашем исследовании у 2 (0,29%) пациентов. В 1 случае окклюзия ЛоА выявлена на третьи сутки после КАГ (использован шлюз 5F) при контрольном ДС, выполненном по поводу жалоб на боль в области предплечья, онемение 4-5 пальцев и слабость кисти до уровня бифуркации плечевой артерии. Пациентке проводилась симптоматическая терапия. На контрольной ДС через 1,5 месяца определялись признаки частичной реканализации тромба, при ДС через 3 месяца выявлено полное восстановление кровотока. Во втором случае, окклюзия ЛоА протекала бессимптомно и была выявлена при контрольном ДС через 3 месяца. Окклюзия ЛуА выявлена у 14 (0,48%) пациентов ($p = 0,7$). В 6 случаях во время процедуры были использованы шлюзы 5F и в 8 случаях – 6F. Во всех случаях окклюзии были документированы посредством ДС. У 10 пациентов из 14 с окклюзией ЛуА клинические проявления отсутствовали, а в 4 случаях имели место боль, парестезия на протяжении всей верхней конечности и слабость руки. Проводилась симптоматическая терапия. Через 6-10 недель у всех пациентов клинические проявления отсутствовали. При контрольном ДС

Таблица 2. Типы использованных катетеров для выполнения диагностической коронарографии через локтевой и лучевой артериальные доступы, n=2738

	Правосторонний доступ		Левосторонний доступ	
	Катетер	Процент	Катетер	Процент
Для катетеризации левой коронарной артерии	Judkins Left 3.5	87%	Judkins Left 4	72%
	Judkins Left 4	6,8%	Judkins Left 3,5	26%
	Tiger II	4,8%	Другие	2%
	Другие	1,4%		
Для катетеризации правой коронарной артерии	Judkins Right 5	84%	Judkins Right 4	79%
	Amplatz Right-MOD	8,2%	Amplatz Right-MOD	11,4%
	Tiger II	5,1%	Judkins Right 5	9,6%
	Judkins Right 4	2,7%		

Таблица 3. Результаты проведения КАГ и ЧКВ через ЛоАД и ЛуАД

Показатель	Локтевой доступ n=700	Лучевой доступ n=2938	p
Количество КАГ, n (%)	546 (78)	2192 (76,7)	0,5
Количество ЧКВ, n (%)	249 (35,6)	1096 (37,3)	0,4
Амбулаторные процедуры, n (%)	392 (56)	1733 (59)	0,2
Успех выполнения доступа, n (%)	675 (96,4)	2841 (96,7)	0,8
Переход к альтернативному доступу, n(%)	25 (3,6)	98 (3,3)	0,8
Время пункции (мин)	2,2±1,2	2,3±1,5	0,1
Время процедуры (мин)	26,5±15,4	26,9±16,8	0,6
> КАГ	12,2±2,6	12,3±2,8	0,4
> ЧКВ	29,9±18,3	30,5±16,2	0,4
Время рентгеновского облучения (мин)	5,5±4,2	5,8±4,6	0,1
> КАГ	1,6±3,6	1,7±4,6	0,6
> ЧКВ	6,0±4,5	6,5±5,2	0,2
Диаметр интродьюсера, n (%)			
> 5F	425 (60,7)	1819 (61,9)	0,6
> 6F	275 (39,3)	1119 (38,1)	0,6

Обозначения: КАГ – коронароангиография, ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Осложнения и нежелательные побочные эффекты при проведении интервенционных вмешательств через локтевой и лучевой артериальные доступы

Осложнения и нежелательные эффекты	Локтевой доступ n=700		Лучевой доступ n=2938		p
	n	%	n	%	
Осложнения	1	0,1	4	0,1	0,5
Пульсирующая гематома	1	0,1	3	0,1	0,7
Артериовенозная фистула	0		1	0,03	0,4
Инфицирование места пункции	0		0		
Отсутствие осложнений	699	99,9	2934	99,9	0,5
Нежелательные побочные эффекты	93	13,3	620	21,1	<0,0001
Спазм артерии доступа	21	3	373	12,7	<0,0001
Ваготоническая реакция	10	1,4	59	2	0,4
Онемение 3-5-го пальцев руки	37	5,3	-		p=0,5
Онемение 1-2-го пальцев руки	-		135	4,6	
Гематомы более 5 см	2	0,3	6	0,2	0,9
Боль в предплечье	6	0,9	44	1,5	0,3
Гипертонус мышц предплечья	7	1	3	0,1	0,0002

через 3 месяца у 8 (57%) из 14 пациентов с окклюзией ЛуА отмечалось полное восстановление кровотока, у 6 (43%) пациентов сохранялась окклюзия ЛуА с адекватным кровотоком дистальнее места окклюзии.

Спазм ЛоА возникал значительно реже, чем спазм ЛуА: у 21 (3%) пациента против 373 (12,7%), соответственно ($p < 0,0001$). У 7 (1%) пациентов из группы ЛоАД и 3 (0,1%) пациентов из группы ЛуАД через 20-30 минут после окончания процедуры отмечалось стойкое болезненное напряжение мышц предплечья ($p = 0,002$). В 9 случаях мышечный гипертенус купировался в течение 2-4 ч на фоне локального воздействия тепла и введения спазмолитиков; у 1 (0,14%) пациента из группы ЛоАД потребовалось выполнение блокады локтевого нерва. Достоверной зависимости осложнений и побочных действий от диаметра интродьюсера и типа процедуры выявлено не было.

Обсуждение

В нашем исследовании при проведении процедуры через локтевой артериальный доступ был достигнут высокий успех (96,4%), который существенно не отличался от успешности использования лучевого доступа. Это можно объяснить специализацией нашей лаборатории в использовании лучевого доступа и опытом операторов – более 95% всех диагностических и эндоваскулярных вмешательств производятся через артерии предплечья. По данным литературы успех процедуры при использовании ЛоАД был несколько меньше, чем в нашем исследовании и достигался примерно в 90%. При этом с увеличением количества включенных в исследования пациентов успешность пункции, как правило, возрастает. Так при проведении вмешательств через ЛоАД Vassilev et al. успешно завершили исследования у 59 из 92 (64%), Mangin et al у 104 из 122 (85,2%) пациентов [12,13].

Следует отметить, что на этапе обучения чаще приходится сталкиваться с техническими сложностями и безуспешностью пункции. Это, однако, преодолевается с увеличением количества выполненных вмешательств и накоплением опыта. Artecag et. al. не смогли выполнить доступ через локтевую артерию в 10% случаев у первых 100 больных, а у последующих 72 пациентов безуспешность доступа составила 5,5% [14]. В нашем исследовании при сравнении результатов опытного (630 вмешательств через ЛоАД) оператора и врачей, выполнивших менее 100 процедур через ЛоАД выявлен достоверный прирост успеха процедуры: 98,1% (618 из 630) (из последних 400 ЛоАД – 398 (99,5%) выполнено успешно) против 87%, у обучающегося оператора (суммарные показатели 5 врачей), $p < 0,0001$.

При анализе количества осложнений и нежелательных эффектов, возникших при использовании ЛоАД опытным оператором и операторами выполнившими менее 100 процедур через ЛоАД выявлено, что с накоплением опыта нежелательные побочные эффекты со стороны артериального доступа развивались достоверно реже: в 8,6% против 55,7%, соответственно, $p < 0,0001$. (табл. 5).

По данным различных авторов частота окклюзий артерий предплечья после интервенционных вмешательств составляет 3-9%. Отмечено, что окклюзия, как правило, протекала бессимптомно [5,15]. Важную роль в выявлении окклюзии артерий предплечья занимает ДС, так как в ряде случаев окклюзированная лучевая артерия поддается пальпации и мануально

факт наличия окклюзии установить не удается. Данный феномен обусловлен наличием развитой коллатеральной сети из бассейна локтевой артерии (поверхностная ладонная артериальная дуга). Так по данным Uhlemann M. et al. у 19,5% пациентов с подтвержденной посредством ДС окклюзией лучевой артерии отмечалась её хорошая пульсация при пальпации в области пункции [16]. Окклюзия ЛоА в нашем исследовании встречалась несколько реже, чем окклюзия ЛуА: в 2 (0,3%) случаях против 14 (0,48%), соответственно. Artekar et al. сообщают о бессимптомной окклюзии ЛоА у 1 (0,8%) из 124 пациентов, подвергнутых УЗИ в течение 10 дней после процедуры [8]. По данным исследования PCVI-CUBA окклюзия ЛоА выявлена у 5 (5,7%) пациентов против 4 (4,7%) окклюзий в группе ЛуАД [14]. Небольшое количество тромботических окклюзий как ЛоА, так и ЛуА в нашем исследовании связано с тактикой выбора для оперативного доступа доминантной артерии предплечья, в отличие от исследования PCVI-CUBA, в котором рандомизация в группы ЛоАД и ЛуАД выполнялась «слепо».

Важную роль в защите руки от ишемии при окклюзии одной из артерий играют поверхностная (образованная преимущественно ЛоА) и глубокая (образованная преимущественно ЛуА) ладонные дуги. По данным ангиографического исследования Vogelzang R. глубокая ладонная дуга была полноценной в 95% случаях, а поверхностная ладонная дуга в 40-80% [37]. Это отражается в большей встречаемости отрицательной прямой пробы Аллена, по сравнению с обратной. Так в исследовании PCVI-CUBA прямая проба Аллена была отрицательной у 19 (4,1%) больных, а обратная – только у 4 (0,9%), $p = 0,03$ [14]. По данным нашего исследования прямая проба Аллена была отрицательной у 12,3% пациентов, обратная проба – у 1%, $p < 0,0001$. Большая распространенность коллатерализации со стороны лучевой артерии, чем локтевой позволяет отдавать предпочтение канюляции ЛоА.

Одной из важных характеристик артерии, влияющих на успех катетеризации и количество периферических осложнений, является склонность артерии к спазму. По данным литературы спастическая реакция со стороны артерии доступа развивается в 22% случаев, если не применять вазодилататоры, и примерно в 3% случаев при их использовании [8, 18]. Показано, что локтевая артерия содержит меньше α -адренорецепторов, чем лучевая и легче пальпируется [19]. При сочетании этих параметров с большим диаметром ЛоА риск возникновения вазоспазма уменьшается, так как он зависит от размера устанавливаемого интродьюсера и реакции α -адренорецепторов на адреналин [20]. В нашем исследовании спазм ЛоА имел место у 21 (3%) пациента, в 11 (1,6%) случаях при этом потребовался переход на альтернативный доступ, что соответствует данным литературы.

Техника пункции локтевой артерии практически не отличается от таковой при использовании лучевого доступа, кроме того факта, что локтевая артерия пролегает поверхностно только в дистальной трети предплечья, располагаясь на остальном протяжении между поверхностным и глубоким слоями мышц, в связи с чем слабее пальпируется и пунктируется технически несколько сложнее. В нашем исследовании время пункции ЛоА составило в среднем $2,2 \pm 1,1$ мин. (1–6 мин.), однако при возникновении сложностей на пункцию может потребоваться до 30-40 мин. По данным литературы время пункции ЛоА составляет 2–5 минут [9] и является сопоставимым с данным показателем при использовании лучевого доступа.

Таблица 5. Осложнения и нежелательные эффекты при проведении вмешательств через локтевой артериальный доступ в зависимости от опыта оператора

Осложнения и нежелательные эффекты	Обучающийся оператор (5 врачей), n=70		Опытный оператор, n=630		p
	n	%	n	%	
Осложнения	1	1,4	0		0,2
Пульсирующая гематома	1	1,4	0		0,2
Артериовенозная фистула	0		0		
Инфицирование места пункции	0		0		
Отсутствие осложнений	69	98,6	630	100	0,2
Нежелательные побочные эффекты	39	55,7	54	8,6	< 0,0001
Спазм артерии доступа	9	12,9	12	1,9	< 0,0001
Ваготоническая реакция	7	10	3	0,5	< 0,0001
Онемение 3-5-го пальцев руки	8	11,4	29	4,6	0,03
Гематомы более 5см	1	1,4	1	0,16	0,5
Боль в предплечье	3	4,3	3	0,5	0,01
Гипертонус мышц предплечья	4	5,7	3	0,5	0,0006
Парестезия 3-5-го пальцев руки при пункции локтевой артерии	7	10	3	0,5	< 0,0001
Окклюзия артерии доступа	1	1,4	1	0,16	0,5

Локтевой нерв в дистальном отделе предплечья прилежит непосредственно к медиальной поверхности локтевой артерии [21], и выполнение анестезии во время пункции может вызывать онемение 3-5-го пальцев кисти. Близкое расположение локтевого нерва может привести к его травме при пункции локтевой артерии, однако при использовании тонких пункционных игл и следовании технике пункции с учетом анатомических особенностей риск травматизации сводится к минимуму. В литературе не зарегистрированы случаи повреждения локтевого нерва, связанного с интервенционной процедурой. В нашем исследовании у 10 (1,4%) пациентов при пункции ЛоА возникло ощущение «прострела» в 3-5 пальцах кисти (вероятно, были задеты ветви локтевого нерва), что не имело никаких последствий в дальнейшем.

Заключение

Использование локтевого артериального доступа для проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях является безопасным и эффективным. Количество осложнений не превышает данный показатель при использовании лучевого доступа. Методика может рассматриваться как полноценная альтернатива лучевому доступу.

Список литературы

1. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиологический вестник. 2009. том I, №1. с.5-10.
2. Agostoni P., Giuseppe G., Biondi-Zoccai GG. et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2004. 44. 349-356.
3. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1989. 16. 3-7.
4. Kiemeneij F., Laarman G.J., de Melker E. Percutaneous radial artery entry for coronary angioplasty. Eur. Heart. J. 1993. 14 (suppl.): 289.
5. Mann J.T., Cubeddu G., Schneider J.E. et al. Right radial access for PTCA: a prospective study demonstrates reduced complications and hospital charges. J. Invas. Cardiol. 1996. 8. 40-44.
6. Gall S., Tarique A., Natarajan A. et al. Rapid ambulation after coronary angiography via femoral artery access: a prospective study of 1,000 patients. J. Invasive Cardiol. 2006. 18. 106-108.
7. Terashima M., Meguro T., Takeda H. et al. Percutaneous ulnar artery approach for coronary angiography: a preliminary report in nine patients. Cathet. Cardiovasc. Interv. 2001. 53. 410-414.
8. Aptekar E., Dupouy P., Chabane-Chaouch M. et al. Percutaneous transulnar artery approach for diagnostic and therapeutic coronary intervention. J. Invasive Cardiol. 2005. 17. 312-317.
9. Limbruno U., Rossini R., De Carlo M. et al. Percutaneous ulnar artery approach for primary coronary angioplasty: Safety and feasibility. Cathet. Cardiovasc. Interv. 2004. 61. 56-59.
10. Knebel AV., Cardoso C., Correa Rodrigues L. et al. Safety and feasibility of transulnar cardiac catheterization. Tex. Heart Inst. J. 2008. 35(3). 268-272.
11. Kolh P1, Windecker S2, Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46(4): 517-592.
12. Vassilev D., Smilkova D., Gil R. Ulnar Artery as Access Site for Cardiac Catheterization: Anatomical Considerations. J. Interv. Cardiol. 2008. 21(1). 56-60.

13. Mangin L., Bertrand F., De La Rochelière R. et al. The Transulnar Approach for Coronary Intervention: A Safe Alternative to Transradial Approach in Selected Patients. *J.Invasive Cardiol.* 2005.17(2).77-79.
14. Aptecar E., Pernes J-M., Chabane-Chaouch M. et al. Transulnar versus transradial artery approach for coronary angioplasty: The PCVI-CUBA study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* Vol.67(5).p.711-720.
15. Nagai S., Abe S., Sato T. et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am.J.Cardiol.* 1999.83.180-186.
16. Uhlemann M., Möbius-Winkler S., Mende M. et al. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012.5.36-43.
17. Vogelzang R. Arteriography of the hand and wrist. *Hand Clin.* 1991.7.63-86.
18. Varenne O., Jegou A., Cohen R. et al. Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary on interventions through radial artery: the SPASM study. *Cathet.Cardiovasc. Interv.* 2006.68.231-235.
19. He G-W., Yang C-Q. Characteristics of adrenoreceptors in the human radial artery. *J.Thorac.Cardiovasc. Surg.* 1998.15.1136-1141.
20. Kiemeneij F. Prevention and management of radial artery spasm. *J.Invasive Cardiol.* 2006.18(4).159-60.
21. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека в трех томах. Москва: Медицина, 1979. Том 2, с.314-323.

СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СТРЕСС – ЭХОКГ И НАГРУЗОЧНОЙ ЭКГ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В., Лопухова В.В., Самко А.Н., Саидова М.А., Карпов Ю.А.

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

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF STRESS ECHOCARDIOGRAMS AND EXERCISE ELECTROCARDIOGRAMS IN PATIENTS WITH DIFFERENT SEVERITY OF CORONARY LESIONS

Elkanova M.M., Shitov V.N., Botvina U.V., Lopukhova V.V., Samko A. N., Saidova M.A., Karpov Y.A.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить диагностические возможности стресс – ЭхоКГ и нагрузочной электрокардиографии при обследовании больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: в исследование было включено 268 пациентов, возраст пациентов составил 58,8 (± 8,9) лет, мужчин было – 77,9%. Всем больным была проведена стресс – ЭхоКГ: с велоэргометрией – 110, с чреспищеводной стимуляцией предсердий – 105, с добутамином – 53. Проводилось сопоставление результатов стресс – ЭхоКГ с разными стресс – агентами и нагрузочной ЭКГ. Вне зависимости от результатов пробы всем больным проводили коронароангиографию.

Результаты исследования: стресс – ЭхоКГ с добутамином продемонстрировала наибольшую диагностическую ценность в выявлении ишемии миокарда (чувствительность – 93%, специфичность – 100%, точность – 82%), по сравнению с другими стресс – агентами (для стресс – ЭхоКГ с ВЭМ: чувствительность – 85%, специфичность – 83%, точность – 85%; для стресс – ЭхоКГ с ЧПЭС: чувствительность – 76%, специфичность – 74%, точность – 75%). При выявлении зоны ишемии миокарда наибольшая чувствительность стресс – ЭхоКГ была зарегистрирована для передней нисходящей артерии – 88% по сравнению с огибающей артерией и правой коронарной артерией (80% и 82% соответственно). При сопоставлении показателей чувствительности стресс – ЭхоКГ и нагрузочной ЭКГ в выявлении объема ишемии миокарда была продемонстрирована наибольшая чувствительность стресс – ЭхоКГ, как для многососудистого (88% против 40%), так и для однососудистого поражения (78% против 37%). Частота регистрации достоверных ишемических изменений на ЭКГ была низкой вне зависимости от стресс – агента (при ВЭМ 31%, при ЧПЭС – 25% и при добутаминовом тесте – 17%). Высокие показатели информативности были выявлены в группе со стенозами более 75% (чувствительность – 82%, специфичность – 79%, точность – 81%), по сравнению с менее выраженными стенозами.

SUMMARY

Aim: was the comparison of diagnostic possibilities of stress echocardiography and exercise ECG in patients with various factors in the development of coronary artery disease.

Materials and methods: the study included 268 patients, the age of the patients was 58,8 years on the average, men – 77,9%. All patients was conducted stress echocardiography: 110 – stress echocardiography with bicycle ergometry, 105 – pacing stress echocardiography, dobutamine stress echocardiography – 53. All depending on the test results all patients underwent coronary angiography.

Results: stress echocardiography with dobutamine demonstrated the highest diagnostic value in the detection of myocardial ischemia (sensitivity 93%, specificity 100%, accuracy – 82%), compared with other stress agents (for exercise stress Echocardiography: sensitivity 85%, specificity 83%, accuracy – 85%; for pacing stress Echocardiography: sensitivity 76%, specificity 74%, accuracy – 75%). In the detection of ischemia of the myocardium greatest sensitivity of stress Echocardiography was registered for left anterior descending artery – 88% compared with Lcx and RCA (82% and 80%, respectively). When comparing the sensitivity of stress Echocardiography and stress ECG in the detection volume of myocardial ischemia was demonstrated greater sensitivity of stress Echocardiography as for multivessel (88% vs. 40%) and one vessel disease (78% vs. 37%). Frequency registration reliable ischemic ECG changes was low regardless of the stress agent (VEM 31%, with CPES – 25% and dobutamine test – 17%). High information content were detected in the group with stenosis of more than 75% (sensitivity 82%, specificity 79%, accuracy – 81%), compared with less severe stenosis.

Conclusion: the results of our work showed high levels of informativeness stress Echocardiography compared with exercise ECG in different groups of patients, which allows its use for the detection of myocardial ischemia.

Key words: stress echocardiography, coronary artery disease,

Заключение: результаты нашей работы продемонстрировали высокие показатели информативности стресс – ЭхоКГ по сравнению с нагрузочной ЭКГ в различных группах больных.

Ключевые слова: стресс – ЭхоКГ, ишемическая болезнь сердца, стресс – индуцированная ишемия миокарда, коронароангиография.

stress – induced myocardial ischemia, coronary angiography.

Сведения об авторах

Шитов Виктор Николаевич	младший научный сотрудник отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, vik.schitow@yandex.ru, 8-495-414-64-09
Ботвина Юлия Владимировна	врач отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 8-495-414-64-09
Лопухова Вероника Викторовна	старший научный сотрудник отдела ангиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Министерства здравоохранения Российской Федерации, 8-495-414 69 11
Самко Анатолий Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, samkoan@mail.ru
Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, m.saidova@gmail.com, 8-495-414-64-15
Карпов Юрий Александрович	д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, yuri_karpov@inbox.ru, 8-499-149-01-41
Ответственный за связь с редакцией: Елканова Мадина Мухарбековна	врач – кардиолог ОССХ, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, madina.cor@mail.ru

Диагностика и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) является одной из актуальнейших задач современной кардиологии. Морфологический субстрат ИБС – атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА), в диагностике которого «золотым стандартом», по-прежнему, является коронароангиография (КАГ). Однако, данный метод имеет ряд ограничений, связанных с оценкой функциональной значимости стеноза и определения необходимости интервенционного вмешательства. Кроме того, не стоит забывать и о различных осложнениях при проведении КАГ, риск развития которых составляет около 2% [1]. Для верификации функционально значимых стенозов КА в настоящее время все более широко применяют визуализирующие нагрузочные тесты, такие как перфузионная сцинтиграфия миокарда с физической нагрузкой или с фармакологическими пробами [2], стресс – эхокардиография (стресс – ЭхоКГ) с различными стресс-агентами [3], магнитно-резонансная томография (МРТ) с фармакологическими пробами [4]. Выполнение этих методик помогает оценить прогноз, и выбрать тактику лечения больных, а также определить показания и сроки проведения КАГ. Важным является возможность топической диагностики поражения коронарного русла, выявление пациентов высокого риска. Среди перечисленных нагрузочных тестов наиболее широкое распространение получил метод стресс - ЭхоКГ, как наиболее безопасный, неинвазивный и недорогой. Стресс - ЭхоКГ с различными стресс-агентами позволяет проанализировать реги-

онарную сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) с помощью визуальной оценки и полуколичественным методом с подсчетом индекса нарушения регионарной сократимости миокарда (ИНРС). В клинической практике наиболее популярными являются пробы с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) на тредмиле или велоэргометре (ВЭМ). В многочисленных исследованиях и мета-анализах, чувствительность и специфичность ЭКГ пробы с физической нагрузкой в диагностике ИБС составляют: 23-100% (в среднем 68 %) и 17-100% (в среднем 77 %) соответственно. Стресс -ЭхоКГ превосходит ЭКГ пробы с физической нагрузкой по прогностической ценности, обладает большей чувствительностью (80-85%) и специфичностью (84-86%) [5]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ИБС от 2013г. [6], говорится о низкой информативности нагрузочной ЭКГ. В связи с этим, не рекомендуется проведение нагрузочной ЭКГ пробы в группе больных с высокой претестовой вероятностью наличия заболевания. Тем не менее, данный метод рекомендован для оценки тяжести поражения коронарного русла и прогноза у данной категории больных. Однако, регистрация ЭКГ только при нагрузке далеко не всегда дает необходимые данные для диагностики ИБС и оценки риска развития осложнений [7].

Целью нашего исследования явилась сравнение диагностических возможностей стресс – ЭхоКГ с различными стресс – агентами и нагрузочной ЭКГ в различных группах больных ИБС.

Материалы и методы

В исследование включались больные, направленные в отдел функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова для проведения стресс – ЭхоКГ. Всего было включено 268 пациентов, часть из которых, была набрана проспективно (n = 80). Ретроспективная часть работы включала данные о больных, которым в период с 2005 г. по 2009 г. проводилась стресс – ЭхоКГ и КАГ.

Критерии включения: пациенты, со стабильным течением ИБС и/или

больные с подозрением на ИБС, направленные на проведения стресс – ЭхоКГ.

Критериями исключения являлись: инфаркт миокарда менее 3 месяцев назад, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма сердца, выраженный аортальный стеноз, недостаточность кровообращения III-IV функционального класса (ФК), значительные исходные изменения ЭКГ создающие сложности в интерпретации, плохое «ультразвуковое (УЗ) окно», а также другие противопоказания к проведению нагрузочного теста [1].

Всем больным была проведена стресс-ЭхоКГ с различными видами нагрузок: в 110 случаях выполнялась с помощью полугоризонтальной ВЭМ, в 105 случаях с чреспищеводной электростимуляцией (ЧПЭС) и в 53 случаях с фармакологическим агентом – добутамином. Выбор вида стресс – агента осуществлялся в зависимости от клинической ситуации в каждом конкретном случае. При невозможности выполнить физическую нагрузку (высокая артериальная гипертония (АГ), ожирение, ортопедические проблемы, детренированность и т.д.), в качестве стресс – агента выбиралась ЧПЭС или введение добутамина. В период проведения стресс – ЭхоКГ проводился анализ изменений на ЭКГ, результаты которого, впоследствии сопоставлялись с результатами ЭхоКГ. В последующем всем пациентам была выполнена КАГ. Всем пациентам проводилось общеклиническое и лабораторно – инструментальное обследования, включающие клинический осмотр, анализ факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), биохимическое исследование крови, ЭКГ, Эхо-КГ.

Все пробы (стресс - ЭхоКГ) проводились в отделе новых методов диагностики имеющий большой объем проводимых стресс - тестов (более 2000 в год). Стресс – ЭхоКГ проводилась одним врачом – специалистом, имеющим высокую квалификацию и большой опыт проведения стресс - тестов (более 1000 в год).

Стресс-эхокардиография с различными стресс-агентами

Нагрузочная проба проводилась после предварительной подготовки больного по стандартным методикам [1,8]. Нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция отменялись за 48 часов до исследования, при необходимости больной переводился на короткодействующие нитраты и бета-блокаторы, которые отменялись за 24 часа до пробы. Одновременно на протяжении всей пробы осуществлялся непрерывный контроль ЭКГ в 12-и отведениях на ЭКГ – стресс - системе фирмы «Astrocard» (Медитек, Россия). Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе экспертного класса, оснащенный специальной программой (стресс - пакет) (Philips, iE – 33). Нагрузочный тест выполнялся в утренние часы, с использованием полугоризонтального велоэргометра (Ergoline, Германия). Запись ЭхоКГ осуществлялась в покое, непосредственно во время нагрузки и через 3,6,12 минутах наблюдения [9]. Больному давалась непрерывно ступенчато

возрастающая нагрузка с начальной ступенью 25 Вт, прирост мощности составлял 25 Вт на каждой последующей ступени нагрузки, длительность ступени 3 минуты. Запись ЭхоКГ изображений проводилась в 5 – ти сечениях сердца: в парастернальной позиции по длинной, по короткой оси на уровне папиллярных мышц, апикальной 4-х камерной, 2-х камерной и 3-х камерной позициях. Формировались клипы вышеперечисленных изображений длительностью в 1 цикл сокращения сердца в режиме «on-line» на различных стадиях стресс - теста с синхронизацией с зубцом R ЭКГ.

В дальнейшем анализировалась локальная сократимость ЛЖ путем изучения клипов в режиме идентичных изображений ЛЖ в покое и на пике нагрузки с последующей обработкой результатов. Изучение локальной сократимости основывалось на условном разделении ЛЖ на 16 сегментов [10]. Сократимость каждого из сегментов оценивали по 4-х балльной шкале, где 1 нормокинезия, 2- гипокинезия, 3-акинезия, 4 дискинезия. По результатам балльной оценки сократимости каждого из визуализируемых сегментов рассчитывали ИНЛС ЛЖ, как отношение суммы баллов асинергии к количеству оцениваемых сегментов. Артериальное давление (АД) измерялось в конце каждой 3 - ей минуты каждой ступени нагрузки.

Для расчета информативности диагностического теста (чувствительность, специфичность, точность, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ), положительная прогностическая ценность (ППЦ)), использовались следующие формулы: чувствительность=ИП/ИП+ЛО*100%; специфичность=ИО/ИО+ЛП*100%; точность=ИП+ИО/ИП+ИО+ЛП+ЛО*100%; прогностичность положительного результата=ИП/ИП+ЛО*100%; прогностичность отрицательного результата=ИО/ИО+ЛП*100%; примечание: ИП - истинно положительные; ИО — истинно отрицательные; ЛО — ложно положительные; ЛП — ложно положительные.

Проба с чреспищеводной электростимуляцией предсердий

Исследование проводилось натощак, с использованием наружного электростимулятора. Проводилось местное обезболивание полости рта и глотки 10% раствором лидокаина. Использовался стандартный протокол, включающий прерывистое ступенчатое возрастание частоты стимуляции на 10 импульсов в мин (по 2 мин каждая ступень), начиная от 100-110 импульсов в мин до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной ЧСС).

Проба с добутамином

После регистрации исходных ЭхоКГ позиций, начинали внутривенно капельное введение добутамина (Добутамин Гексал) фирмы Hexal через Infusomat PUMP TE 171 фирмы TERUMO по стандартному протоколу в дозе 5,10,20,30,40 мкг/кг/мин. по 3 минуты. В конце последней ступени нагрузки, если не удавалось достичь субмаксимальной частоты сердечных сокращений при отсутствии признаков ишемии миокарда, внутривенно вводился атропин в дозе до 1 мг (по 0,25мг). С интервалом 1 мин на фоне продолжающейся инфузии добутамина. ЭхоКГ изображения мониторировались на протяжении всей пробы наряду с ЭКГ и АД. В случае развития нежелательных явлений сразу после окончания инфузии в/в вводились бета-блокаторы.

Критериями положительной пробы стресс - ЭхоКГ считали появление преходящих нарушений локальной сократимости, таких как снижение амплитуды движения стенок, уменьшение их систолического утолщения в двух и более сегментах, или ухудшение сократимости исходно гипокинетичных участков

миокарда; снижение глобальной сократимости ЛЖ, отсутствие прироста фракции выброса (ФВ), расширение полости ЛЖ, даже при отсутствии клинических и ЭКГ критериев ишемии миокарда. При отсутствии ухудшений сократимости ЛЖ в зоне рубца на пике нагрузки, результаты теста считался отрицательным. Зона акинезии регистрируемая в покое и переходящая в дискинез на пике нагрузки, является следствием пассивного механического увеличения внутрисердечного давления под действием нормальных сокращений сердца и не рассматривалась как признак ишемии миокарда [11].

В нашем исследовании были приняты стандартные критерии выполнения протокола [9]. Клиническими критериями прекращения пробы являлись: типичный ангинозный приступ, значительное повышение АД (более 230/120 мм.рт.ст.); снижение АД на 20-30% от исходного значения, приступ удушья, появление выраженной одышки; появление резкой слабости, бледности, цианоза, головокружения, тошноты, сильной головной боли; признаки неадекватности поведения; отказ больного от дальнейшего проведения пробы, как мера предосторожности по решению врача.

Коронароангиография проводилась всем больным на ангиокардиографической установке "Allura" (Philips) и "AXIOM ARTIS" (Siemens) с цифровой обработкой рентгеновского изображения и записью на жесткий диск. Использовался трансфеморальный или радиальный доступы по методике Judkins [12].

После получения результатов КАГ у 100 больных были рассчитаны баллы по шкале SYNTAX Score. Данная шкала оценивает тяжесть поражения коронарного русла по данным КАГ и предназначена для оценки отдаленных больших кардиальных и цереброваскулярных событий у больных, которым планируется проведение коронарного стентирования. Шкала SYNTAX Score облегчает выбор оптимального метода лечения путем выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий после возможного коронарного стентирования.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе «Statistica 6.0» и «Excel» для Windows XP. При описании количественных показателей с нормальным распределением приводили среднее значение и стандартное отклонение. Достоверность различий величин в группах определялась при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Анализ корреляции проводился непараметрическим методом Спирмана. При коэффициенте корреляции, равном от $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$,

корреляционную связь считали сильной, от $\pm 0,69$ до $\pm 0,3$ - умеренной и менее 0,29 - слабой. Пороговая величина вероятности ошибки была установлена на уровне 0,05.

Результаты исследования

Клинико-ангиографическая характеристика больных

В исследование включено 268 больных, средний возраст которых составил 58,8 ($\pm 8,9$) лет, мужчин было - 77,9%. У 39% больных была клиника стенокардии напряжения, в 79% случаев зарегистрирована артериальная гипертония (АГ), у 58,8% больных отмечалась гиперлипидемия (ГЛ), в 16,8% - сахарный диабет (СД), 39,2% больных курили, а 54% больных ранее переносили инфаркт миокарда (ИМ) (давность ИМ составила от 3 месяцев до 6 лет).

Из 268 больных у 82,8% (n = 222) при КАГ было выявлено атеросклеротическое поражение КА, из них 80% (n = 177) составили мужчины. С 1-сосудистым поражением составили пациенты в 53,6% (n = 119), 2-х сосудистое поражение встречалось у 26,6% (n = 59), многососудистое поражение в 19,8% (n = 44). При однососудистом поражении в 52,9% (n=63) случаев было выявлено поражение передней нисходящей артерии (ПНА), тогда как поражение правой коронарной (ПКА) и огибающей (ОА) артерий встречалось несколько реже в 32,8% (n=39) и 14,3% (n=17) случаев соответственно. При двухсосудистом поражении (n=59) в 40,6% (n=24) случаев встречалось сочетанное поражение ПНА+ПКА, в 35,5% (n=21) - ПНА + ОА и в 23,7% (n=14) - ПКА + ОА. У 18% (n = 41) больных были выявлены окклюзии, среди которых, окклюзия ПНА, ПКА и ОА встречалась в 36,6% (n =15), 36,6% (n = 15), и 26,8% (n = 11) случаев соответственно. У одного пациента была выявлена окклюзия ПКА и ОА. У 49% (n = 20) больных окклюзия была единственным поражением КА, из которых в 55 % (n = 11) - ПНА, в 30% (n = 6) – ПКА, в 15% (n = 3) – ОА. Окклюзирующее поражение чаще выявлялось в проксимальных сегментах КА в 46,3% (n = 19), реже в средних –24,4% (n = 10) и дистальных – 29,3% (n =12). В зависимости от количества пораженных артерий больные были разделены на три группы (см. табл. 1).

По результатам КАГ с помощью шкалы Syntax Score была рассчитана тяжесть поражения коронарного русла у 100 больных, в соответствии с чем, они были разделены на три подгруппы в зависимости от степени риска:

Низкий ≤ 22 (n = 68), среднее значение риска 11,2.

Средний 23-32 (n = 26), среднее значение риска 25,15.

Высокий ≥ 33 (n = 6), среднее значение риска 34,4.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в зависимости от количества пораженных артерий

Клиническая характеристика	Всего n=222 n (%)	Поражение коронарных артерий		
		1 группа 1-сосудистое поражение n=119	2 группа 2-сосудистое поражение n=59	3 группа 3-сосудистое поражение n=44
Возраст (лет)	59	57*	60	62
Муж/Жен.	177/45	91/28	48/11	38/6
Курение	86 (39)	40 (34 %)	26 (44 %)	20 (45 %)
АГ	176 (80)	80 (67 %) **	53 (90 %)	42 (95 %)
Гиперлипидемия	131 (59,2)	65 (55)	59 (100%)***	29 (65 %)
СД	42 (18,9)	10 (8 %)	11 (19 %)	21 (48 %)****
ИМТ, кг/м ²	28,3	28,5	27,9	28,5

*различия между I и II, III группами, p =0,01; ** различия между I и II, III группами, p =0,009;

*** различия между II и I, III группами, p = 0,001; **** различия между III и I,II группами, p=0,0001.

Таблица 2. Характеристика анализируемых сегментов в зависимости от тяжести поражения

Вид нарушения кинетики	Количество анализируемых сегментов (n = 4288)	
	Исходно	На пике
нормокинез	3816	3485
НЛС	472	803
Гипокинез	112	350
Гипо-акинез	203	251
Акинез	147	188
Дискинез	10	14

В итоге, основное количество больных были низкого и среднего риска по шкале Syntax Score. Был проведен корреляционный анализ между уровнем риска, и результатом стресс – ЭхоКГ. Была выявлена умеренная позитивная корреляционная связь между положительным результатом стресс – ЭхоКГ и группой высокого риска Syntax Score (>32 баллов) ($r = 0,59$; $p < 0,05$).

Критерии ишемии миокарда при стресс - ЭхоКГ

У всех больных было проанализировано 4288 сегмента, как в покое, так и на пике нагрузки. В таблице 2 представлена характеристика нарушений кинетики ЛЖ.

На рисунках 1 и 2 представлено распределение больных в зависимости от зарегистрированных изменений на высоте физической нагрузки.

Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от выявленных ЗНЛС на пике нагрузке

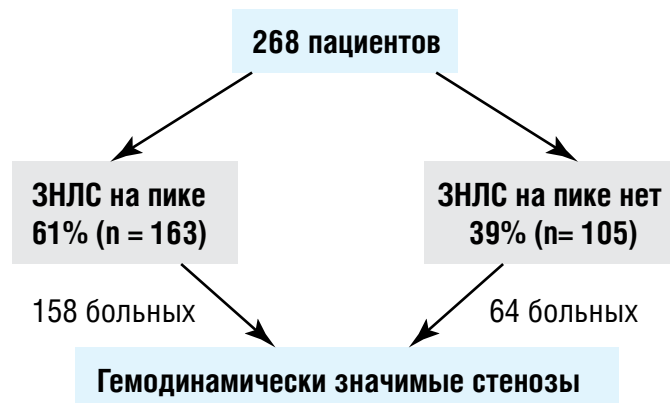
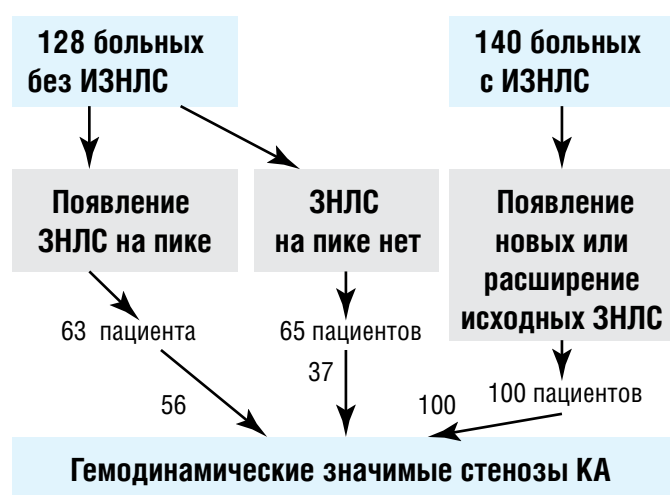


Рисунок 2. Распределение больных в группах больных с ПИКС и без него в зависимости от выявленных изменений на пике нагрузке



Анализ ЭКГ критериев ишемии миокарда, показал, что у 74% больных (n = 199) при проведении стресс - теста достоверных ишемических изменений зарегистрировано не было. Ишемические изменения на ЭКГ были зарегистрированы только у 69 больных (26%). В зависимости от вида пробы частота регистрации ишемических изменений на ЭКГ распределялась следующим образом: при ВЭМ пробе ишемические изменения на ЭКГ были выявлены в 31% (n = 34) случаях, реже, при проведении ЧПЭС и добутаминовой пробы 25% (n = 26) и 17% (n = 9) случаях соответственно.

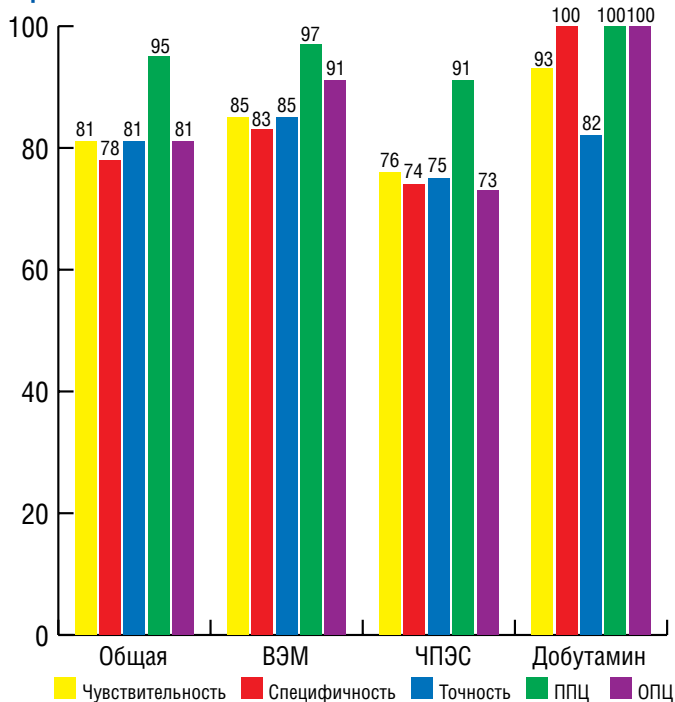
ЭКГ критерии ишемии миокарда на высоте нагрузки были выявлены у 45 из 119 больных с однососудистым поражением, чувствительность составила 37%; у 20 из 59 больных - с двухсосудистым поражением, чувствительность 33%; и у 18 из 44 больных с многососудистым поражением коронарного русла, чувствительность - 40%. Во всех случаях были выявлены достоверные различия при сравнении результатов стресс – ЭхоКГ и ЭКГ ($p < 0,05$). Достоверной корреляционной зависимости между ишемическими изменениями ЭКГ и тяжестью поражения коронарного русла выявлено не было ($r = 0,8$; $p = 0,2$). При поражении ПНА (n = 63) ишемические изменения на ЭКГ были зарегистрированы у 27% (n = 17) больных, при поражении ПКА (n = 39) ишемические изменения регистрировались несколько чаще у 31% (n = 12), при поражении ОА (n = 17) ишемическая динамика была отмечена в 29% (n = 5) случаев. Установлена положительная корреляционная связь между поражением ПКА, ПНА и ишемическими изменениями ЭКГ ($r = 0,33$; $p = 0,03$; и $r = 0,38$; $p = 0,042$ соответственно). Достоверной корреляционной связи между ишемическими изменениями ЭКГ и поражением ОА ($r = 0,36$; $p = 0,09$) не выявлено.

Информативность стресс - ЭхоКГ с различными стресс - агентами

При сопоставлении информативности стресс - ЭхоКГ в зависимости от вида стресс-агента, было показано, что наиболее высокая чувствительность в диагностике ИБС была выявлена при проведении стресс - ЭхоКГ с добутамином (чувствительность 93%). Высокая чувствительность также была выявлена при проведении стресс - ЭхоКГ с ВЭМ и, наименьшая - при пробе с ЧПЭС (чувствительность составила соответственно 85% и 76%). Большая нагрузка по двойному производству (ДП) достигалась при стресс – ЭхоКГ с ВЭМ (ДП ср. при стресс – ЭхоКГ с ВЭМ - 244; ДП ср. при стресс – ЭхоКГ с ЧПЭС - 231; ДП ср. при стресс – ЭхоКГ с добутамином – 168 ($p < 0,05$)).

Показатели информативности всех нагрузочных проб представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Информативность стресс – ЭхоКГ с различными стресс-агентами

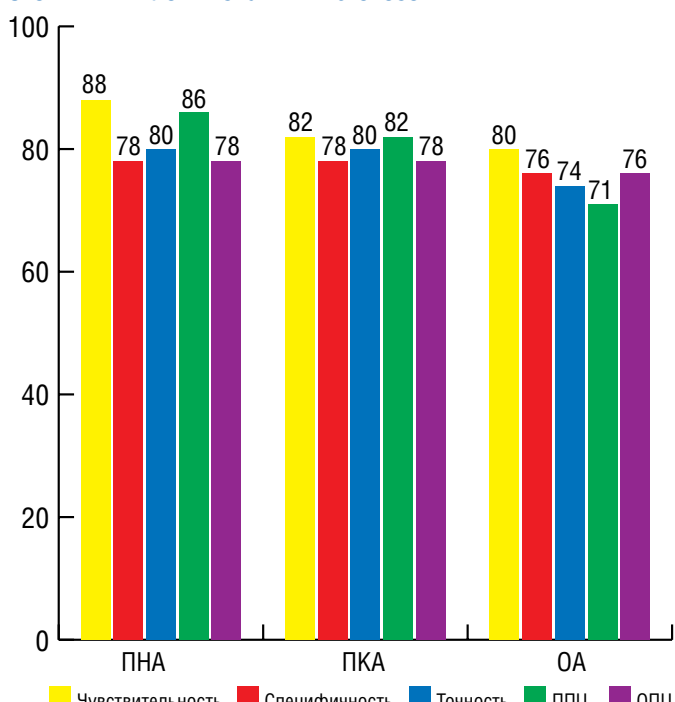


ППЦ - положительная прогностическая ценность
ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность
Сочетание наибольшей чувствительности и специфичности было выявлено в группе стресс-ЭхоКГ с добутамином, наименьшего – в группе стресс-ЭхоКГ с ЧПЭС.

Информативность стресс-ЭхоКГ в определении локализации стеноза КА

В нашем исследовании оценивалась информативность стресс - ЭхоКГ для каждой из трех коронарных артерий. Данные представлены на рисунке 4.

Рисунок 4. Показатели диагностической точности стресс – ЭхоКГ в выявлении значимых стенозов КА

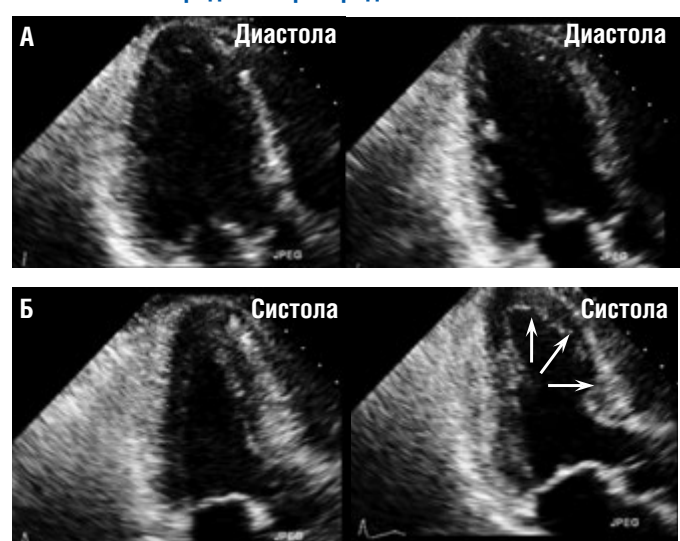


Различия в группах не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).
ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

В целом, чувствительность стресс-ЭхоКГ в определении локализации стенозирующего атеросклероза коронарных артерий составила 81%. Стресс -ЭхоКГ была положительной у 163 из 222 больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (чувствительность 81%), отрицательной у 29 из 46 больных без существенного поражения коронарных артерий (специфичность 78%), точность составила 81%.

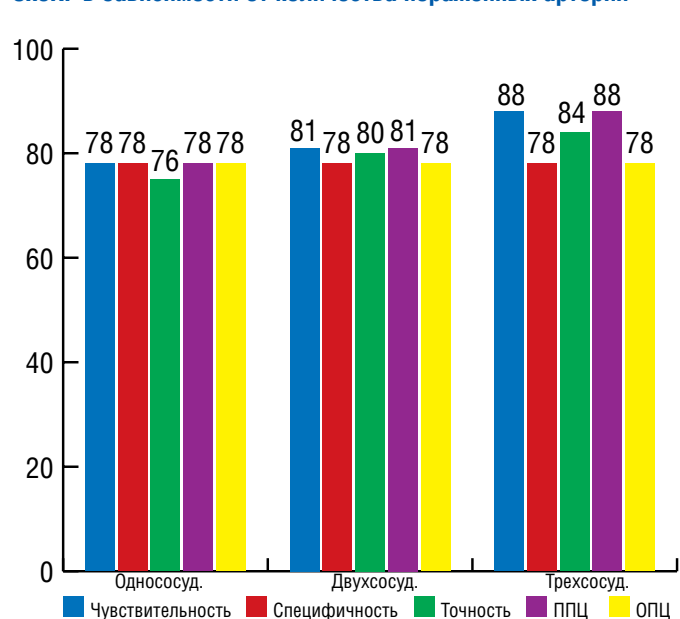
Ниже представлен результат стресс – ЭхоКГ с ВЭМ больного направленного в отдел НМД ИКК после ранее проведенной ЭКГ пробы с ВЭМ, результат которой был сомнительным. Больному была проведена стресс – ЭхоКГ с ВЭМ, результат которой был расценен как положительный (рисунок 5).

Рисунок 5. Стресс – ЭхоКГ с велоэргометрией (трехкамерная позиция) у больного с 90% стенозом передней нисходящей артерии в среднем сегменте. А - в покое, Б - на пике нагрузки. Стрелками указана зона гипокинезии среднего и верхушечного сегментов передне-перегородочной стенки ЛЖ.



Был проведен анализ чувствительности стресс - ЭхоКГ у больных с разным количеством пораженных сосудов, данные представлены на рисунке 6.

Рисунок 6. Показатели диагностической точности стресс – ЭхоКГ в зависимости от количества пораженных артерий



Различия в группах не достигали статистической значимости ($p > 0,05$)

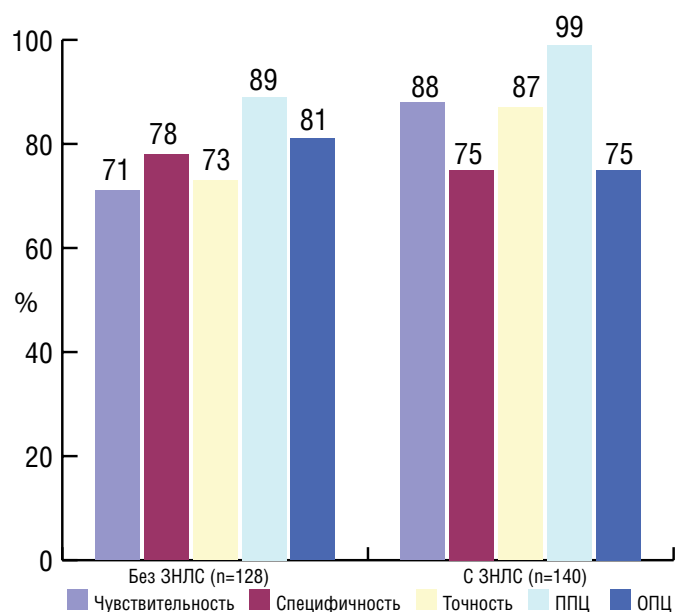
Информативность стресс-ЭхоКГ у больных с ранее перенесенным ИМ

В зависимости от перенесенного ИМ в анамнезе больные были разделены на две группы: с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) - 145 больных и без ПИКС - 123 больных. При сравнении этих двух групп оказалось, что в первой группе больные были моложе ($p < 0,05$) и подавляющее большинство составили мужчины ($p < 0,05$). Из сопутствующих заболеваний, во второй группе чаще выявлялась АГ - 85%, чем в первой ($p < 0,05$). По наличию СД, стенокардии напряжения, ГЛ и курения значимых различий выявлено не было.

При проведении стресс - ЭхоКГ с ВЭМ выполненной нагрузки, длительность нагрузки и исходная частота сердечных сокращений не различались в обеих группах. ЧСС на пике нагрузки была достоверно выше в группе больных без ПИКС (133 уд/мин против 139 уд/мин, $p < 0,05$). АД и «двойное произведение» как исходно, так и на пике нагрузки была выше в группе больных без ПИКС ($p < 0,05$).

Был выполнен анализ информативности стресс - ЭхоКГ в диагностике ИБС у пациентов с исходными зонами нарушения локальной сократимости (ИЗНЛС) и без них. Чувствительность, точность и положительная прогностическая значимость метода стресс - ЭхоКГ оказались выше в группе больных, имеющих ИЗНЛС (см. рисунок 7).

Рисунок 7. Информативность стресс - ЭхоКГ у пациентов с ИЗНЛС и без них



У больных без гемодинамически значимых стенозов КА регистрировались менее выраженные нарушения локальной сократимости левого желудочка как в покое, так и на пике нагрузки, по показателю «ИНЛС», который составил 1,07 и 1,1 соответственно ($p < 0,05$). Наличие «ИНЛС в покое» как самостоятельного маркера для выявления гемодинамически значимого поражения КА имеет низкую чувствительность - 59,5%, при специфичности - 82,6%. Такая низкая чувствительность вероятнее всего связана с тем, что некоторая часть больных с ПИКС, ранее переносила реваскуляризацию или тромболитическую терапию. Признак «ИНЛС на пике» нагрузки имеет чувствительность - 84,7%, при специфичности - 67,4%, прогностическая значимость положительного результата - 92,6%.

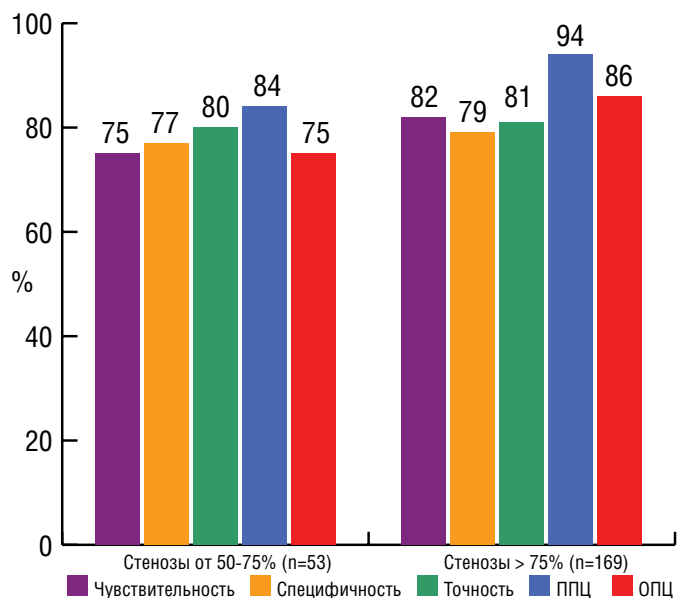
Проводился сравнительный анализ диагностических возможностей стресс - ЭхоКГ и нагрузочной ЭКГ в различных группах больных. Была зарегистрирована низкая диагностическая ценность нагрузочной ЭКГ во всех группах больных (см. таблицу 3).

Информативность стресс-ЭхоКГ в зависимости от степени стеноза КА

Далее больные были разделены на группы в зависимости от степени сужения артерий: пограничные стенозы от 50-75% и выраженные стенозы более 75%, включая окклюзии. Характеристика обеих групп представлена в таблице 4.

Обе группы достоверно не различались по основным факторам риска и сопутствующим заболеваниям. Больные с более выраженными стенозами КА достоверно чаще наблюдались клиника стенокардии и ИМ в анамнезе. На рисунке 8 представлены показатели информативности стресс - ЭхоКГ в двух группах больных.

Рисунок 8. Показатели информативности стресс - ЭхоКГ в зависимости от степени выраженности стеноза КА



Наиболее высокие показатели информативности стресс - ЭхоКГ оказались в группе больных со стенозами более 75%.

Обсуждение

Целью данной работы было сравнение диагностических возможностей стресс - ЭхоКГ с различными стресс - агентами и нагрузочной ЭКГ в различных группах больных ИБС.

Основными задачами, стресс - ЭхоКГ являются выявление ишемии миокарда, определение локализации и функциональной значимости атеросклеротического поражения КА. Для направления больного на проведение стресс - ЭхоКГ требуются определенные показания, один из которых - наличие болевого синдрома в грудной клетке. В нашем исследовании, частота зарегистрированной стенокардии оказалась невысокой - 39%. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ИБС от 2013 г. говорится, что проведение стресс - ЭхоКГ больным без болевого синдрома в грудной клетке [6], нецелесообразно. Однако, в определенных группах больных проведение стресс - ЭхоКГ оправданно, даже при отсутствии болевого синдрома. В нашей работе, к такой категории были отнесены больные с ранее выявленной безболевого ишемией миокарда

Таблица №3. Показатели информативности стресс – ЭхоКГ и ЭКГ в выявлении ишемии миокарда в различных группах больных

Показатели информативности	Пациенты							
	с АГ		с СД		(ИМТ>30)		курильщики	
	Стресс - ЭхоКГ	ЭКГ	Стресс - ЭхоКГ	ЭКГ	Стресс - ЭхоКГ	ЭКГ	Стресс - ЭхоКГ	ЭКГ
Чувствительность (%)	81	26	95	25	87	32	79	34
Специфичность (%)	78	88	100	50	72	81	100	92

Во всех случаях выявлены достоверные различия между показателями информативности нагрузочной ЭКГ и стресс – ЭхоКГ, $p < 0,01$.

по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, наличием факторов риска развития ИБС и высокой вероятностью наличия заболевания, ИМ в анамнезе, ранее перенесенной реваскуляризации коронарных артерий.

Ишемия миокарда

Анализируя полученные результаты стресс – ЭхоКГ с различными стресс – агентами, наиболее чувствительным и специфичным методом в нашей работе оказалась стресс – ЭхоКГ с добутамином (чувствительность 93%, специфичность 100%) при сопоставлении с другими видами нагрузок. В другом исследовании были продемонстрированы схожие результаты (чувствительность от 79% до 95%, специфичность от 63% до 98%) [13]. Промежуточное место заняла стресс – ЭхоКГ с ВЭМ продемонстрировав высокую чувствительность 85%, но специфичность была несколько ниже, чем при стресс – ЭхоКГ с добутамином и составила 82%, аналогичные результаты были получены в другом исследовании [14]. Наименее низкие показатели информативности стресс – ЭхоКГ были при проведении стресс – ЭхоКГ с ЧПЭС, где чувствительность составила 76%, а специфичность – 74%. Широкий разброс этих показателей представлен и в ряде других работ, где показатель чувствительности составляет от 70% до 95%, а специфичности от 87 до 95% [15-16]. Относительно низкая чувствительность стресс – ЭхоКГ с ЧПЭС вероятно связана с краткосрочностью и меньшей выраженностью ишемии при данном виде нагрузки. В настоящее время, активно совершенствуются старые и разрабатываются новые протоколы проведения стресс – ЭхоКГ в том числе, комбинированные (комбинация нескольких стресс – агентов), значительно повышающие диагностическую значимость исследования [17]. При проведении комбинированных протоколов стресс – ЭхоКГ частота осложнений не превышает, а чаще бывает ниже, чем при проведении стандартных протоколов стресс – ЭхоКГ. Это вероятно связано с низкой скоростью введения фармакологических препаратов и меньшим

временем и суммарной мощностью выполненной физической нагрузки [18].

В группе больных с ранее перенесенным ИМ зарегистрирована большая чувствительность, точность и положительная прогностическая ценность, нежели у больных без ИМ, что согласуется с данными E. Pícano [19]. Это обстоятельство возможно связано с наличием остаточного стеноза в зоне инфаркт – связанной артерии, наличием гемодинамически значимых стенозов в других КА и большей исходной вероятностью ИБС у этих больных. Необходимо подчеркнуть, что частота ложноположительных результатов у этой категории больных регистрируются чаще, что связано со сложностями оценки ЗНЛС в зоне инфаркта и требует от врача большого опыта и высокой квалификации.

Обращает на себя внимание то, что большая нагрузка по ДП была зарегистрирована при стресс – ЭхоКГ с ВЭМ нежели при других видах стресс – ЭхоКГ (ДП ср. при стресс – ЭхоКГ с ВЭМ - 244; ($p < 0,05$)), и следовало ожидать большей чувствительности данного вида нагрузки. Однако, меньшая чувствительность стресс – ЭхоКГ с ВЭМ объясняется несколькими причинами: 1) низким качеством ЭхоКГ картинки, связанное с гипервентиляцией; 2) прекращением пробы из-за повышения АД на пике нагрузки или усталостью больного, в связи с чем, не достигается субмаксимальная ЧСС.

В нашей работе был выполнен анализ ЭКГ во время проведения стресс – ЭхоКГ. Частота регистрации достоверных ишемических изменений на ЭКГ оказалась низкой вне зависимости от вида стресс–агента, и составила 26%. При стресс–ЭхоКГ с ВЭМ у 31% больных были зарегистрированы ишемические изменения, при стресс–ЭхоКГ с ЧПЭС и стресс–Эхо-КГ с добутамином – в 25% и 17% соответственно. Следует отметить, что ЭКГ-критерии ишемии миокарда чаще выявлялись при стресс – ЭхоКГ с ВЭМ по сравнению с другими стресс – агентами. Однако, диагностическая точность стресс – ЭхоКГ с ВЭМ

Таблица 4. Клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от степени стеноза КА

Клинико-инструментальные данные	Стеноз от 50 -75% n= 53	Стеноз >75% n=169	P
Возраст (ср. лет)	60	59	НД
Пол (жен./муж)	43/10	136/33	НД
АГ	45 (85 %)	128 (76 %)	НД
ИМТ	28	28,7	НД
Сахарный диабет	12 (23 %)	30 (18%)	НД
Курение	25 (47 %)	63 (37 %)	НД
Стенокардия	14 (26,4 %)	63 (37 %)	0,03
ИМ	19 (36 %)	117 (69 %)	0,0002
ДП исходно	95,3	91,2	НД
ДП на пике нагрузки	248	215	0,001

ДП – двойное произведение.

была ниже, чем при стресс - ЭхоКГ с добутамином. Это обстоятельство можно объяснить следующим образом: возможно, что при увеличении физических нагрузок происходит систолическая перегрузка ЛЖ (высокое АД и следовательно более высокое ДП), что проявляется в виде депрессии сегмента ST и не является признаком ишемии миокарда. Полученные результаты выявили низкий уровень информативности нагрузочной ЭКГ (чувствительность – 37%, специфичность – 80%), что ранее было продемонстрировано в другом исследовании [20].

Определение локализации ишемии миокарда

Следующим этапом нашей работы явилось определение информативности стресс – ЭхоКГ в выявлении зоны ишемии миокарда и, следовательно, локализации гемодинамически значимого стеноза КА. Проведенный анализ продемонстрировал наибольшую чувствительность стресс – ЭхоКГ для ПНА которая составила 88%, менее чувствительным этот метод оказался для ПКА и ОА – 82% и 80% соответственно. В ряде проведенных работ диагностическая ценность стресс-Эхо-КГ в выявлении зоны ишемии миокарда имеет широкий разброс, демонстрируя как высокие [14], так и низкие показатели [21]. Наибольшая чувствительность стресс - ЭхоКГ в выявлении поражения ПНА может быть обусловлена как вариантами анатомического строения КА с небольшой зоной кровоснабжения ОА у ряда больных, так и худшим разрешением ЭхоКГ при оценке кинетики эндокарда боковой стенки левого желудочка сердца [19]. В ряде случаев, больные направляются на проведение стресс - ЭхоКГ уже с известным результатом КАГ для определения значимости выявленных стенозов. Как известно, степень тяжести стеноза КА может влиять на чувствительность стресс – ЭхоКГ [22]. Однако, при стенозах менее 60% вероятность положительного результата не исключается. Это вызывает большой интерес, так как в клинической практике достаточно часто возникает вопрос о целесообразности проведения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием КА при пограничных стенозах (50-75%) [23]. Длительное время оставался противоречивым вопрос: «При каком стенозе КА необходимо проводить эндоваскулярное лечение?». Данный вопрос всегда вызывает живой интерес среди практикующих врачей. Так как в ряде случаев производится реваскуляризация стеноза КА без подтверждения его функциональной значимости, что впоследствии, может приводить к ряду осложнений. В ранее опубликованных работах, посвященных изучению диагностических возможностей стресс – ЭхоКГ, ряд авторов определяли 50% стеноз, как значимый [21, 24], в другом исследовании значимый стеноз КА определяли - $\geq 75\%$ [25]. В рекомендациях по реваскуляризации миокарда [26] гемодинамически значимым считается стеноз 50% и более, при условии **верификации ишемии в зоне кровоснабжения этой артерии**. Таким образом, сужение КА, само по себе не является достаточным основанием для проведения процедуры реваскуляризации миокарда. Только функциональная значимость стеноза может быть показанием для вмешательства на КА, в том числе стентирования. В нашей работе больные были разделены на две группы: со стенозом от 50-75% и со стенозами более 75%. Полученные результаты информативности стресс - ЭхоКГ оказались ожидаемыми, в первой группе чувствительность составила 75%, специфичность - 77%, во второй – 82% и 79% соответственно. Данная тенденция - увеличение чувствительности стресс - ЭхоКГ при увеличении выраженности стеноза КА прослеживается и в другой работе [16].

Результат стресс - ЭхоКГ зависит от многих факторов, таких как: локализация стеноза, склонность к спазму артерий, состояния коллатерального кровотока, и др. Чувствительность стресс - ЭхоКГ в выявлении количества пораженных КА оказалась более высокой при многососудистом поражении, что объясняется большим объемом ишемии. В нашей работе чувствительность при однососудистом поражении была ниже, чем при многососудистом (78% и 88%), что полностью согласуется с данными литературы [16].

Анализ ишемических изменений зарегистрированных при нагрузочной ЭКГ выявил невысокие показатели информативности во всех группах больных. Максимальная чувствительность нагрузочной ЭКГ была зарегистрирована в группах больных с многососудистым поражением (40%) при проведении ВЭМ это объясняется большой площадью ишемии миокарда и большей продолжительностью эпизода ишемии. Чувствительность и специфичность нагрузочной ЭКГ для каждой из КА были низкие (ПКА - 33%; 68%, для ПНА -32%; 85%, для ОА - 28%; 73% соответственно).

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность стресс - ЭхоКГ в определении степени выраженности стеноза КА, что имеет большое практическое значение при отборе пациентов для проведения диагностической КАГ. Результат стресс - ЭхоКГ определяет дальнейшую тактику лечения больного: так, отрицательная проба чаще свидетельствует о нецелесообразности проведения КАГ. У пациентов с уже известным атеросклеротическим поражением КА, отрицательная проба дает возможность отсрочить инвазивное вмешательство [27, 28].

Положительный результат стресс - ЭхоКГ при наличии стеноза КА обычно свидетельствует в пользу реваскуляризации миокарда. В ряде случаев, положительный результат стресс-ЭхоКГ при стенозах КА < 50% может быть следствием неправильной оценки выраженности степени стенозирования КА при КАГ или же, следствием поражения дистальных отделов коронарного русла (при сахарном диабете, коронарном синдроме X). Отрицательный результат стресс - ЭхоКГ свидетельствует о нецелесообразности проведения КАГ как диагностической, так и контрольной у пациентов, ранее подвергшихся реваскуляризации. Вероятнее всего, аналогичный подход должен иметь место и в вопросе о проведении реваскуляризации КА при наличии пограничного стеноза.

Заключение

В нашей работе было показано, что стресс – ЭхоКГ обладает высокой диагностической точностью как в выявлении ИБС, так и в оценке функциональной значимости стеноза КА. Стресс – ЭхоКГ с добутамином оказалась более чувствительной, нежели другие стресс – агенты в выявлении ИБС. Изменения ЭКГ регистрируемые при проведении стресс – ЭхоКГ обладали низкой информативностью во всех группах больных. Факторами, которые повышали информативность стресс – ЭхоКГ оказались: многососудистое поражение, стеноз КА более 75%, поражение ПНА и ранее перенесенный ИМ.

Список литературы

1. Руководство по кардиологии под редакцией Е. И. Чазова М., «Практика» 2014 г. Т.2. С. 514; 617-618.
2. Radensky PW, et al. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 1;79(5):595-599.
3. Beckmanns, Scharti M, Boksch W, et al. Diagnosis of coronary artery disease and viable myocardium by stress echocardiography. *Diagnostic accuracy of different stress modalities.* *Eur Heart J.* 1995;16(supplJ):10-18.
4. Knuuti J. Integrated positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in coronary disease. *Heart.* 2009. Vol. 95. P. 1457–1463.
5. Рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» 2009 г.
6. Европейские рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал №7(111) 2014 г.
7. Beller G.A., Gibson R.S. Sensitivity, specificity and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1987;29:4:241 — 270.
8. Аронов Д. М. Руководство по кардиологии. Под ред. Е. И. Чазова. М., 1982. Т.2.-С. 594-600.
9. Рекомендации Европейской Эхокардиографической Ассоциации стресс - эхокардиография: согласованное мнение экспертов Европейской Эхокардиографической Ассоциации (EAE). Rosa Sicari, Petros Nihoyannopoulos, Arturo Evangelista, Jaroslav Kasperzak, Patrizio Lancellotti, Don Poldermans, Luis Zamorano от имени Европейской эхокардиографической ассоциации. Российский кардиологический журнал 2013;4 (102), приложение 2.
10. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358–367.
11. Amese M, Fioretti PM, Cornel JH, Postma – Tjoa J, Reijs AE, Roelandt JR. Akinesis becoming dyskinesis during high – dose dobutamine stress echocardiography: a marker of myocardial ischaemia or a mechanical phenomenon? *Am J Cardiol* 1994; 73:896-899.
12. Judkins M.P. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. *Radiol Clin North Am* 1968; 6: 467—492.
13. Nedeljkovic I, Ostojic M, Beleslin B et al. Comparison of exercise, dobutamine- atropine and dipyridamole–atropine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4:22.
14. Loimaala A, Groundstroem K, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Comparison of bicycle, heavy isometric, dipyridamole–atropine and dobutamine for diagnosis of myocardial ischaemia. *Am J Cardiol* 1999;84:1396-1400.
15. Михеев Н.Н., Жарикова М.В. Методы комбинированной стресс- эхокардиографии в диагностике стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – №3. – С.51–55.
16. Atar MD, T. Nagai MD, B. Cercek MD, TZ Naqvi MD, H Luo MD, RJ. Siegel MD, FACC. Pacing stress echocardiography: an alternative to pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1935-1941.
17. А.Ю. Васильев, Н.Н. Михеев. Сравнительная характеристика методов комбинированной стресс-эхокардиографии в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий. Ультразвуковая и функциональная диагностика № 6, 2005 С. 73–79.
18. Михеев Н.Н., Тайбер Г.С., Жарикова М.В., Е.А. Соколова. Большие и малые осложнения стресс-эхокардиографии. Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: Сб. научн. трудов девятой научно-практической конференции. – М., 2007. С. 129–135.
19. Eugenio Picano. *Stress Echocardiography Fifth, Completely Revised and Updated Edition* 2009.
20. Cortigiani L., Picano E., Coletta C. Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting. *Am Heart J.* 2001;141(4):621-629.
21. Ángel M Alonso-Gómez, María C Belló, Miguel A Fernández, et al. Stress Echocardiography in the Identification of Left Anterior Descending Coronary Artery Disease in Patients With Inferior Myocardial Infarction and a Positive Exercise Electrocardiography Result. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:545-52. - Vol. 59.
22. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, et. al Didital supine bicycle stress echocardiography: a new technique for evaluating coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:950-956.
23. Ischinger T., Gruentzig A.R., Hollman J. Should coronary arteries with less than 60% diameter stenosis be treated by angioplasty? *Circulation* 1983;68:148—154.
24. Marwik TH. Stress echocardiograph. In: Topol EJ, editor. *Comprehensive Cardiovascular Medicine.* NY: Lippincott – Raven, 1999:14070-40.
25. Atar S, Nagai T, Cercek B, Naqvi TZ, Luo H, Siegel RJ. Pacing stress echocardiography: an alternative to pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(6): 1935-1941.
26. Рекомендации ЕОК по реваскуляризации миокарда Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; Приложение к №3.
27. Chamuleau S.A., van Eck-Smit B.L., Meuwissen M. Adequate patient selection for coronary revascularization: an overview of current methods used in daily clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18:5—15.
28. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow- up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–2111.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

Рубцова Е.В.¹, Мулерова Т.А.^{1,2}, Кузьмина А.А.¹, Огарков М.Ю.^{1,2}

¹ ФГБУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН, г. Кемерово

² ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ

HEART ISCHEMIA AND IMPAIRED LIPID METABOLISM IN THE POPULATION OF GORNAYA SHORIA

E. V. Rubtsova,¹ T. A. Mulerova,^{1,2} A. A. Kuzmina,¹ M. U. Ogarkov^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo

² Institute for Improvement of Physicians, Novokuznetsk

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить особенности липидного профиля и частоту ишемической болезни сердца (ИБС) среди шорцев и некоренных жителей Горной Шории.

Материалы и методы: сплошным методом обследовано 453 жителя Горной Шории (221 человек – шорцы, 232 человека – некоренное население). Изучены показатели липидного спектра крови. Проводилась запись ЭКГ с последующей оценкой её на основании Миннесотского кода. Обследуемые были разделены на 3 возрастные группы: от 19 до 39 лет, от 40 до 59 лет и от 60 лет и старше.

Результаты: распространенность нарушений липидного обмена среди коренного населения ниже, чем среди представителей некоренной национальности. Выявлено влияние этнического фактора на распространенность ИБС: аритмическая форма ИБС определялась только среди некоренных жителей Горной Шории (2,61%), в средней возрастной когорте возможная ишемия миокарда выявлялась чаще среди представителей некоренной национальности (8,70%) по сравнению с коренной (1,77%). Среди коренного этноса обнаружена корреляционная связь между показателями липидного спектра (повышенными уровнями ТГ и ХЛ-ЛОНП) и наличием бессимптомной формы ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, коренное население, Миннесотский код.

SUMMARY

Aim: To study the lipid profile and the prevalence of heart ischemia (HI) among both aboriginal and non-aboriginal inhabitants of Gornaya Shoria.

Materials and methods: we studied 453 inhabitants of Gornaya Shoria (221 Shorians, 232 non-aboriginal inhabitants). The characteristics of the blood lipid spectrum were analyzed. Electric cardiograms were taken and assessed according to the Minnesota Code. The subjects were divided into three age groups: 19 to 39 year old, 40 to 59 year old, and over 60 years.

Results: the prevalence of impaired lipid metabolism was lower among the aboriginal population compared to the non-aboriginal inhabitants. We found an association between ethnicity and the prevalence of HI. The arrhythmic form of HI was seen only among the non-aboriginal inhabitants (2,61%) and the middle age cohort showed a higher prevalence of possible myocardial ischemia among the non-aboriginal population (8,70%) compared to the aboriginal (1,77%). The Shorians showed a correlation between lipid spectrum characteristics (increased levels of triglycerides and very low density cholesterol lipoproteins) and the presence of asymptomatic HI.

Key words: heart ischemia, dislipidemia, aboriginal population, Minnesota Code.

Сведения об авторах

**Мулерова
Татьяна Александровна**

н.с. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН г. Кемерово, канд.мед.наук, асист. каф. кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ

**Кузьмина
Анастасия Александровна**

м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза ФГБУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Огарков
Михаил Юрьевич**

зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН, г. Кемерово, д-р мед наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ

**Ответственный за связь с
редакцией:
Рубцова
Екатерина Васильевна**

м.н.с. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН. E-mail: rubcovak@bk.ru. Тел.: 8-913-281-64-80

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, которая приводит к потере трудоспособности и инвалидизации больных [1,2]. В разных географических зонах частота данной патологии варьирует в широких пределах, в зависимости от этнической принадлежности, демографической структуры, образа жизни и других характерных черт популяции [3].

Одним из важнейших факторов риска развития и прогрессирования ИБС является атерогенная дислипидемия, включающая в себя повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), гипертриглицеридемию и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [2,4]. Наличие дислипидемии, как показано в ряде эпидемиологических исследований, приводит к повышению заболеваемости и смертности [4]. Уровень ХС-ЛПНП прямо пропорционален риску развития ИБС. Напротив, рост уровня ХС-ЛПВП снижает вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий вне зависимости от пола, этнической группы и возраста [4]. Установлено, что при плазменном содержании холестерина около 6,5 ммоль/л заболеваемость и смертность от ИБС вдвое выше, чем при уровне холестерина менее 5,2 ммоль/л [5].

В эпидемиологической оценке распространенности ИБС одним из наиболее значимых методов является электрокардиография (ЭКГ), с последующей оценкой ее по Миннесотскому коду. ЭКГ, снятая в условиях покоя, дает возможность обнаружить большинство лиц, перенесших инфаркт миокарда, а также больных, у которых имеется недостаточность коронарного кровообращения в покое или регистрируются достоверные признаки кардиосклероза (мерцательная аритмия, блокады левой ножки пучка Гиса или атриовентрикулярные блокады), часть случаев ИБС, протекающих без болевого синдрома [6].

Проведение эпидемиологических исследований не ограничивается изучением распространенности заболеваний и их осложнений, а позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболеваний. В связи с чем, необходимость изучения распространенности ИБС в отдельно взятой, относительно изолированной популяции, отличающейся по условиям проживания и пищевому поведению, представляется актуальной.

Цель: Изучить особенности липидного профиля и частоту ИБС среди шорцев и некоренных жителей Горной Шории.

Материал и методы

Проводилось клинико-эпидемиологическое исследование населения Горной Шории (сплошным методом обследовано 453 человека, из них 221 человек – шорцы, 232 человека – некоренное население). Обследование проводилось в 3 труднодоступных поселках с компактным проживанием коренного населения: в Ортоне, Усть-Кабырзе и Шерегеше. В состав экспедиции вошли специалисты ФГБУ НИИ «КПССЗ» СО РАН и ГБОУ ДПО «НГИУВ» - кардиолог, терапевт, эндокринолог, офтальмолог, невролог. Осмотры проводились по стандартным методикам на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. ЭКГ регистрировалась при помощи электрокардиографа «SCHILLER CARDIOVIT AT-2», в положении лежа, в 12

стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25мм/сек. Оценка проводилась по стандартным критериям и на основании Миннесотского кода. Обследуемые были разделены на 3 возрастные группы: младшая – от 19 до 39 лет, средняя – от 40 до 59 лет и старшая – 60 лет и старше.

Изучены показатели липидного спектра крови (ОХС, ХС-ЛПВП, триглицериды (ТГ), ХС-ЛПНП, холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХС-ЛОНП)). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями IV пересмотра 2009 года.

Для характеристики количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m). При фактическом распределении близком к нормальному и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

Результаты

Нами выявлено что, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипоальфа- и гипербетахолестеринемия, а так же повышенный ИА встречались реже у представителей коренного населения Горной Шории (см.табл. 1).

В обследованных популяциях средние показатели ОХС были выше нормы. Среди женщин уровень данного показателя оказался меньше у представительниц коренного этноса по сравнению с некоренным. Среди мужчин средние значения ОХС не различались в зависимости от этнической принадлежности. При этом отмечалась общая для этнических групп тенденция к более высоким значениям данного показателя у женщин по сравнению с таковыми у мужчин. Выше нормативных в сравниваемых этнических группах оказались и средние уровни ХС-ЛПНП. Среднее значение данного показателя липидного спектра у мужчин-шорцев не отличалось от такового у мужчин некоренной национальности. Средняя величина ХС-ЛПНП среди женщин-шорцев была значимо ниже по сравнению с женщинами некоренного этноса. Средние концентрации ХС-ЛПНП в рассматриваемых группах, были выше у женщин, чем у мужчин.

Средний уровень ТГ был ниже у мужчин коренной национальности по сравнению с таковым у некоренной. Среди женщин выявлена аналогичная закономерность.

Как у мужчин, так и у женщин средние уровни ХС-ЛПВП оказались выше в коренной этнической группе по сравнению с таковыми у представителей некоренной национальности.

Средний уровень ХС-ЛПОНП был ниже у мужчин коренного этноса по сравнению с таковым у представителей некоренного. Среди женщин в зависимости от этнической принадлежности различий по данному показателю липидного спектра выявлено не было.

Не было выявлено различий между женщинами двух этнических групп при сопоставлении средних значений ИА. Среди мужчин ИА был ниже у шорцев по сравнению с таковым у не-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп по биохимическим параметрам

Характеристика	Коренные жители	Некоренные жители	p
Гиперхолестеринемия	46,34%	53,66%	p=0,018
Гипертриглицеридемия	42,52%	57,48%	p=0,009
Гипоальфахолестеринемия	39,84%	60,16%	p=0,001
Гипербетахолестеринемия	44,02%	55,98%	p=0,001
Повышенный ИА	41,54%	58,46%	p=0,003

Таблица 2. Средние показатели липидов у жителей Горной Шории

мужчины		p	женщины		p
коренные	некоренные		коренные	некоренные	
Средние уровни ОХС (ммоль/л)					
5,40±0,14	5,55±0,20	p=0,558	5,72±0,13	6,11±0,12	p=0,023
Средние уровни ХС-ЛПНП (ммоль/л)					
3,05±0,11	3,33±0,15	p=0,136	3,33±0,11	3,77±0,10	p=0,002
Средние уровни ТГ(ммоль/л)					
1,30±0,10	1,85±0,21	p=0,009	1,56±0,10	2,03±0,14	p=0,007
Средние уровни ХС-ЛПВП (ммоль/л)					
1,51±0,07	1,19±0,05	p=0,003	1,46±0,05	1,33±0,04	p=0,026
Средние уровни ХС-ЛПОНП (ммоль/л)					
0,60±0,05	0,89±0,10	p=0,003	0,73±0,04	1,66±0,74	p=0,248
Средние уровни ИА (ммоль/л)					
2,99±0,17	3,93±0,27	p=0,002	3,38±0,17	4,77±0,73	p=0,085

коренных представителей. При этом средний ИА у женщин некоренной этнической группы был выше общепринятой нормы, что указывало на значительную степень атерогенного сдвига у лиц данной популяции (см.табл. 2).

Распределение форм ИБС по критериям Миннесотского кода среди жителей Горной Шории отражено в таблице 3.

Отмечено, что аритмическая форма ИБС определялась лишь у представителей некоренного этноса, у них же значимо чаще встречались критерии возможной ишемии миокарда.

Экспрессия различных форм ИБС (см. табл. 4) зависела от возраста: в младшей возрастной когорте зарегистрировано меньше форм ИБС чем в более старших. Установлено что в возрастной когорте от 40 до 59 лет возможная ишемия миокарда статистически значимо реже встречалась среди коренного этноса, а в старшей возрастной группе определенный ИМ выявлялся чаще среди шорцев.

Среди коренного населения отмечена статистически значимая корреляция между бессимптомной формой ишемии и уровнем ТГ и ХС-ЛОНП: в когорте лиц, имеющих данную патологию средние значения липидов составили 2,77±1,32 ммоль/л и 1,27±0,60 ммоль/л, по сравнению со здоровой когортой – 1,43±0,06 ммоль/л и 0,66±0,03 ммоль/л соответственно (p=0,002) (p=0,003). Среди некоренного населения корреляционной связи между различными формами ИБС и липидными показателями выявлено не было.

Обсуждение

Американские ученые J. Strong и соавт. сделали вывод, что имеются существенные расовые различия в выражен-

ности атеросклероза, но географические различия более значимы, чем расовые и половые. Они подчеркнули влияние географических и этнических факторов на выраженность атеросклероза [7]. При обследовании населения Горной Шории мы выявили менее атерогенный характер липидного спектра среди представителей коренной национальности. В результате проживания в экстремальных условиях, в удаленных, изолированных местностях у коренных жителей формируются определенные традиции в поведении и питании. Высокие энергозатраты при осуществлении традиционных промыслов (охота, рыбалка, животноводство, сбор грибов и растений) являются одним из механизмов антиатерогенной защиты, за счет утилизации энергоемких компонентов [8,9]. Аналогичные результаты были получены при обследовании коренного населения Приамурья: у эвенов средние значения ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП оказались ниже, а ХС-ЛПВП выше таковых у пришлого населения [10]. Сходные данные демонстрируют авторы при обследовании коренного населения республики Мордовия. В группе мордовской национальности уровень ОХС так же был значимо ниже, чем среди некоренных жителей [11].

По результатам базового эпидемиологического исследования открытой популяции Тюмени, распространенность ИБС увеличивалась с возрастом [12]. В ходе нашего исследования установлено, что определенный инфаркт миокарда выявлялся только в старшей возрастной группе. У представителей средней возрастной когорты возможная ишемия миокарда определялась чаще у некоренных жителей по сравнению с коренными. Аритмическая форма ИБС выявлялась только среди некоренного этноса в старшей возрастной группе.

Анализ взаимосвязи липидного спектра с наличием ИБС

Таблица 3. Распределение форм ИБС по критериям Миннесотского кода

Критерии	Коренные жители	Некоренные жители	p
Определенный инфаркт миокарда	1,36%	0,43%	p=0,294
Бессимптомная ИБС	2,73%	4,78%	p=0,253
Возможная ИБС	3,64%	7,83%	p=0,057
Ишемия с гипертрофией миокарда левого желудочка	1,82%	1,74%	p=0,949
Аритмическая форма ИБС	0%	2,61%	p=0,016

Таблица 4. Корреляция форм ИБС по критериям Миннесотского кода с возрастом

Критерии	Коренные жители	Некоренные жители	p
Младшая возрастная группа			
бессимптомная форма ИБС	1,69%	3,23%	p=0,641
возможная ишемия миокарда	1,69%	0%	p=0,466
ишемия с гипертрофией ЛЖ	1,69%	0%	p=0,466
Средняя возрастная группа			
бессимптомная форма ИБС	2,65%	1,09%	p=0,421
возможная ишемия миокарда	1,77%	8,70%	p=0,022
ишемия с гипертрофией миокарда ЛЖ	0%	2,17%	p=0,115
Старшая возрастная группа			
определенный ИМ	6,25%	0,93%	p=0,054
бессимптомная форма ИБС	4,17%	8,41%	p=0,341
возможная ишемия миокарда	10,42%	9,35%	p=0,834
ишемия с гипертрофией миокарда ЛЖ	6,25%	1,87%	p=0,154
аритмическая формы ИБС	0%	5,61%	p=0,094

выявил корреляцию между повышенными уровнями ТГ, ХС-ЛОНП с данным заболеванием. Аналогичные данные получил М.И. Воевода при обследовании жителей Якутии: у лиц, страдающих ИБС средние значения ТГ и ХС-ЛОНП были выше, чем у здоровых, при этом у коренных жителей эти показатели были выше, чем у некоренных [13].

Заключение

Распространенность нарушений липидного обмена среди коренного населения ниже, чем среди представителей некоренной национальности.

Выявлено влияние этнического фактора на распространенность ИБС: аритмическая форма ИБС определялась только среди некоренных жителей Горной Шории (2,61%), в средней возрастной когорте возможная ишемия миокарда выявлялась чаще среди представителей некоренной национальности (8,70%) по сравнению с коренной (1,77%).

Среди коренного этноса обнаружена корреляционная связь между показателями липидного спектра (повышенными уровнями ТГ и ХЛ-ЛОНП) и наличием бессимптомной формы ИБС.

Список литературы

1. Ройберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие – 3-е изд. М.: ДЕДпресс-информ, 2013.
2. Оганов Р.Г. Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний - основа улучшения демографической ситуации в России. Кардиова-

- скулярная терапия и профилактика 2005; 3:4–9.
3. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на севере (литературный обзор). Бюллетень сибирской медицины 2013; 1:93–100.
4. Коваленко В.Н. (ред.) Руководство по кардиологии. К.: МОРИОН, 2008.
5. Хренов А.А., Федосеева В.М. Терапия. Симферополь 2002; с. 669–708.
6. Ганелина И.Е. (ред.) Ишемическая болезнь сердца. Л.: Медицина, 1977.
7. McGill HC Jr, Strong JP. The geographic pathology of atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1968 Nov 21;149(2):923–927.
8. Khang, Y.H., Lynch J.W., Cho H.J. Explaining age-specific inequalities in mortality from all causes, cardiovascular disease and ischaemic heart disease among South Korean male public servants: relative and absolute perspectives. Heart 2008; 94(1):75–82.
9. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и соавт. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей. Клиническая медицина 2007; 2:33–36.
10. Рябова Т.И., Попова Т.В. Липидный. Спектр сыворотки крови у коренного (эвены, нанайцы, ульчи) и пришлого населения приамурья Дальневост. Мед. Журн. 2010; 4:106–108.
11. Гончарова Л.Н., Снеговский В.А., Кузовенкова О.Н. Распространенность факторов риска артериальной гипертонии среди коренного населения республики мордовия. Казанский медицинский журнал 2010г; 1:97–101.
12. Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и риск сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции Тюмени. Кардиология 2006; 1:18–19.
13. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Семаева Е.В. и соавт. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири. Бюллетень СО РАМН 2003; 3:47–51.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО СОСТАВА ИНТИМЫ И МЕДИИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПРОТЕОМНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ

Жетишева Р.А.¹, Ковалева М.А.², Галахов И.Е.¹, Каменихина И.А.², Новикова Л.А.², Шогенова М.Х.¹, Карпов А.М.¹, Ковалев Л.И.²,
Наумов В.Г.¹

¹ НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
² Институт биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук

STUDY OF INTIMA AND MEDIA PROTEIN COMPOSITION CHANGES OF THORACIC AORTA IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN ATHEROSCLEROTIC LESIONS WITH PROTEOMIC TECHNOLOGIES

R.A. Zhetisheva¹, M.A. Kovaleva², I.A. Kamenihina², I.E. Galahov¹, L.A. Novikova², M.H. Shogenova¹, A.M. Karpov¹, L.I. Kovalev²,
V.G. Naumov¹

¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,
Federal State Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex»
of Ministry of Healthcare of Russian Federation
² A.N. Bach Institute of Biochemistry RAS

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить изменения белкового состава интимы и меди грудного отдела аорты в норме и при атеросклеротическом поражении протеомными технологиями с определением специфичности белкового состава и идентификацией наиболее выраженных белковых изменений. Расширить комплексную многоуровневую базу данных о белках медиального слоя аорты.

Материалы и методы: материалом для исследования являлись аутопсийные образцы, полученные от больных с распространенным атеросклерозом (в том числе и коронарных артерий) (n=14). Белки исследовали в участках пораженной ткани с атеросклеротическими изменениями и без поражения. Для изучения белкового состава применяли комплекс протеомных технологий: двумерный электрофорез по О'Фарреллу, модификации NEPHGE, IEF, времяпролетную и тандемную MALDI-TOF масс-спектрометрию и др. Анализ изображений проводили с помощью программы MELANIE (версия 6 и 7).

Результаты: при протеомном исследовании слоев грудного отдела аорты при атеросклерозе, в зонах пораженных патологическим процессом, выявлено накопление аполипопротеина А1 (с измененными физико-химическими свойствами), не типичных белковых продуктов β-фибриногена и катепсина D, аллельного варианта 335R макрофаг кэппирующего белка - 1 и изменение электрофоретических свойств изоформы 2 глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.

SUMMARY

Aim: to study intima and media protein composition changes in the thoracic aorta in normal and in atherosclerotic lesions using proteomic technologies with specificity of the protein composition determination and most pronounced protein changes identification. To expand a comprehensive multi-level database of aorta's medial layer proteins.

Materials and methods: the study materials were autopsy specimens, obtained from patients with advanced atherosclerosis (including coronary arteries) (n = 14). Proteins were investigated in normal tissue and affected with atherosclerosis. To study protein composition we used two-dimensional electrophoresis by O'Farrell; modifications NEPHGE, IEF; time-of-flight spectrometry and MALDI-TOF tandem mass spectrometry and others. Image analysis was performed using the MELANIE (version 6 and 7).

Results: proteomic study of thoracic aorta layers in atherosclerosis revealed accumulation of apolipoprotein A1 with altered physico-chemical characteristics, atypical protein products of β-fibrinogen and cathepsin D, 335R allelic variant of macrophage capping protein-1 and electrophoretic properties changes of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase isoform 2.

Conclusion: in all cases studied, the amount of non-regulatory proteins was more represented in the intima tissue, and to a lesser degree in the media, which apparently reflects the lesion depth of the aortic wall. Multi-level computer database of the medial layer proteins of human aorta is greatly expanded and could be useful

Заключение: в исследованных случаях, количество ненормативных белков было более представлено в ткани интимы, и в меньшей степени в ткани медиального слоя, что, отражает глубину поражения стенки аорты. Многоуровневая компьютерная база данных белков медиального слоя аорты человека на сегодняшний день нами значительно расширена и может быть пригодна для исследования механизмов патогенеза атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, белковый состав интимы и медиа, протеомные технологии.

for further atherosclerosis pathogenesis research.

Key words: Atherosclerosis, intima and media protein composition, proteomics technologies

Сведения об авторах

Ковалева Марина Анатольевна	д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований института биохимии им. А.Н.Баха РАН. mkovalyova@inbi.ras.ru
Галахов Игорь Евгеньевич	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологической анатомии отдела сердечно-сосудистой патологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.
Каменихина Инна Анатольевна	ведущий специалист центра коллективного пользования института биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук, innakami@ya.ru
Новикова Людмила Анатольевна	научный сотрудник центра коллективного пользования института биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук, lunovikova@mail.ru.
Карпов Александр Михайлович	анестезиолог-реаниматолог при палате реанимации и интенсивной терапии 2 кардиологического отделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России karpovmd@gmail.com
Ковалев Леонид Иванович	д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований института биохимии им. А.Н.Баха РАН kovalyov@inbi.ras.ru.
Наумов Владимир Геннадьевич	д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России cardionaum@yandex.ru
Жетишева Радима Анатольевна	аспирант отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России merowa@bk.ru
Ответственный за связь с редакцией: Шогенова Марьяна Хабасовна	аспирант отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России m-shogen@yandex.ru, Москва 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 30, кв.1012.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – одна из наиболее важных медико-социальных проблем, обуславливающих смертность населения. Протеомные исследования могут расширить представления о ключевых белках, участвующих в патогенезе атеросклероза. К настоящему времени, сравнительно мало таких исследований выполнено на тканях сосудов по выявлению и идентификации маркеров/мишеней коррекции патологии [1,3,4,7].

В настоящей работе представлены результаты изучения протеомными технологиями белковых профилей в слоях грудного отдела аорты человека, и наиболее часто встречающихся изменений в зонах патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биоматериалом исследования являлись аутопсийные образцы грудного отдела аорты, полученные в течение 1 суток после смерти (n=14). Белки исследовали в аутопсийных образцах, полученных от больных с распространенным атеросклерозом (в том числе и коронарных артерий), у мужчин 64,3%

и женщин 35,7% в возрасте от 53 до 75 лет (средний возраст, включенных в исследование умерших составил 69±6,6лет). В работу включены, умершие без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе (n=2), с ИМ (n=8) и с повторным ИМ (n=4).

Адвенцию удаляли механически, аорту рассекали и промывали в холодном физиологическом растворе для удаления остаточной крови. Из фрагментов грудного отдела аорты вырезали участки размерами 1,0 x 1,5 см без атеросклеротических изменений, а также участки, соответствующие различным видам атеросклеротических поражений (жировая инфильтрация/жировая полоса, липофиброзная бляшка), в соответствии с классификацией Stary [8].

Интиму отделяли от медиа по внутренней пограничной эластической мембране. Экстракцию белков из тканей, последующее фракционирование белков модифицированным методом двумерного электрофореза в ПААГ по О'Фарреллу и окрашивание белковых фракций кумасси голубым R-250/азотнокислым серебром проводили, как описано ранее [14]. Белковые фракции вырезали из двумерных электрофореграмм, проводили гидролиз анализируемых белков трипсином и экстракцию полученных пептидов согласно протоколам [15], с некоторыми модификациями [16]. 0,5 мкл образца,

содержащего триптические пептиды, смешивали на масс-спектрометрической подложке с таким же объемом раствора 10 мг/мл 2,5-дигидроксibenзойной кислоты ("Sigma", США) в 20%-ном ацетонитриле, содержавшем 0,1% трифторуксусной кислоты, и высушивали на воздухе. Масс-спектры получали на MALDI-времяпролетном-масс-спектрометре Ultraflextreme (Bruker Daltonics, USA) с УФ-лазером (336 нм) в режиме положительных ионов в диапазоне масс 500-8000 Да и калибровали их, используя известные пики аутолиза трипсина. При проведении MS/MS анализа масс-спектры регистрировались в тандемном режиме с детекцией позитивных ионов. Точность измеренных моноизотопных масс в рефлектомоде после докалибровки по пикам аутолиза трипсина составляла 0.005%, точность измеренных масс фрагментов – ± 1 Да. Для идентификации белков полученные масс-спектры анализировали с помощью программы Mascot (Matrixscience, США) по базам данных Национального центра биотехнологической информации США, принимая точность определения массы ионов равной 0,01% и допуская возможность модификации цистеинов акриламидом и окисления метионинов, а в случае с аполипопротеином и образованием N-концевого пироглутамата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При сравнительном изучении белкового состава патологического объекта протеомными технологиями необходимо первоначально получить информацию о его нормальном составе (создать коллекцию электрофореграмм исследованного объекта, сделать синтетическую карту и представить результаты идентификации белков нормального состояния объекта в доступном для исследователей формате в электронном виде). Протеомная база данных белков медиального слоя аорты, с результатами идентификации 29 белковых фракций находится в открытом доступе в Интернете (www.mp.inbi.ras.ru) [2]. В результате исследования были идентифицированы еще 54 постоянно встречающихся мажорных белковых пятна, представленные на двумерных электрофореграммах белков интимы и меди аорты. Сравнительный анализ белкового состава этих тканей показал, что можно выделить три группы белков: специфичные для интимы, специфичные для медиального слоя и общие для обеих структур. По результатам сравнительного анализа слоев аорты от разных лиц специфичными для интимы оказались 6 белковых фракций (β и γ фибриноген, представленные в виде 2-х пар пятен, и белки базальных мембран: ламин А/С и протеогликан – проларгин). Фибриноген- β представлен в ткани нормы как мажорный (основной) компонент, а γ -изоформа, как и ламин А/С с проларгином, в следовых количествах. В медиальном слое аорты, как следствие присутствия выраженного количества гладкомышечных клеток, были выявлены электрофоретические изоформы трансгелинов, легкой цепи гладкомышечного миозина, гладкомышечных кальпонинов и белка S100-A11. Новые результаты идентификации гладкомышечных и общих белков внесены в базу данных белков медиального слоя аорты.

При сравнительном протеомном исследовании белкового состава грудного отдела аорты в ряду норма - липидное пятно/полоса - липофиброзная бляшка было выявлено сочетанное появление и динамическое увеличение (рис.1) количества только нескольких белков или их не канонических изоформ (аполипопротеина А1, нетипичных изоформ β -фибриногена и катепсина D, макрофаг кэспирующего белка 1) и изменение

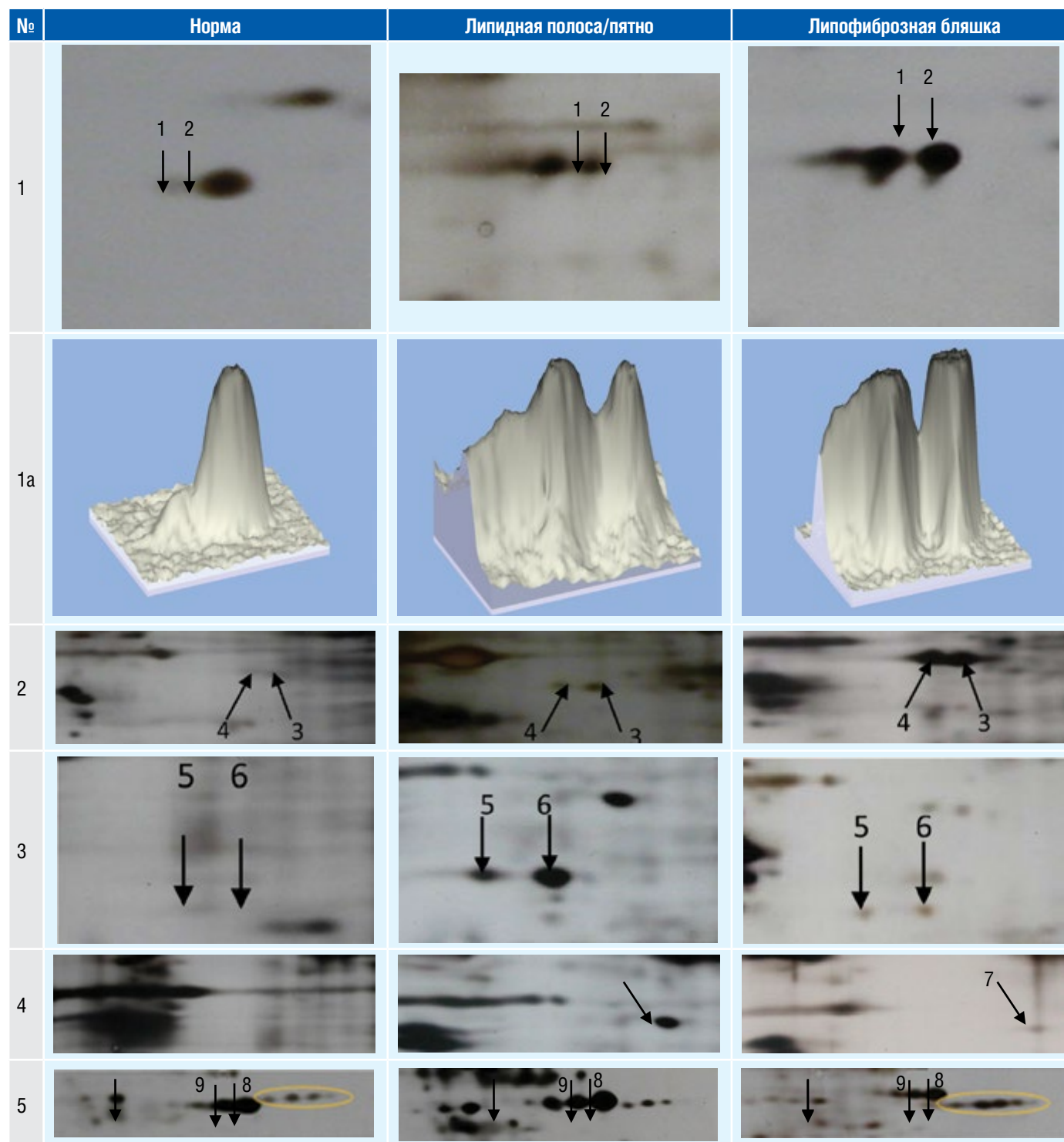
электрофоретических свойств изоформы 2 глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Результаты масс-спектрометрической идентификации этих белков приведены в таблице 1.

Три первых группы белков были представлены на электрофореграммах в виде двух полипептидных пятен, различающихся по *pI*, что обычно характерно в протеомных исследованиях для посттрансляционной модификации одного из вариантов белка, но типы модификаций из стандартных для масс-спектрометрических исследований определить не удалось.

Первый ряд (рис.1) показывает изменения в белковых пятнах, идентифицированных как представители семейства аполипопротеина А1, которые присутствовали в ткани аорты в выраженном количестве, а в ряде случаев и сопоставимых/превышающих по количеству такие структурные белки аорты как актин и тропомиозины. По результатам компьютерной денситометрии (рис.1а) в норме имела главную фракция и минорная (количественное соотношение составляло 10:1) с более кислой *pI*. В липидной полосе/пятне появилась, как главное пятно, более кислая изоформа в соотношении 7:3. В липофиброзной бляшке распределение изоформ стабилизировалось на уровне 1:1. По соотношению количества выявленных масс пептидов/вероятностному коэффициенту достоверности во всех случаях проведенной идентификации от разных пациентов ($n=7$) на первом месте всегда оказывалась кристаллическая структура свободного от липидов аполипопротеина А1 (запись в базе данных NCBI protein gi:90108664), с мол. массой в 28 кДа, несколько отличающаяся от продукта гена канонического проаполипопротеина А1 (запись в базе данных NCBI protein gi:4557321). Во всех случаях детектировались пептиды, подтвержденные тандемной масс-спектрометрией как принадлежащие N и C – концевой последовательности, и ряд промежуточных. По выявленным массам пептидов перекрывалось до 95% аминокислотной последовательности этого белка. Но экспериментальная масса/*pI* данных пятен составляла 23,0-23,5/5,60-5,55, при теоретически расчетной в 28 кДа. Такие изменения электрофоретической подвижности этого белка могут быть связаны только с конформационными изменениями в молекуле, ее неполным разворачиванием при взаимодействии с ДДС-На, обусловленным каким-то модифицированием молекулы, связанным с процессом атерогенеза. Экспериментально определенная мол. масса выявленного аполипопротеина А1 при атеросклерозе в работе Duran M. [5] также скорее близка к 24 кДа.

Во втором ряду (№2) показаны изменения количества представителя семейства β -фибриногена (два пятна), появляющиеся на стадии липидное пятно/полоса, и увеличивавшиеся до мажорных значений на стадии липофиброзной бляшки. По результатам идентификации они соответствовали укороченной форме β -фибриногена, полученной в кристаллическом виде и обозначенной как цепь В фрагмента β -фибриногена D, полностью соответствующая фрагменту 164-491 аминокислотной позиции канонического β -фибриногена. В базе данных NCBI protein представлено 36 записей о получении кристаллических структур этого белка с идентичной аминокислотной последовательностью. Теоретическая мол. масса данного белка составляет 37,6 кДа, что совпадает с экспериментальными данными, притом что обычная форма β -фибриногена имеет массу в 52,3 кДа. β -фибриноген с подобной массой обнаруживали при атеросклерозе ранее и другие авторы [4,5]. Появление этого белка коррелировало с накоплением канонического β -фибриногена в интиме в области патологических изменений. Роль фибри-

Рис.1. Фрагменты двумерных электрофореграмм зон белков, проявляющих изменения при атеросклеротическом процессе в ткани аорты.



Строка 1 – зона аполипопротеина A1, 1a – трехмерные модели сравнительной компьютерной денситометрии зоны аполипопротеина A1, 2 – зона укороченной изоформы β -фибриногена, 3 – зона укороченной изоформы катепсина D, 4 – зона макрофаг-экспрессирующего белка 1, 5 – зона изоформы 2 глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Стрелками с номерами обозначены идентифицированные белки в соответствии с Табл. 1. Овалом выделена область гладкомышечных кальпонинов, стрелкой без номера местонахождение аннексина A2. Окрашивание азотнокислым серебром.

ногенов в прогрессировании атеросклероза широко отражена в соответствующей медицинской литературе [12], но полученные результаты показывают наиболее существенное участие в этом процессе β -фибриногена, и, очевидно, его продуктов протеолитического процессинга. Появление атипичных (укороченных) форм представителя семейства катепсина D показано в третьем ряду (№3). Канонический катепсин D имеет мол. мас-

су в 42,8 кДа, и он не детектировался на электрофореграммах. Выявленные изоформы не превышали по массе 26,2 кДа и по своей аминокислотной последовательности полностью соответствовали позициям 170 - 400 канонического катепсина D, что показывает, что они могут явиться следствием активации аутокаталитического протеолиза в зоне патологических изменений. Белок с такими параметрами выявлялся и раньше [5].

Таблица 1. Результаты идентификации MALDI-TOF масс-спектрометрией пятен аномальных белков, появившихся в ткани стенки аорты при атеросклерозе

№	Название белка	Номер в NCBI protein	**	% перекрытия *	Mw/pI эксперим.	Mw/pI теорет.
1	Цепь А кристаллической структуры аполипопротеина А-1 свободного от липидов	90108664	818/56	90	23,0/5,60	28,1/5,27
2	Цепь А кристаллической структуры аполипопротеина А-1 свободного от липидов	90108664	619/56	90	23,0/5,50	28,1/5,27
3	Цепь В кристаллической структуры фрагмента D фибриногена	2781208	348/35	82	38,0/5,60	37,6/5,84
4	Цепь В кристаллической структуры фрагмента D фибриногена	2781208	359/35	82	38,0/5,70	37,6/5,84
5	Цепь В кристаллической структуры нативной и ингиби-рованной формы катепсина D	407280288	210/21	66	26,2/5,30	26,2/5,31
6	Цепь В кристаллической структуры нативной и ингибированной формы катепсина D	407280288	181/16	66	26,2/5,35	26,2/5,31
7	Смесь изоформы 1 макрофаг-кэппирующего и цепи А, кристаллической структуры мутантного макрофаг-кэп-пирующего белка	63252913 33357110	172/20 402/18+2 msms	74 64	39,5/5,70	38,5/5,82 38,6/5,42
8	Изоформа 2 глице-ральдегид-3-фос-фатдегидрогеназы	378404908	253/34	91	31,5/8,30	31,5/7,15
9	Изоформа 2 глице-ральдегид-3-фос-фатдегидрогеназы	378404908	206/21	58	31,5/8,20	31,5/7,15

*% совпадения с аминокислотной последовательностью белка

** Вероятностный коэффициент достоверности/количество совпадающих масс пептидов

Роль катепсинов также широко освещена в литературе, они играют существенную роль в нестабильности атеромных бляшек [12,17]. По результатам идентификации выявленный белок соответствовал только одному варианту катепсина, также полученному в кристаллическом виде, и очевидно, что только в силу количественного присутствия его роль наиболее существенна в процессе атерогенеза.

Накопление макрофагов в ткани сосудов является одним из существенных этапов механизмов атерогенеза. Макрофаг-кэппирующий белок 1 (ряд №4), единственный представитель этого типа клеток, был выявлен в ткани аорты в значительном количестве в зоне патологических изменений, что и показывает его существенную роль в атерогенезе. Он идентифицировался как смесь обычного варианта белка и аллельной изоформы, характеризующейся аминокислотной заменой 335 Н-Р, что подтверждено анализом у 3-х разных пациентов, в том числе и тандемной масс-спектрометрией соответствующего триптического пептида (рис.2).

Частоты встречаемости этих аллелей существенно различаются у разных этнических групп (запись rs6886 в базе данных NCBI SNP), различающихся и уровнем встречаемости атеросклероза. Смещение частоты встречаемости в сторону варианта 335R при атеросклерозе уже отмечено в литературе [18]. Очевидно, что наличие этого варианта способствует повышенной адгезии макрофагов на фоне появления модифицированных форм аполипопротеина А1 и более активному развитию атеросклеротических изменений в стенках сосудов.

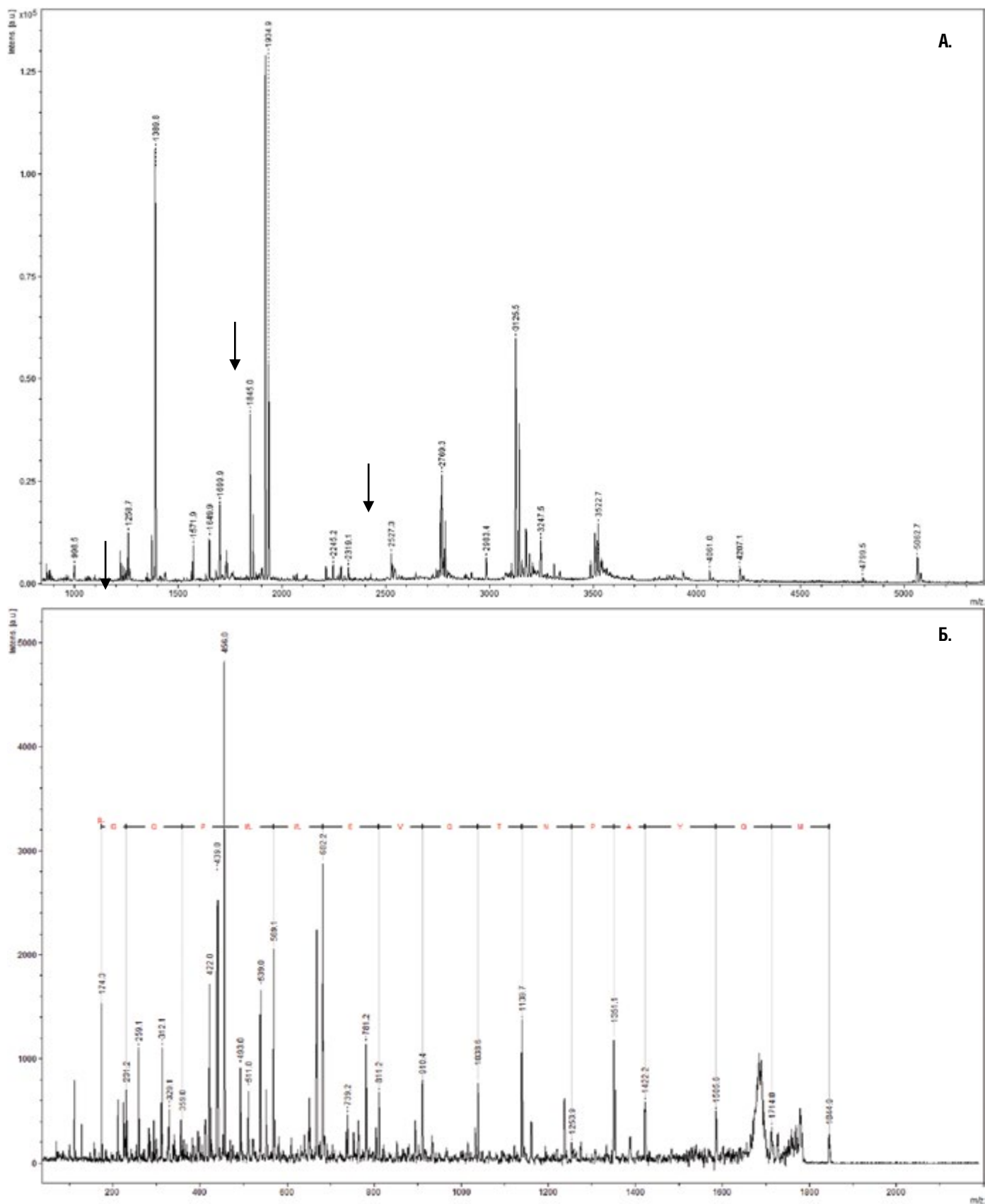
Постепенные изменения электрофоретической подвижности были выявлены для изоформы 2 глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (строка №5). В ткани интимы как белок домашнего хозяйства он представлен в выраженном ко-

личестве, но детектировать изменения по массе, без наличия рядом стабильно присутствующих белков, затруднительно в силу незначительных изменений белка по массе. Послойное изучение ткани аорты как раз и помогло решить этот вопрос. В медиальном слое, рядом с ГЗФД, дополнительно находятся гладкомышечные белки – семейство гладкомышечных кальпонинов и аннексин А2, которые имеют расчетную мол. массу в 32-33 кДа, а расчетная масса ГЗФД составляет 31,5 кДа (что совпадает с экспериментальными данными), и на этом фоне изменения становятся явно заметными. В более чем половине случаев отмечалось постепенное повышение мол. массы ГЗФД на 2-2,5 кДа с дальнейшей стабилизацией по массе на стадии липофиброзной бляшки. Изменение электрофоретической подвижности глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы при атеросклерозе уже было выявлено много ранее.

Белок выделяли и получали в кристаллической форме из скелетных мышц пациентов с атеросклерозом и сравнивали с контрольной группой. Тогда же и был отмечен сдвиг массы ГЗФД в сторону повышения [9]. При этом наблюдалось снижение активности фермента на 44% и уменьшение его термолабильности. Позднее было показано, что окисленные липопротеины низкой плотности вызывает изменения в гликолизе, связанные с функционированием глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [10], и были отмечены существенные количественные изменения в уровнях экспрессии ГЗФД в дедифференцированных и пролиферирующих гладкомышечных клетках, в отличие от цитоплазмы сокращающихся гладкомышечных клеток [11]. Можно отметить, что в области патологических изменений отмечаются и изменения в ферментах гликолиза.

Таким образом, если ввести условную градацию наличия аномальных белков в исследуемых образцах грудного отдела аорты

Рис. 2. А - спектр пиков масс триптических фрагментов пятна макрофаг-кэппирующего белка 1. Стрелками отмечены специфические пики масс пептида 320 - 335 при аминокислотной замене 335 Н-Р (m/z 1844,95, R) и пептида 320-341 (m/z 2527.25, H). Б - масс-спектр фрагментации иона m/z 1844,95 (наблюдается у-серия фрагментных ионов с точностью 1Да)

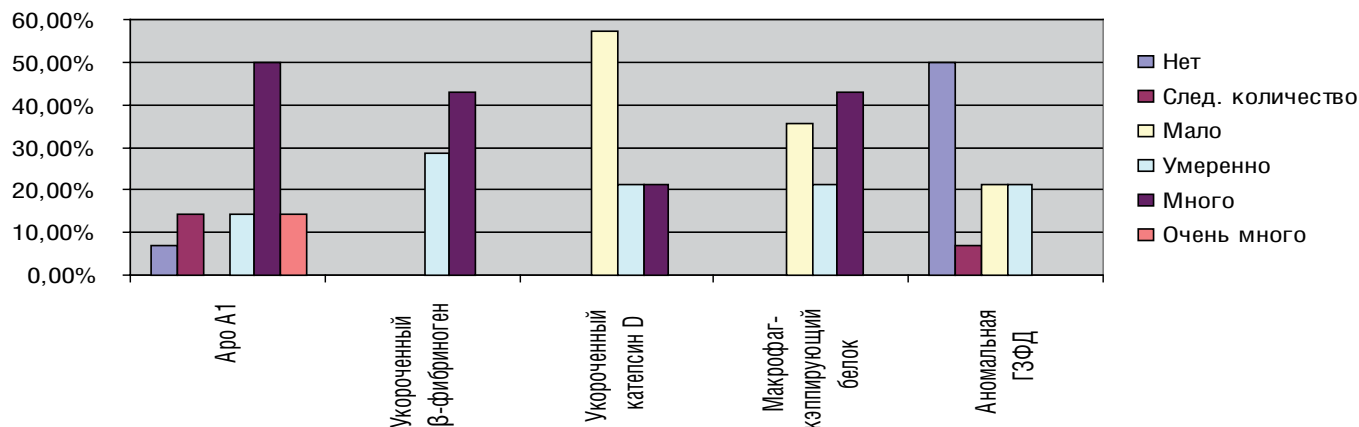


(нет, следовое количество, мало, умеренно, много и очень много), а именно в участках с липофиброзной бляшкой, то мы получим, что в ряду наиболее часто встречающихся белков наибольшие проценты сосредоточены в пределах мало, умеренно и много (рис.3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что значимые изменения в протеомном профиле появляются уже на ранних стадиях атеросклероза. Ос-

Рис.3. Процентное соотношение накопления наиболее часто встречающихся измененных белков при атеросклерозе.



новые патологические изменения сосредоточены в интиме, и только вторично затрагивается медиальный слой. Все найденные изменения укладываются в последовательные стадии развития атеросклеротических изменений [12], но полученные результаты позволяют выделить группу конкретных представителей групп белковых семейств, наиболее существенных для этого процесса.

Ранее разработанная многоуровневая компьютерная база данных белков медиального слоя аорты человека, на сегодняшний день нами расширена и значительно дополнена и может быть пригодна для исследования механизмов патогенеза атеросклероза.

Список литературы

1. Собенин И.А., Жуковский Н.С., Каранодин В.П., Ковалев Л.И., Мясоедова В.А., Банфи К., Шишкин С.С., Орехов А.Н. Изменения протеомного профиля интимы и меди аорты человека при атеросклерозе. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – №12 (4). – 54-61.
2. Ковалева М.А. Протеомные базы данных для поиска тканеспецифичных белковых маркеров мышечных органов. Автореф. дисс. докт. М. 2013. 48 с.
3. Donners M.M., Verluyten M.J., Bouwman F.G. et al. Proteomic analysis of differential protein expression in human atherosclerotic plaque progression. J. Path. 2005. 206. 2. 39-45.
4. Duran M.C., Mas S., Martin-Ventura J.L. et al. Proteomic analysis of human vessels: application to atherosclerotic plaques. Proteomics. 2003. 3. 6. 973-978.
5. Duran M.C., Martin-Ventura J.L., Mohammed S., Barderas M.G., Blanco-Colio L.M., Mas S., Moral V., Ortega L., Tunon J., Jensen O., Vivanco F., Egido J. Atorvastatin modulates the profile of proteins released by human atherosclerotic plaques. Eur. J. of Pharm. 2007. 562. 119-129.
6. Fach M.E., Garulagan L.A., Gao J. et al. In vitro biomarker discovery for atherosclerosis by proteomics. Mol. Cell Proteomics. 2004. V.3. 1200-1210.
7. Leppeda A.J., Cigliano A., Cerchi G.M. et al. A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from carotid arteries. Atherosclerosis. 2009. 203. 1. 112-118.
8. Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. 20. 5. 1177-1178.
9. Гильямирова Ф.Н. Постникова Н.Н. Глицеральальдегидфосфатдегидрогеназа из мышц человека при атеросклерозе. Бюлл. эксп. биол. мед. 1982. 4. 26-27.
10. Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY et al. Novel effect of oxidized low-density lipoprotein: cellular ATP depletion via downregulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase Circ Res. 2006 21;99(2):191-200.
11. Perrotta I, Aquila S, Mazzulla S. Microsc Microanal. 2014 May 23:1-13. Expression Profile and Subcellular Localization of GAPDH in the Smooth Muscle Cells of Human Atherosclerotic Plaque: An Immunohistochemical and Ultrastructural Study with Biological Therapeutic Perspectives.
12. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М., Волкова И.И., Воевода М.И. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. 2011. Новосибирск. «Наука». 168 с.
13. de la Cuesta F., Alvarez-Llamas G., Maroto A.S. et al. A proteomic focus on the alterations occurring at the human atherosclerotic coronary intima. Molecular and cellular proteomics. 2011. 10(4):M110.003517.
14. Kovalyov L.I, Shishkin S.S., Efimochkin A.S. et al. The mayor protein expression profile and two-dimensional protein database of human heart. // Electrophoresis. 1995. V.16(7). P.1160-1169.
15. Shevchenko A, Wilm M, Vorm O, Mann M. Mass spectrometric sequencing of proteins silver-stained polyacrylamide gels. Anal Chem. 1996 Mar 1;68(5):850-8.
16. Govoru, V. M., Moshkovskii S. A., Tikhonova O. V. et al. Comparative analysis of proteome maps of Helicobacter pylori clinical isolates. (2003) Biochemistry (Moscow), 68, 4249
17. Hakala J.K., Oksjoki R., Laine P. et al. Lysosomal enzymes are released from cultured human macrophages, hydrolyse LDL in vitro, and are present extracellularly in human atherosclerotic lesions. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. 23. 1430-1436.
18. Burillo E, Recalde D, Jarauta E et al. Proteomic study of macrophages exposed to oxLDL identifies a CAPG polymorphism associated with carotid atherosclerosis. Atherosclerosis, 2009. 207(1).32-37.



**Когда стенокардия
ограничивает
ваших пациентов**

**Двигайтесь
вперед**

С
Ранекса®
ранолазин

Новый антиангинальный препарат

- **снижает частоту приступов стенокардии^{1,2}**
- **увеличивает толерантность к физической нагрузке¹**
- **не влияет на гемодинамику³**

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса® (ранолазин)

Ранолазин - антиангинальное средство, ингибитор позднего тока ионов натрия. Показания к применению: стабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолол; дети до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Рекомендуемая начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Побочное действие: наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор и тошнота, в большинстве случаев характеризующиеся легкой или средней степенью выраженности.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 23.01.2013)
Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Ranexa.module.11.03.2014

1. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

2. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.

3. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

АТОРВАСТАТИН И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Блинова Н.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонова Т.В., Чазова И.Е.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ATORVASTATIN AND METABOLIC SYNDROME

Blinova N.V., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Balakhonova T.V., Chazova I.E.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние монотерапии аторвастатином на показатели липидного, углеводного обмена, уровни эндотелиальных вазоактивных медиаторов, параметры суточного профиля артериального давления и толщины интима-медиа сонных артерий у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы: в исследование включено 20 пациентов с МС, артериальной гипертонией 1 ст. и дислипидемией, которым была назначена монотерапия аторвастатином. До и через 24 недели лечения всем пациентам проводилось определение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, тощачковой и постпрандиальной глюкозы и инсулина, тромбксана В₂, 6-кето-ПГФ_{1α}, эндотелина-1, метаболитов NO, а также проводилось суточное мониторирование артериального давления, измерение толщины интима-медиа сонных артерий.

Результаты: монотерапия аторвастатином сопровождалась достоверным улучшением всех исследуемых показателей липидного обмена, позитивным влиянием на тощачковый и постпрандиальный уровни глюкозы и инсулина натощак, а также некоторые параметры суточного профиля АД. Применение аторвастатина привело к достоверному снижению исходно повышенных уровней тромбксана В₂, 6-кето-ПГФ_{1α}, а также значимому повышению уровня метаболита NO. Отмечалось отсутствие увеличения толщины интима-медиа сонных артерий.

Заключение: терапия аторвастатином у больных с МС и артериальной гипертонией 1 ст. сопровождалась достижением целевых уровней большинства показателей липид-транспортной системы, позитивным влиянием на показатели углеводного обмена и параметры суточного мониторирования артериального давления, нормализацией ряда эндотелиальных медиаторов и отсутствием увеличения толщины интима-медиа сонных артерий.

Ключевые слова: метаболический синдром, аторвастатин, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз.

SUMMARY

Aims: to study the effects of the atorvastatin on the lipids, glucose metabolisms, blood levels of vasoactive mediators, blood pressure and carotid intima media thickness in patients with metabolic syndrome (MS).

Design and methods: there were included 20 patients with MS, hypertension and dyslipidemia, who were treated atorvastatin monotherapy. Total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol, fasting and postprandial blood glucose, insulin, measurements of the NO metabolite levels, endothelin-1, (ET-1), thromboxane B₂ (TxB₂) and 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-ketoPG F_{1α}), 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and carotid intima media thickness were performed at baseline and after 24 weeks of the therapy.

Results: atorvastatin in monotherapy were associated with the significant improvement of all lipids studied parameters, some parameters of glucose metabolism and circadian BP profile of ambulatory blood pressure monitoring data. Atorvastatin treatment significantly decreased TxB₂, 6-ketoPG F_{1α} levels and increase of NO metabolite. There was no increase carotid intima media thickness.

Conclusion: atorvastatin treatment showed positive effects on the lipids, glucose metabolisms, levels of vasoactive mediators and BP in patients with MS.

Key word: metabolic syndrome, atorvastatin, endothelial vasoactive mediators, atherosclerosis.

Сведения об авторах

Трипотень
Мария Ильинична

к. м.н, мл. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Погорелова Ольга Александровна	к. м.н., ст. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, pogorelova.olya@gmail.com
Балахонова Татьяна Валентиновна	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, tvbdoc@gmail.com, 8-495-414-64-18
Чазова Ирина Евгеньевна	директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, руководитель Отдела гипертонии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; c34h@yandex.ru; 8-495-414-52-05
Ответственный за связь с редакцией: Блинова Наталия Владимировна	Лаб.-исследователь отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, nat.cardio1@ya.ru, 8-495-414-61-86, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская д. 15а.

За последнее десятилетие в России отмечается положительная тенденция снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важно отметить снижение смертности от этих заболеваний среди лиц среднего возраста, трудоспособных слоев населения [1]. С другой стороны, распространенность артериальной гипертонии, дислипидемии, ожирения, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), остается на высоком уровне.

Как известно, абдоминальное ожирение и развивающаяся при этом инсулинорезистентность (ИР) является патогенетической основой метаболического синдрома (МС). ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) лежат в основе патогенеза артериальной гипертонии и дислипидемических нарушений у больных с МС [2]. Последние в свою очередь характеризуются повышением уровня триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижением уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3]. Такие особенности изменения липидного спектра обуславливают формирование так называемой атерогенной дислипидемии (ДЛП), которая во много раз потенцирует развитие атеросклеротического поражения сосудов.

С другой стороны, ИР вносит непосредственный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза. ГИ и ИР вне зависимости от нарушений липидного обмена являются независимыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) подтвердило взаимосвязь между уровнем инсулина натощак и степенью атеросклеротического поражения стенок артерий [4]. В крупном исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) оценивалась взаимосвязь между ИР и сердечно-сосудистыми факторами риска в популяции лиц без сахарного диабета (СД) и больных СД 2 типа [5]. В качестве маркера атеросклеротического поражения сосудов измерялась толщина стенки сонной артерии (СА). В результате исследования была выявлена четкая прямая зависимость между степенью ИР и выраженностью абдоминального ожирения, атерогенностью липидного спектра крови, активацией системы коагуляции, а также толщиной стенки СА как у лиц без СД, так и у больных СД 2 типа [6].

У больных с МС в подавляющем большинстве выявляется субклинический атеросклероз. Ряд исследований свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости субклинического атеросклероза среди взрослого населения, которая составляет 35-40% [7]. Однако доказано, что даже при отсутствии

клинических проявлений, наличие атеросклеротического поражения сосудов увеличивает риск развития ССО [8]. В связи с этим приобретает большое значение ранняя диагностика атеросклеротического поражения артерий у данной категории больных для предупреждения развития ССЗ и ССО. В настоящее время доступным методом выявления субклинического атеросклероза служит оценка толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) СА с помощью неинвазивного метода ультразвуковой диагностики. Последний является более чувствительным методом обнаружения раннего атеросклероза по сравнению с ангиографией [9]. Оценка наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА в комбинации с измерением ТИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз. ТИМ СА рассматривается как суррогатный маркер системного, в том числе, коронарного и цереброваскулярного, атеросклероза [10], и является независимым фактором риска развития острых ССО [11], а негативные изменения этого параметра свидетельствуют о прогрессировании атеросклероза [12]. Измерение ТИМ СА используется не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения. Исследования ACAPS, REGRESS, METEOR убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия предупреждала увеличение ТИМ, а также приводила к уменьшению этого параметра [13-15].

Пациенты с МС относятся к группе высокого риска развития ССО и при наличии дислипидемических нарушений нуждаются в инициации липидснижающей терапии. Препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных с МС являются статины. Наряду с основным гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными свойствами, которые проявляются в улучшении функции эндотелия, антитромботических, антипролиферативных эффектах. Одним из представителей класса статинов, который в настоящее время наиболее часто применяется в кардиологической практике, является аторвастатин. Высокую гиполипидемическую активность аторвастатин продемонстрировал в большом количестве крупных, международных, рандомизированных исследованиях, таких как MIRACLE, PROVE-IT TIMI-22, TNT [16-18]. В то же время в части этих исследований реализовались задачи вторичной профилактики на фоне приема аторвастатина, были доказаны выраженные органопротективные свойства, способность улучшать прогноз и значительно снижать смертность у больных с острым коронарным синдромом (MIRACLE, PROVE-IT/TIMI-22) и после перенесенного

инфаркта миокарда (ТНТ). С целью первичной профилактики atorvastatin в дозе 10 мг/сут впервые был использован у пациентов с СД 2 типа, без установленного сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе и с исходно не высоким уровнем ХС ЛПНП (CARDS). Показано, что на фоне терапии atorvastatinом у данной категории больных частота сердечно-сосудистых событий снизилась на 37% ($p=0,001$); инсульты – на 48% ($p=0,016$); смертность от всех причин – на 27% ($p=0,059$) [19]. Однако неоднозначным остается вопрос о действии статинов в целом и atorvastatina в частности на показатели углеводного обмена. Существуют результаты мета-анализа, демонстрирующие некоторое неблагоприятное влияние представителей данного класса препаратов на ИР, уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина [20]. С другой стороны в ряде работ, направленных на прицельное изучение этого вопроса, достоверных данных ухудшения показателей углеводного обмена выявлено не было [21].

Таким образом, была инициирована работа по оценке влияния монотерапии atorvastatinом в дозе 10 мг/сут на показатели липидного, углеводного обменов, чувствительности тканей к инсулину, уровень вазоактивных медиаторов, показатели суточного профиля АД и ТИМ СА у пациентов с МС и АГ 1 ст.

Материалы и методы

В исследование включено 20 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с МС, согласно критериям РМОАГ/ВНОК (2009г) [22]. В качестве дополнительных критериев МС все включенные пациенты имели АГ 1 ст. и дислипидемию.

АГ 1 степени соответствовал уровень систолического АД (САД) 140-159 мм.рт.ст и/или уровень диастолического АД (ДАД) 90-99 мм.рт.ст, согласно рекомендациям РМОАГ (2009г). К нарушениям липидного обмена относили: повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л. К исследованию допускались пациенты, не получавшие ранее антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение веса.

Критериями исключения были инсульт любой этиологии в анамнезе, тяжелая АГ, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитом, болезнь Иценко-Кушинга, гипоталамический синдром); реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ; злокачественная и рефрактерная АГ; сердечная и дыхательная недостаточность; ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия; нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия); СД 2 типа; нарушение функции почек (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л); заболевания печени (гепатит, цирроз), исходное повышение уровней АСТ и АЛТ на 20% и более от верхней границы нормы; беременность, лактация; злоупотребление алкоголем; непереносимость препаратов из группы статинов.

После предварительного скрининга пациентам, соответствующим критериям включения/исключения, была назначена монотерапия atorvastatinом (Аторис, КРКА) 10 мг/сут. Сопутствующей антигипертензивной терапии не было. Общая продолжительность исследования составила 24 недели.

Методы исследования включали антропометрические: измерение роста, веса, вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($ИМТ = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)}^2$), измере-

ние окружности талии (ОТ) при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги; лабораторные и инструментальные. Показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды) определяли в пробах венозных крови, взятой натощак, не ранее чем через 12 часов после приема пищи, ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы "DIASYS" (Германия) на биохимическом автоанализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Уровень глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом в анализаторе "EXPRESS PLUS". Результаты выражались в ммоль/л. Для оценки безопасности и побочных эффектов atorvastatina определяли активность АСТ, АЛТ, КФК в сыворотке крови на автоанализаторе "EXPRESS PLUS" при использовании реактивов и контрольных сывороток фирмы "DIASYS" (Германия). Для выявления нарушения толерантности к глюкозе использовался стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе. После забора пробы венозной крови натощак для определения уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы предварительно разведенной в 200 мл воды. После чего через 2 часа производился повторный забор крови для определения уровня глюкозы и ИРИ. Уровень инсулина определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов INSULIN IRMA (Швейцария). Оценка чувствительности периферических тканей к инсулину осуществлялась с помощью расчета индекса HOMA-IR (гомеостатическая модель ИР) по формуле: $\text{инсулин натощак (мЕД/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение индекса HOMA-IR более 2,5 рассматривалось как косвенный признак наличия ИР [23].

Показатели эндотелиальных вазоактивных медиаторов определяли в Лаборатории иммунологии ФГБУ «РКНПК» МЗРФ. Исследование эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя («BiomedicaGruppe», Австрия). Результаты выражали в фмоль/мл. Тромбоксан В2 (Тх В2) и 6-кето-ПГ F1 α определяли в плазме крови иммуноферментным анализом с предварительной экстракцией этих веществ с использованием наборов фирмы Assaydesigns. Результаты выражали в пг/мл. Перед определением метаболитов оксида азота пациенты получали низконитратную диету с исключением других внешних источников нитратов. Определение нитритов (NO $_2$) и нитратов (NO $_3$), как продуктов метаболизма оксида азота (NO), в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии («Shimadzu», Япония). Результаты выражали в мкМ/л.

Учитывая отсутствие нормальных значений содержания в крови тромбоксана В2, ЭТ-1, 6-кето-простагландина F1 и метаболитов NO была сформирована группа здоровых некурящих добровольцев из 20 человек (7 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил $34,3 \pm 7,5$ лет, среднее значение ИМТ — $21,8 \pm 1,8$ кг/м 2 , среднее значение ОТ — $76,8 \pm 8,2$ см, средний уровень САД кл. — $119,5 \pm 6,7$ мм рт. ст., средний уровень ДАД кл. — $73,9 \pm 5,4$ мм рт. ст. Участникам данной группы проводилось определение концентрации тромбоксана В2, ЭТ-1, 6-кето-простагландина F1 и метаболитов NO в крови, уровень которых составил $398,68 (306,93; 636,67)$ пг/мл, $0,51 (0,08; 1,35)$ фмоль/л, $194,8 (96,82; 516,29)$ и $41,42 (25,17; 78,49)$ мкМ/л соответственно. Полученные результаты принимались за норму.

Определение показателей суточного профиля АД осуществлялось методом суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью неинвазивного портативного монитора "SpaceLabsMedical" model 90217 (США). Измерение проводилось автоматически через 30 минут в дневное (с 7 до 23 часов) и ночное (с 23 до 7 часов) время с оценкой показателей средних значений САД и ДАД, индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ), вариабельности САД и ДАД (ВСАД, ВДАД) в дневное и ночное время.

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось на аппарате Acuson 128 x P/10 (США) с линейным датчиком 7 мГц в В-режиме в продольном сечении общей сонной артерии (ОСА). Толщина стенки дистальной трети ОСА измерялась на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации при помощи полуавтоматического метода расчета рабочей станции MultiVox. Значение средней величины ТИМ задней стенки артерии вычислялось как среднее арифметическое по трем измерениям в одном сердечном цикле. За норму принимали показатель ТИМ ОСА <0,9 мм [24]. Также анализировали показатели ТИМ для мужчин и женщин в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии по каротидному ультразвуку от 2008 г. [25].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения - точно метода Фишера и критерия хи-квадрат. Для каждого признака (из числа включенных в анализ), проводилось попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

24-х недельная терапия аторвастатином привела к достоверному улучшению всех исследуемых показателей липидного обмена, большинство из которых достигли целевых значений. Исходно повышенные уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ достоверно снизились с $6,57 \pm 0,81$ ммоль/л до $4,73 \pm 0,62$ ммоль/л ($p < 0,0001$); с $4,46 \pm 0,59$ ммоль/л до $2,73 \pm 0,55$ ммоль/л ($p < 0,0001$) и с $1,75 \pm 0,72$ ммоль/л до $1,19 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно. Также отмечалось достоверное повышение уровня ХС ЛПВП с $1,14 \pm 0,33$ ммоль/л до $1,29 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,01$). Выявлено позитивное влияние аторвастатина и на показатели углеводного обмена. Так уровень глюкозы как натощак, так и постпрандиальный достоверно снизился с $5,69 \pm 0,66$ ммоль/л до $5,39 \pm 0,54$ ммоль/л ($p < 0,05$) и с $6,5 \pm 1,56$ ммоль/л до $5,41 \pm 1,17$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ИРИ натощак снизился с $12,29$ (4,6;17,2) мкМЕ/мл до $9,59$ (3,04;11,8) мкМЕ/мл ($p < 0,05$), а после нагрузки глюкозой уровень ИРИ не претерпел значимых изменений. Улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось достоверным снижением индекса IP НОМА-IR с $3,31 \pm 2,04$ до $2,32 \pm 1,27$ ($p < 0,01$).

До начала терапии у большинства пациентов, включенных в исследование выявлено значимое повышение концентрации вазоконстрикторов (ЭТ-1, тромбосан В2) и 6-кето-ПГФ1α по сравнению с контрольной группой. Концентрация метаболита NO не отличалась от группы контроля. На фоне терапии аторвастатином было выявлено позитивное изменение большинства исследуемых показателей. Достоверно снизились исходно повышенные уровни тромбосана В2 с $766,2$ (593,95;858,46) пг/мл до $220,97$ (143,51;605,74) пг/мл ($p < 0,001$), 6-кето-ПГФ1

с $453,72$ (329,95;737,66) пг/мл до $249,4$ (187,22;358,1) пг/мл ($p < 0,05$) и не отличались от группы контроля. Уровень метаболита NO повысился с $38,98$ (32,69;48,55) мкМ/л до $56,48$ (37,81;65,36) мкМ/л ($p < 0,05$), что превышает значения группы контроля ($p < 0,05$). Динамики уровня ЭТ-1 выявлено не было. Динамика уровня эндотелиальных медиаторов приведена на рисунке 1,2.

Рисунок 1. Динамика уровня тромбосана В2 и 6-кето-ПГФ1α на фоне монотерапии аторвастатином у пациентов с МС и АГ 1 ст.

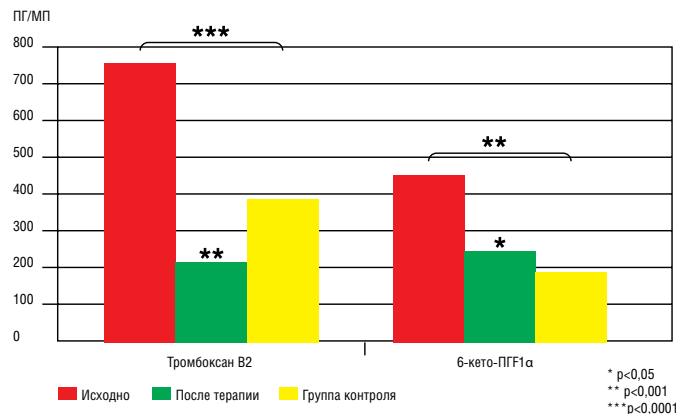
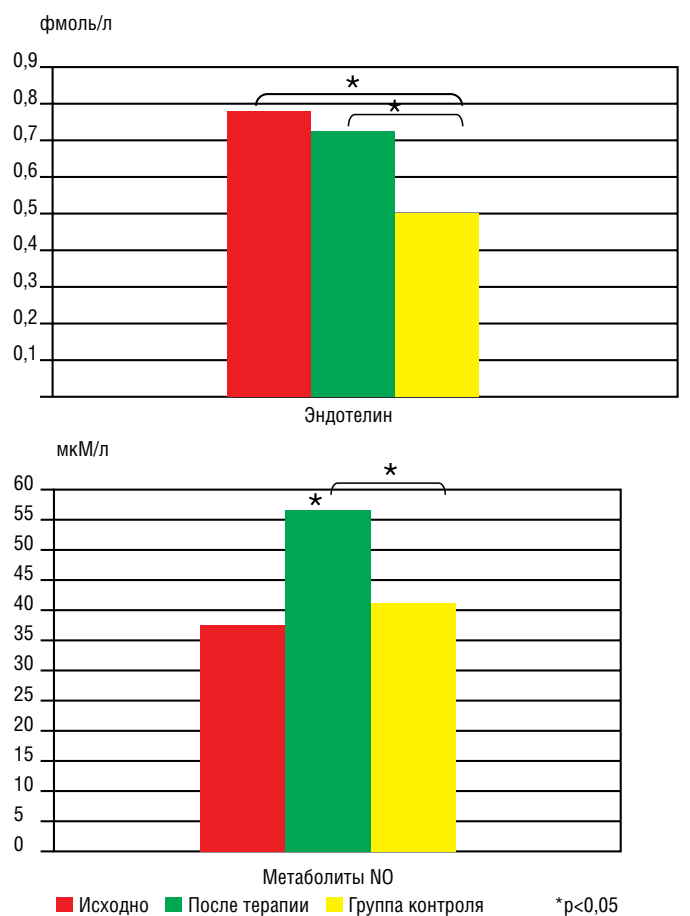


Рисунок 2. Динамика уровня эндотелина и метаболита NO на фоне монотерапии аторвастатином у пациентов с МС и АГ 1 ст.



У больных с МС и АГ 1 ст. на фоне терапии аторвастатином отмечалось достоверное снижение офисного САД с $138,89 \pm 5,02$ мм рт.ст. до $134,17 \pm 3,54$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Уровень офисного ДАД достоверно не изменился. При анализе суточного профиля АД по данным СМАД большинство показателей имели тенденцию к снижению, но не достигли

Таблица 1. Динамика показателей СМАД в дневные часы у пациентов с МС и АГ 1ст. на фоне монотерапии аторвастатином (M±Std, M (25%;75% процентиля).

показатели	до лечения	после лечения	p
САД ср. (мм рт. ст.)	124,0±10,24	116,47±8,96	0,03
ДАД ср. (мм рт. ст.)	77,47±6,53	74,18±6,03	0,09
ПАД (мм. рт. ст)	46,53±7,37	44,47±5,25	0,12
ИБ САД (%)	9,1(2,9;20,6)	0,0(0,0;4,8)	0,02
ИБ ДАД (%)	5,95(3,2;22,9)	0,0(0,0;8,3)	0,16
STD САД (мм рт. ст.)	12,79±2,47	10,47±3,21	0,02
STD ДАД (мм рт. ст.)	10,4±3,08	8,2±1,87	0,02
ЧСС (уд/мин)	76,94±9,85	75,72±8,34	0,5

Таблица 2. Динамика показателей СМАД в ночные часы у пациентов с МС и АГ 1ст. на фоне монотерапии аторвастатином (M±Std, M (25%;75% процентиля).

показатели	до лечения	после лечения	p
САД ср. (мм рт. ст.)	110,94±12,57	105,88±8,87	0,09
ДАД ср. (мм рт. ст.)	67,94±8,79	65,41±7,53	0,17
ПАД (мм. рт. ст)	46,41±10,49	43,65±8,31	0,08
ИБ САД (%)	9,55(0,0;23,9)	9,8(0,0;16,7)	0,3
ИБ ДАД (%)	12,65(3,3;23,3)	0,0(0,0;10,7)	0,02
STD САД (мм рт. ст.)	10,59±2,99	10,29±3,87	0,8
STD ДАД (мм рт. ст.)	9,09±2,42	8,04±2,16	0,2
ЧСС (уд/мин)	64,61±10,04	64,61±8,4	1,0

статистической достоверности. Отмечалось значимое снижение: среднего САД в дневное время ($p < 0,05$), показателей нагрузки давлением - ИБ САД в дневные часы ($p < 0,05$) и ИБ ДАД в ночные часы ($p < 0,05$) и вариабельности (STD) САД и ДАД в дневные часы ($p < 0,05$), что приведено в таблице 1,2.

При анализе динамики ТИМ сонных артерий на фоне монотерапии аторвастатином отмечалась некоторое снижение этих показателей, которое не достигло статистической значимости. Так, ТИМ правой ОСА уменьшилась с $0,795 \pm 0,155$ мм до $0,784 \pm 0,141$ мм ($p > 0,05$), ТИМ левой ОСА – с $0,805 \pm 0,189$ мм до $0,796 \pm 0,205$ мм ($p > 0,05$), а ТИМ среднее – с $0,8 \pm 0,162$ мм до $0,788 \pm 0,161$ мм ($p > 0,05$).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило высокую гиполлипидемическую активность аторвастатина. Необходимо отметить, что выбранная доза препарата – 10 мг/сут – оказалась эффективной для большинства пациентов, 70% которых достигли целевых уровней по всем исследуемым показателям липидного обмена.

Данная работа позволила оценить влияние аторвастатина на чувствительность тканей к инсулину и показатели углеводного обмена. 24-х недельная терапия аторвастатином не сопровождалась ухудшением исследуемых показателей, напротив, наблюдалось снижение уровня тощакового и постпрандиального уровней глюкозы и ИРИ натощак, что способствовало снижению ИР, оцениваемой по индексу НОМА-IR. В литературе встречаются достаточно противоречивые данные о влиянии статинов на ИР и углеводный обмен в целом [26,

27]. Однако мнение клиницистов и ученых сходится в одном, что эффективность статинов намного выше, чем риск развития СД. Известно, что статины – это необходимый компонент терапии пациентов с уже сформировавшимся СД, а также у большинства кардиологических больных.

Обращает на себя внимание, выявленное в нашей работе, гипотензивное действие аторвастатина. На фоне принимаемой терапии зафиксировано достоверное снижение уровня САД в дневное время и значений нагрузки давлением в течение суток. Позитивное действие аторвастатина на уровень АД подтверждено рядом зарубежных исследований [28] и может быть обусловлено несколькими механизмами. Известно, что статины обладают плеiotропными эффектами, одним из которых является улучшение эндотелиальной функции. Последнее осуществляется за счет усиления экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы и увеличения выработки мощного эндотелиального вазодилататора – NO [29]. Таким образом, можно говорить о реализации некоторого прямого вазодилатирующего эффекта, который в свою очередь может обуславливать уменьшение общего периферического сопротивления сосудов и приводить к снижению АД. Другой механизм, обуславливающий снижение АД, заключается в блокирующем действии статинов на активность ангиотензина II [30], мощного вазоконстриктора, который является одним из продуктов активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играет большую роль в развитии АГ и прогрессировании поражения органов-мишеней. Наконец, способность аторвастатина влиять на жесткость крупных артерий и ригидность артериальной стенки может реализовывать еще один механизм снижения АД. В рандомизированном исследовании ФАРВАТОР у больных с дислипидемией на фоне терапии

аторвастатином в дозе 10-20 мг/сут была получена значимая положительная динамика параметров, характеризующих состояние сосудистой стенки, таких как жесткость и растяжимость артерий [31]. Этим механизмом можно объяснить преимущественное влияние статинов на уровень именно САД, что продемонстрировано в нашей работе.

Терапия аторвастатином в течение 24-х недель не привела к значимой динамике показателей ТИМ СА, что говорит о замедлении прогрессирования атеросклеротического процесса у исследуемых больных.

Таким образом, терапия аторвастатином у больных с МС и АГ 1 ст. сопровождалась достижением целевых уровней большинства показателей липидтранспортной системы, позитивным влиянием на показатели углеводного обмена и параметры суточного профиля АД, нормализацией ряда эндотелиальных медиаторов и отсутствием увеличения ТИМ СА. В связи с этим в настоящее время аторвастатин можно считать одним из препаратов выбора не только во вторичной, но и в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных высокого риска, в том числе у больных с МС.

Список литературы

1. Чазова И.Е. Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. Вест.Рос. академии медицинских наук. 2013; 2: 4-11.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с.: ил.
3. Laakso M. Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia. Diabetes Rev 1995; 3: 408-422
4. M. Gardellini, M. A. Marini, S. Frontoni et al. Carotid artery intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic normotensive offspring of type 2 diabetic patients. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.— 2007.— Vol. 292.— P. 347-352
5. Haffner SM., D'Agostino RJ., Mykkanen L. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. - Diabetes Care.-1999.-V.22.-P562-568
6. Haffner SM., D'Agostino RJ., Mykkanen L. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. - Diabetes Care.-1999.-V.22.-P562-568.
7. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22: 849-854
8. Pasternak RC, Abrams J., Greenland P. et al. 34th Bethesda Conference: Task force # 1-Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 1863-1874
9. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. Cardiovasc Drugs Ther. 2002;16:341-351
10. Amato M., Montrosi P., Ravani A. et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. Eur. Heart J. 2007; 28: 2094-2101.



«Грант Медиа Групп», 2012-17023

АТОРИС®

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг аторвастатин

Показания к применению:

1. Гиперлипидемия 2. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений 3. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС.

Способ применения и дозы:

Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время.

Начальная доза - 10 мг, максимальная доза - 80 мг.

Форма отпуска: по рецепту врача.

Упаковка: 10 мг и 20 мг по 30 и 90 таблеток;
30 мг и 40 мг по 30 таблеток.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, г. Москва, ул. 2-я Эвенигородская,
д. 13, стр. 41, этаж 5, стр. 43, этаж 6
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91, www.krka.ru

 KRKA

11. Cobble M., Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgraduate medicine*. 2010; 122 (1): 7-15
12. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16:341-351
13. Furberg C.D., Adams Jr H.P., Applegate W.B. et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-1687
14. Jukema JW, Zwinderman AH, van Boven AJ, et al. The REGRESS Study Group: evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression with coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1996;16:425-30
15. Кобалава Ж.Д., Озова Е.М. Профилактика прогрессирующего атеросклероза: результаты исследования МЕТЕОР // Клиническая фармакология и терапия. 2007. 16(3). С. 22–25.
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. MIRACLE study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
17. Ridker PM, Cannon CP, et al. for PROVE IT-TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; Vol 352, N1, 20-28.
18. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M., et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93(2):154-158.
19. Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.
20. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42. Epub 2010 Feb 16
21. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(24):2664-72. Epub 2005 Sep 5
22. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр). Кардиоваск. тер.ипрофилактик. 2009; 7(6). (Прил.2)
23. Matthews DR, Hosker JP, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man// *Diabetologia*, 1985, v. 28, p. 412-419
24. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями М, 2002. С.38-39. Диссертация д.м.н. 2002 г
25. Stein J., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by Society for vascular Medicine// *J.Amer. Soc.Echocardiogr.*2008, v.21, №2, p.93-111
26. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P.M. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 10, 1924–1929
27. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, Bursac Z et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med*. 2009 Mar;57(3):495-9.
28. Strazzullo P, et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 2007. *Hypertension*, Apr 2007; 49: 792 – 798
29. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002; 105: 933–8 Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation*.2006;114:2655–2662
30. Rupérez M, Rodrigues-Diez R, Blanco-Colio LM, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. *Hypertension*.2007;50:377–383.
31. А.В. Сусеков, Т.А. Рожкова, М.И. Трипотень, и соавт. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(3):68-75

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ, ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И СД 2 ТИПА

Щепанкевич Л.А.

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
кафедра клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ,
г. Новосибирск, Россия

THE POSSIBLE METHODS FOR CORRECTION THE HEMORHEOLOGICAL DISTURBANCES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AND DIABETES MELLITUS

Shchepankevich L.A.

Department of Clinical Neurology, Novosibirsk state medical university,
Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилась оценка возможности фармакологической коррекции показателей липидного обмена, микро- и макрореологии крови у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), на фоне сахарного диабета 2 типа (СД 2).

Материалы и методы: оценивали концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, подсчитывали количество фрагментированных эритроцитов (ФЭ), концентрацию 4-пластиночного фактора (4ПФ), β -тромбоглобулина (β ТГ) и фактора фон Виллебранда (ФВ) у 81 пациента с ИИ и СД 2. Провели динамический контроль за исследуемыми показателями (1-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки, 3-й и 6-й месяцы от начала заболевания) на фоне терапии розувастатином (Крестор).

Результаты: имеющийся СД 2 у больных ИИ приводит к снижению адаптационных возможностей организма и ухудшению основных гемореологических и гемостатических показателей, усугубляющим протромботическое состояние, за счет нарушения функции тромбоцитов и эритроцитов и нарушения функции эндотелия сосудистой стенки.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет 2 тип, липиды, реология крови, розувастатин, Крестор.

SUMMARY

Stroke is one of the main causes of mortality, morbidity, disability in the population especially in Diabetic patients.

The aim of the research was the evaluation parameters of lipid profile and the haemorheology disorders in patients with ischemic stroke with diabetes mellitus type 2 and evaluate the dynamics of the normalization of lipid after administration of rozuvasstatin (Crestor) 5 and 10 mgpd.

Materials and methods: the estimated concentration of total cholesterol, cholesterol of low density lipoproteins (LDL), cholesterol high density lipoproteins (HDL), triglycerides (Tg) in the blood serum of 81 patients with ischemic stroke and diabetes mellitus type 2. We measured the plasma activities of von Willebrand factor (vWf) as endothelial markers, platelet factor-4, β -thromboglobulin and the damaged red blood cells.

Results: there was a decrease in HDL cholesterol, the differences were reliable in comparison with the control group and the comparison group. The normalization of the lipid's parameters and hemorheological and endothelial disorders has occurred after administration of Crestor 10 mgpd during the 6 months.

Key words: ischemic stroke, diabetes mellitus type 2, lipids, rozuvasstatin.

Сведения об авторе

Щепанкевич
Лариса Александровна

Д.м.н., доцент кафедры клинической неврологии и алгологии, ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 630091, Новосибирск, ул. Костычева, дом 4, shepankevich@rambler.ru, тел. +7-383-260-53-83

Введение

В большинстве стран мира первые строки в структуре общей заболеваемости, первичной инвалидизации и смертности населения занимают инсульты [7]. В Российской Федерации цереброваскулярная патология является второй лидирующей причиной смертности как от болезней системы кровообращения (39%), так и в целом (23,4%) [3]. Среди основных причин ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) можно выделить целый ряд состояний, способствующих раннему развитию заболевания, ускоренному прогрессированию клинической симптоматики и большей вероятности возникновения серьезных осложнений. Существующая доказательная база свидетельствует о том, что нарушения углеводного обмена, в частности сахарный диабет 2 типа (СД 2), занимают особое место в развитии ишемического инсульта (ИИ), приводя к усилению выраженности проявлений заболевания, увеличению вероятности его повторного возникновения в ближайшие 10 лет и большей летальности при развитии инсульта [5,6,8].

Микроциркуляция в пораженном мозге а, следовательно, и течение инсульта, во многом зависит от активации клеток крови и эндотелия. Однонаправленность и взаимное потенцирование изменений их морфофункциональных свойств при ИИ приводят к дальнейшему углублению расстройств на уровне микроциркуляции. Известно, что дислипотеинемия приводит к выраженному патологическому воздействию на важнейший барьерный орган – эндотелий, нарушая баланс между сосудорасширяющими, антитромботическими, противовоспалительными, антисклеротическими факторами и сосудосуживающими, пролиферативными, провоспалительными и протромботическими за счет преобладания последних. В связи с вышеизложенным, особое внимание привлекает современная концепция ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании атеротромбоза у больных СД 2 [6,10,11].

Важность коррекции патологических изменений в системе гемостаза и гемореологии не подвергается сомнению. Попытки найти дополнительные пути восстановления эндотелиальной дисфункции предпринимаются в основном в рамках кардиологических исследований. Однако существует потребность в поддержании антитромботического потенциала сосудистой стенки в условиях острого инсульта, в том числе у лиц, страдающих СД 2. Изучение действия статинов выявило, что они оказывают не только выраженное влияние на холестерин и его фракции, но и обладают дополнительными противовоспалительными и антитромботическими эффектами [1].

Согласно вышесказанному, целью нашего исследования явилась оценка возможности фармакологической коррекции показателей липидного обмена, микро- и макрореологии крови у пациентов, перенесших ИИ, на фоне СД 2 путем назначения розувастатина (Крестор).

Материалы и методы

Исследование явилось проспективным, наблюдательным, с проведением сравнения 2-х групп пациентов в течение 6 месяцев и формированием одной группы для контроля лабораторных показателей.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

1. Впервые развившийся ишемический инсульт атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии (1е сутки), верификация ишемического характера инсульта проводилась методами компьютерной томографии головного мозга с использованием мультиспирального компьютерного томографа Siemens Emotion 16.

2. Подписанное пациентом информированное согласие.

Критерием выделения основной группы служило наличие у пациента с ИИ и СД 2, диагностированного до развития ОНМК.

Больные ИИ и СД 2 (81 человек) методом случайной выборки были разделены на две подгруппы. Подгруппу 1 (ПГ1) составили 39 человек (16 женщин, средний возраст $60,3 \pm 2,4$ года; 23 мужчины, средний возраст $58,5 \pm 2,8$ лет), которым назначали розувастатин (Крестор) 5 мг/сут. Вторую подгруппу (ПГ2) составили 42 человека (17 женщин, средний возраст $61,6 \pm 1,8$ года; 25 мужчин, средний возраст $60,2 \pm 3,1$ года), которым исследуемый препарат назначался в дозе 10 мг/сут.

Кроме того, всем больным ИИ и СД 2 проводилась базовая терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам, включавшая в себя ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные препараты, нейропротекторную терапию, а также сахароснижающие препараты, выбор которых был индивидуализирован и зависел от клинической ситуации. Оценка неврологических нарушений, лабораторных показателей, включающих параметры сосудисто-тромботического гемостаза, реологии крови и липидного спектра проводилась на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки, а также через 3 и 6 месяцев от начала развития ишемического инсульта.

Оценка молекулярных маркеров активации тромбоцитов проводилась путем определения пластиночного фактора-4 (4ПФ) и β -тромбоглобулина (β ТГ) ELISA-методом (наборы фирмы Stago (Франция) (ASSERACHROM PF4, β ТГ).

Определение активности фактора фон Виллебранда (ФВ) проводилось иммуноферментным методом (наборы ASSERACHROM vWF – Stago, Франция).

Количество фрагментированных эритроцитов (ФЭ) оценивали по распределению эритроцитарного пула в градиенте плотности (по Баркагану З.С.).

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе. Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом (реактивы «Boehringer Mannheim», Германия). Расчет индекса атерогенности проводили по формуле $IA = (XC \text{ общ} - XC \text{ ЛПВП}) / XC \text{ ЛПВП}$ (Климов А.Н., 1984 год).

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

На сегодняшний день результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований убедительно доказали целесообразность применения статинов в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний. Предполагаемые механизмы, ответственные за предупреждающий эффект статинов в отношении инсультов, до сих пор обсуждаются. Это, во-первых, выраженное гиполипидемическое действие статинов, способствующее замедлению и уменьшению атеросклеротического процесса, в том числе в брахиоцефальных артериях.

Для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Включено в
Российские
рекомендации
по диагностике
и лечению
ФП 2012¹

Эликвис® – единственный антикоагулянт, который **превосходит** варфарин по трем ключевым показателям:

- ✓ Снижение риска инсульта/системной эмболии*
- ✓ Профиль безопасности - уменьшение риска развития больших кровотечений*
- ✓ Снижение общей смертности*
- + Не требует контроля МНО**

ЭЛИКВИС®
апиксабан

**ЕДИНСТВЕННЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ
ВСЕ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННОЕ**

* в сравнении с варфарином

Granger CB et al, Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-992.

** МНО - международное нормализованное отношение

Торговое название: ЭЛИКВИС®

МНН: апиксабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

- Профилактика инсультов, системной тромбоэмболии и снижение смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренным митральным стенозом или с искусственными клапанами сердца.*

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата, клинически значимое кровотечение, тяжелые нарушения функции печени, нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, применение у пациентов, находящихся на диализе, возраст до 18 лет, беременность, грудное вскармливание.

Не рекомендуется одновременно применять апиксабан с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами")

Подробно см. полную инструкцию по применению препарата.

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: по 1 таблетке 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 1 таблетке 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с двумя или более из следующих характеристик – возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), – рекомендуемая доза препарата Эликвис® снижается до 1 таблетки 2,5 мг два раза в сутки.

Регистрационное удостоверение:

ЛП-002007 от 19.02.13

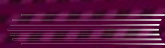
Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Для получения необходимой информации перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ЭЛИКВИС®
апиксабан

1 – Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2012



Bristol-Myers Squibb



Объединяя опыт, расширяем возможности

432RU13PR07212-01-01
WRUELQAD13015

Во-вторых, ряд плейотропных эффектов, приводящих к стабилизации атеросклеротических бляшек, улучшению эндотелиальной функции, уменьшению активности провоспалительных и атеротромботических процессов. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы некоторые нейропротективные эффекты статинов [1,5,9].

Эпидемиологические исследования больных, страдающих СД 2, часто выявляют гиперхолестеринемию, связанную с увеличением липопротеидов низкой плотности, снижением ХС ЛПВП и увеличением фракции триглицеридов, которые встречаются примерно у 20% больных СД 2. В результате нашего исследования мы также обнаружили особенности нарушений липидных показателей у больных ИИ и СД 2, выраженные в гипертриглицеридемии, увеличении ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП [9]. Выявленные нарушения параметров крови обусловили необходимость включения в терапию больных ИИ и СД 2 липидснижающей терапии. В качестве препарата, корригирующего нарушенные липидные показатели, был выбран розувастатин (Крестор) – ингибитор 3Гидрокси-3Метилглутарил-Коэнзим А редуктазы, который назначался в дозах 5 мг (подгруппа 1) и 10 мг (подгруппа 2) (табл. 1, 2).

Отмечено, что как в первой, так и во второй подгруппе статистически значимые изменения липидных показателей стали появляться только к 3-му месяцу наблюдения, во второй подгруппе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения. За весь период наблюдения (6 месяцев) в группе больных, принимающих розувастатин 5 и 10 мг/сутки, произошло снижение ХС ЛПНП на 46,4% и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне и ТГ. Динамика изменения параметров липидного спектра представлена на рисунках 1-4.

Оценка гиполипидемического эффекта различных доз розувастатина проводилась в рамках многоцентровых РКИ (COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR), в которых было показано преимущество его применения уже в стартовых дозах по сравнению с другими статинами по влиянию на ХС ЛПНП. Применение 10 мг/сутки розувастатина приводило к снижению уровня ХС ЛПНП в среднем более чем на 40%.

Наши результаты по оценке эффективности применения Крестора для достижения гиполипидемического эффекта выявили особенности влияния розувастатина в группе пациентов

с ИИ и СД 2, которые имели изменения липидных показателей, эффективно корригируемые при использовании препарата в дозе 5 и 10 мг/сутки, однако терапевтически более эффективной оказалась доза 10 мг.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы связывают с уменьшением риска тромбообразования и снижением активности тромбоцитов, что было продемонстрировано как в исследованиях на животных, так и *in vitro* [11]. Оценивались лабораторные показатели животных и лиц с дислипидемией и кардиоваскулярной патологией в условиях длительной терапии симвастатином, правастатином и аторвастатином.

Нами был проведен анализ макро- и микрореологических показателей у больных с ИИ на фоне СД 2. Оценивали эффективность влияния розувастатина в зависимости от назначаемой дозы на показатели макрореологии и микрореологии (таблица 3, рисунки 5-9).

При анализе полученных данных выявлено, что на протяжении первых трех недель наблюдения не отмечалось каких-либо различий в исследуемых показателях. Однако к 3-ему месяцу определились различия в АДФ-АТ, которая значительно снизилась у больных, принимающих большую дозу розувастатина (10 мг), причем эта разница сохранялась до конца периода исследования. Через 3 месяца приема статина появились значимые отличия и в уровне 4ПФ, βТГ между подгруппами пациентов, принимающих разные дозы. Активность ФВ к 3-ему месяцу стала меньше ниже в подгруппе, принимающих розувастатин 10 мг, однако к 6-ому месяцу активность ФВ снизилась в обеих подгруппах. Количество ФЭ эффективнее уменьшалось в подгруппе пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг.

Таким образом, отмечено позитивное влияние розувастатина на микрореологические и макрореологические показатели у больных ИИ и СД 2, наиболее значимое к 3-ему месяцу лечения. Более выраженное снижение ФВ, 4ПФ, β-ТГ и ФЭ у больных, принимающих 10 мг розувастатина, позволяет предположить прямую зависимость выраженности плейотропных эффектов от дозы препарата.

Подводя итог, необходимо отметить, что имеющийся СД 2 у больных с ИИ приводит к снижению адаптационных возможностей организма и ухудшению основных гемореологических и гемостатических показателей. Следствием этого является

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра у больных ПГ 1 принимающих розувастатин 5 мг/сут

Период наблюдения	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1-е сутки	6,09±0,17	3,69±0,12	2,42±0,13	0,92±0,13	5,62±0,34
7-е сутки	6,33±0,02 p≥0,05	3,53±0,11 p≥0,05	2,46±0,02 p≥0,05	0,89±0,13 p≥0,05	6,11±0,03 p≥0,05
14-е сутки	6,12±0,05 p≥0,05	3,28±0,08 p≥0,05	2,19±0,09 p≥0,05	0,98±0,11 p≥0,05	5,24±0,12 p≥0,05
21-е сутки	5,48±0,12 p≥0,05	3,11±0,09 p≥0,05	2,12±0,13 p≥0,05	1,02±0,07 p≥0,05	4,37±0,09 p≥0,05
3 мес.	4,91±0,12 p<0,05	2,87±0,11 p<0,05	2,01±0,07 p≥0,05	0,96±0,06 p≥0,05	3,16±0,16 p<0,05
6 мес.	4,68±0,13 p<0,05	1,98±0,13 p<0,05	1,97±0,04 p<0,05	1,01±0,11 p<0,05	3,63±0,11 p<0,05.

Примечание: p - сопоставление с липидными показателями 1-х суток

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра у больных ПГ 2, принимающих розувастатин 10 мг/сут

Период наблюден.	ОХС ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	Индекс атерогенности
1-е сутки	6,61±0,11	3,57±0,12	2,72±0,16	1,01±0,04	5,44±0,34
7-е сутки	6,53±0,08 p≥0,05	3,41±0,03 p≥0,05	2,79±0,12 p≥0,05	1,01±0,12 p≥0,05	5,46±0,31 p≥0,05
14-е сутки	6,01±0,12 p≥0,05	3,21±0,13 p≥0,05	2,12±0,23 p≥0,05	1,10±0,01 p≥0,05	4,46±0,2 p≥0,05
21-е сутки	5,59±0,22 p≥0,05	2,53±0,32 p≥0,05	2,01±0,11 p≥0,05	1,05±0,15 p≥0,05	4,32±0,21 p≥0,05
3 мес.	4,61±0,18 p<0,05	2,81±0,10 p<0,05	1,89±0,19 p<0,05	1,12±0,31 p≥0,05	3,49±0,10 p<0,05
6 мес.	4,28±0,11 p<0,05	1,78±0,06 p<0,05	1,31±0,22 p<0,05	1,85±0,13 p<0,05	1,31±0,09 p<0,05

Примечание: p - сопоставление с липидными показателями 1-х суток.

Рисунок 1. Динамика изменений уровня общего холестерина (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

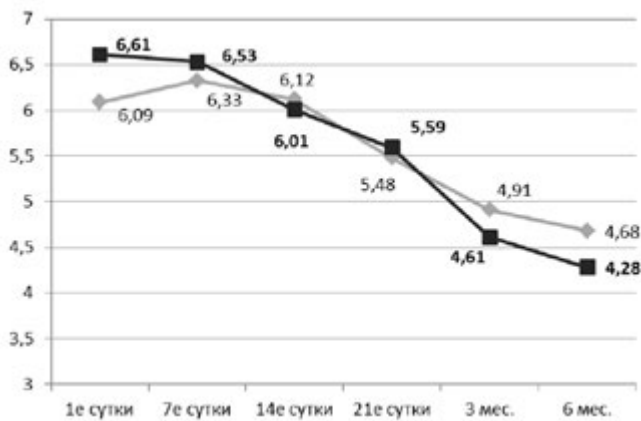


Рисунок 2. Динамика изменений у ХС ЛПНП (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

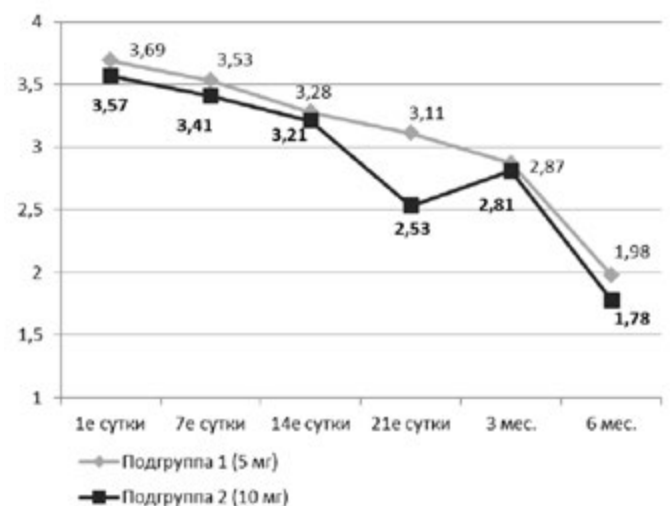


Рисунок 3. Динамика изменений уровня ТГ (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

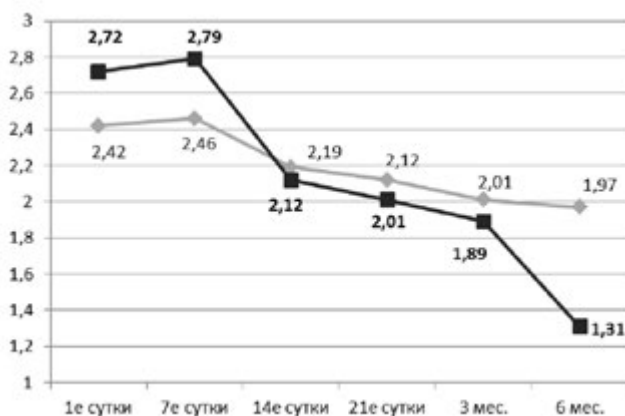


Рисунок 4. Динамика изменений у ХС ЛПВП (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

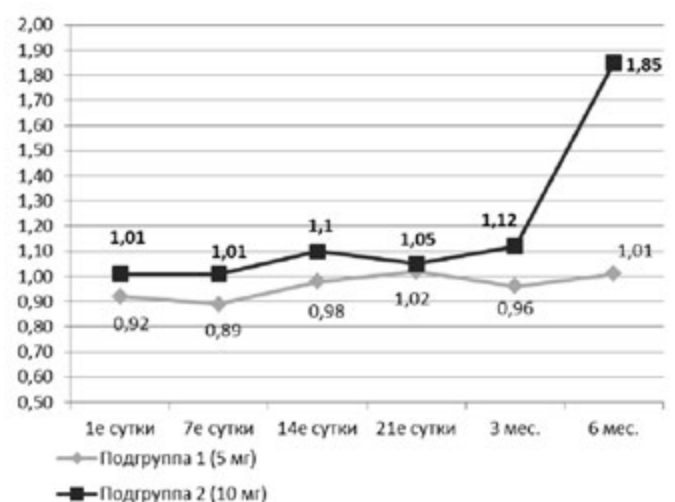


Таблица 3. Динамика макрореологических и микрореологических показателей у больных ИИ и СД 2, принимающих розувастатин 5 мг (подгруппа 1) и 10 мг (подгруппа 2)

Период	Подгруппа	Tr (x10 ⁹ /л)	АДФ-АТ(%)	4ПФ (Ед/мл)	βТГ (нг/мл)	ФВ (%)	Ф3 (x10 ⁶ /л)
1е сутки	ПГ 1 (5мг)	221±3 (-)	83,4±1,1(-)	9,3±0,2(-)	58,8±2,9(-)	138±6(-)	751±27(-)
	ПГ 2 (10мг)	223±6(-)	79,9±2,1(-)	9,1±0,6(-)	61,3±1,8(-)	141±4(-)	736±22(-)
7е сутки	ПГ 1 (5мг)	212±6 (-)	84,8±4,1(-)	9,3±0,4(-)	59,1±2,7(-)	135±8(-)	922±46(-)
	ПГ 2 (10мг)	230±4(-)	81,6±2,3(-)	8,9±0,3(-)	60,8±2,3(-)	138±6(-)	871±28(-)
14е сутки	ПГ 1 (5мг)	226±4 (-)	76,4±2,0(-)	8,6±0,1(-)	53,8±1,3(-)	140±2(-)	1097±38(-)
	ПГ 2 (10мг)	234±3(-)	72,6±2,6(-)	8,4±0,2(-)	54,4±2,1(-)	141±3(-)	1025±34(-)
21е сутки	ПГ 1 (5мг)	236±6 (-)	58,3±3,2(-)	8,1±0,4(-)	48,7±2,1(-)	142±4(-)	1221±62(-)
	ПГ 2 (10мг)	229±6(-)	60,1±1,9(-)	7,9±0,4(-)	46,9±2,4(-)	142±3(-)	1197±54(-)
3 мес.	ПГ 1 (5мг)	279±4(-)	32,3±1,2(**)	7,2±0,3(*)	42,7±3,0(*)	118±8(*)	242±16(*)
	ПГ 2 (10мг)	286±3(-)	25,3±1,1(**)	6,9±0,2(*)	38,9±2,1(*)	103±2(*)	206±21(*)
6 мес.	ПГ 1 (5мг)	299±3 (-)	29,6±2,2(**)	7,1±0,4(*)	41,3±2,2(*)	109±3(-)	222±31(**)
	ПГ 2 (10мг)	309±3(-)	22,3±1,9(**)	6,6±0,6(*)	36,4±2,3(*)	104±4(-)	159±31(**)

Примечание: значимость различий между подгруппами 1(ПГ 1) и 2 (ПГ 2):

- нет статистической значимости в различии

* значимость результатов при p<0,05

** значимость результатов при p<0,01

Рисунок 5. Динамика изменения АДФ-АТ(%) у больных 1 и 2 подгрупп

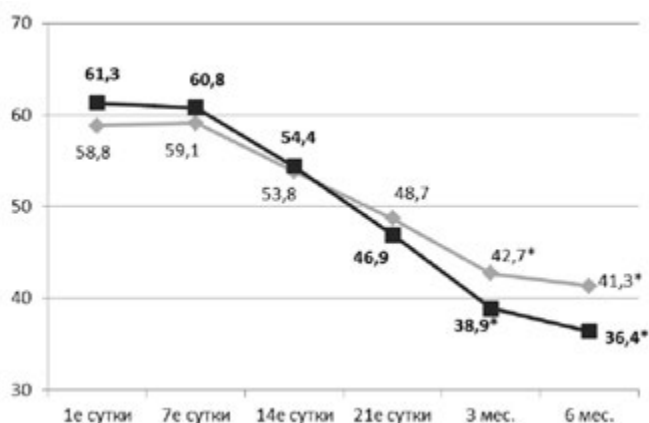


Рисунок 6. Динамика изменения 4ПФ (Ед/мл) у больных 1 и 2 подгрупп

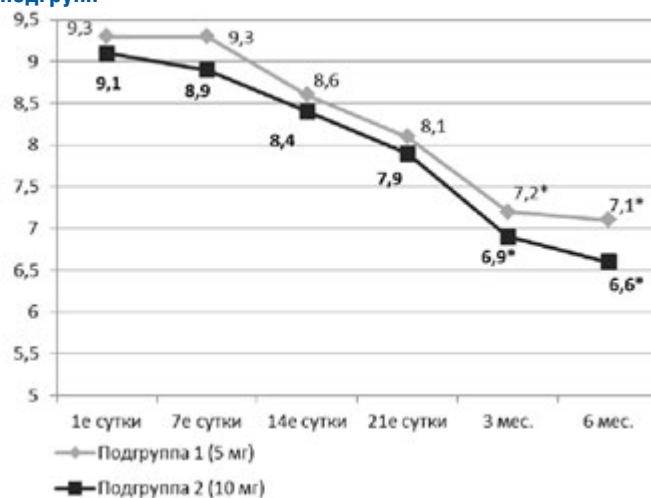


Рисунок 7. Динамика изменения β-ТГ(нг/мл) у больных 1 и 2 подгрупп

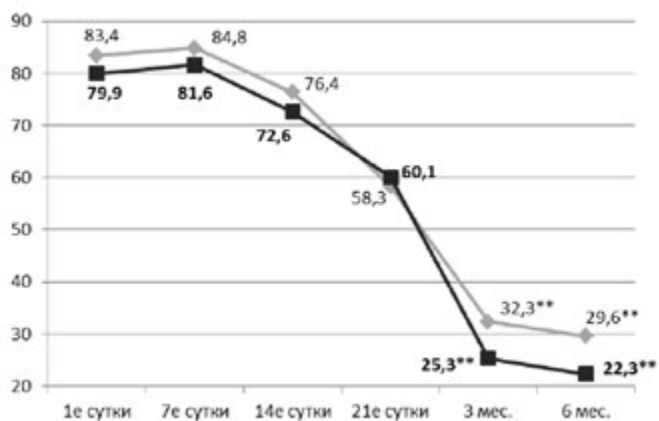


Рисунок 8. Динамика изменения ФВ(%) у больных 1 и 2 подгрупп

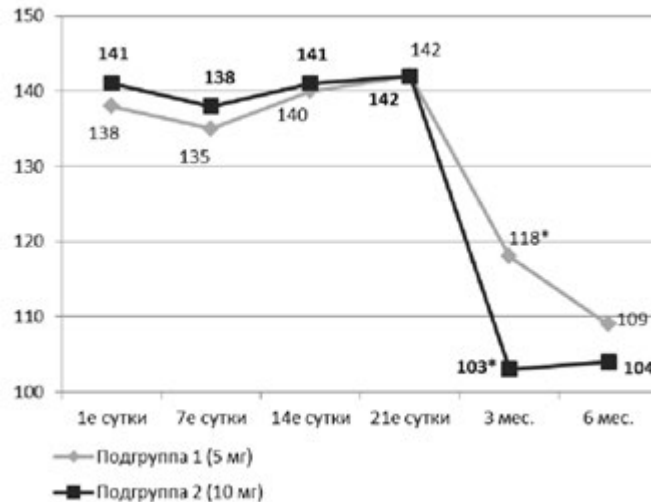
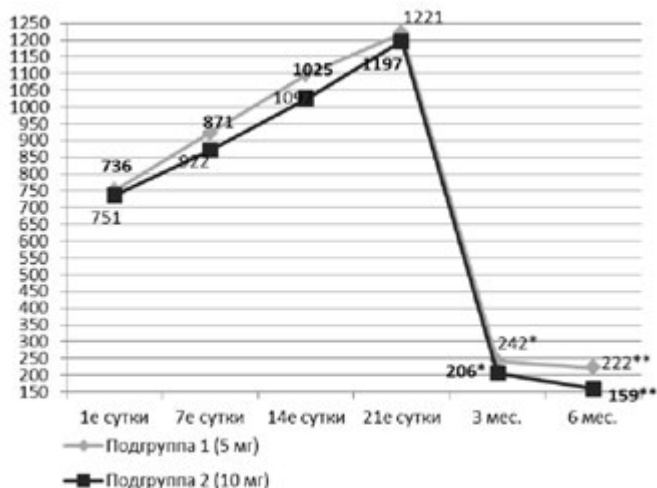


Рисунок 9. Динамика изменения количества ФЭ (х106/л) в сравнении 1 и 2 подгрупп



усугубление протромботического состояния, обусловленное нарушением функции тромбоцитов и эритроцитов и изменениями эндотелия сосудистой стенки.

Эти нарушения способствуют более выраженному повреждению вещества головного мозга, ухудшая клиническую картину ИИ и препятствуя восстановлению нарушенных функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при развитии ишемических ОНМК на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена.

В результате проведенной работы, мы пришли к следующим выводам:

1. Выявлены особенности нарушений липидного обмена у больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа (выраженные в гипертриглицеридемии, увеличении холестерина липопротеидов низкой плотности, снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) и возможности их коррекции. Доказано, что значимое дозозависимое влияние Крестора на показатели липидного обмена в целом происходит только к 6-му месяцу терапии, тогда как нормализация значений холестерина липопротеидов низкой плотности определяется уже к 3-му месяцу лечения.

2. Показано гемангиокорректорное влияние терапии Крестором на микрореологические и макрореологические показатели крови у больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа. Значимое уменьшение агрегационной активности тромбоцитов и количества фрагментированных эритроцитов, а также эндотелиальных нарушений определяется уже ранее 3-го месяца лечения.

Список литературы

1. Драпкина О.М., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов // Врач. – 2012. – № 9. – С. 5–8
2. Орлов С. В. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Орлов. — М., 2006. — 41 с.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое).//Анналы клинической и экспериментальной неврологии.-2009.-

Том3.№3.-С.4-11

4. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю.Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром.//Терапевтический архив,2013.-№10.-С.34-42.Библ.20назв.
5. Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Возможности профилактики ишемического инсульта при сахарном диабете 2 типа. Место статинов. Русский медицинский журнал, 2009
6. Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И.Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте, развившемся на фоне сахарного диабета// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2011.-№ 12 Вып.2,-с. 28-30
7. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
8. Granberry M.S. et al.Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents// Am.J.Cardiovasc.Drugs.-2005.-Vol.5(3).-P.201-209
9. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Rydén L. et al. // Eur. Heart J. 28, 88-136 (2007).
10. Hayashi T, Kotani H, Yamaguchi T, Taguchi K, Iida M, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro LJ. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 21;111(3):1168-73. doi:10.1073/pnas.1322153111. Epub 2014 Jan 7. PubMed PMID: 24398515; PubMed Central PMCID: PMC3903210.
11. Howangyin KY, Silvestre JS. Diabetes Mellitus and Ischemic Diseases: Molecular Mechanisms of Vascular Repair Dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Mar 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24675660.

ТРАНСФЕМОРАЛЬНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО ПОВОДУ ТЯЖЕЛОЙ АОРТАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С МЕХАНИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Саидова М.А., Акчурин Р.С.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT IN PATIENT WITH SEVERE AORTIC REGURGITATION AND PREVIOUS HISTORY OF SURGICAL MITRAL VALVE REPLACEMENT

Imaev T., Komlev A., Kolegaev A., Lepilin P., Saidova M., Akchurin R.

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Institution

«Russian Cardiology Research and Production Complex» of Ministry of Healthcare of Russian Federation

АННОТАЦИЯ

С накоплением положительных результатов применения транскатетерного протезирования аортального клапана (ТИАК) у пациентов с аортальным стенозом (АС) стали появляться немногочисленные сообщения об опытах использования ТИАК для лечения тяжелой аортальной регургитации (АР) у неоперабельных больных и пациентов крайне высокого хирургического риска. В данном сообщении мы представляем собственный случай использования технологии ТИАК в лечении аортального порока сердца с преобладанием АР тяжелой степени. Особенностью приводимого нами наблюдения также является выполнение ТИАК у пациентки с ранее выполненной операцией протезирования митрального клапана механическим протезом.

Ключевые слова: транскатетерное протезирование аортального клапана, аортальная регургитация.

ABSTRACT

Recently, with the increasing evidence for excellent results of TAVI in critically ill patients with severe aortic stenosis, there have been published a few data on applying TAVI for treatment of “pure” aortic regurgitation in extremely high-risk patients. In the case the authors share their own experience with TAVI in patient with predominant severe aortic regurgitation and previously implanted mechanical valve prosthesis in mitral position.

Key words: transcatheter aortic valve replacement (TAVI), «pure» aortic regurgitation.

Сведения об авторах

**Имаев
Тимур Эмвярович**

к.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, imaev.timur@mail.ru

**Колегаев
Александр Сергеевич**

научный сотрудник лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний Отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

**Лепилин
Петр Михайлович**

старший научный сотрудник лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний Отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

**Саидова
Марина Абдулатиповна**

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования Отдела новых методов исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, m.saidova@gmail.com

**Акчурин
Ренат Сулейманович**

академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель Отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

**Ответственный за связь
с редакцией:****Комлев****Алексей Евгеньевич**

врач-кардиолог Отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, 8-916-223-53-24, pentatonika@bk.ru

В настоящее время протезирование аортального клапана (АК) механическим или биологическим протезом в условиях искусственного кровообращения является наиболее часто применяемым хирургическим вмешательством по поводу аортальной регургитации (АР) [1]. На современном уровне развития хирургической техники, анестезиологического и перфузиологического обеспечения операционная летальность при плановых операциях по поводу изолированной АР не превышает 4% [2]. Тем не менее существует группа больных с гораздо более высоким прогнозируемым риском периоперационной летальности и жизнеугрожающих осложнений, достигающим 5-26% [3]. В первую очередь это касается пациентов пожилого возраста с выраженной коморбидностью, ранее уже перенесшие операцию на открытом сердце. В случае клапанного стеноза устья аорты у больных высокого хирургического риска в последнее десятилетие с успехом применяется методика транскатетерного протезирования аортального клапана (ТИАК), позволяющая в большинстве случаев осуществить полноценную коррекцию данного порока у самой тяжелой категории пациентов и вошедшая в действующие международные рекомендации по лечению клапанных пороков сердца [4,5]. Напротив, для больных с тяжелой АР, нуждающихся в замене АК, на сегодняшний день практически не существует альтернативы традиционному протезированию, и в случае если риск операции признается неприемлемо высоким, подобные пациенты практически оказываются лишены шанса на радикальное лечение. Однако в последние годы в литературе стали появляться немногочисленные сообщения об опытах применении ТИАК для лечения тяжелой АР у неоперабельных больных и пациентов крайне высокого хирургического риска. [6,7].

В данной работе мы представляем собственный случай использования технологии ТИАК в лечении аортального порока сердца с преобладанием АР тяжелой степени. Особенностью приводимого нами наблюдения также является выполнение ТИАК у пациентки с ранее установленным механическим протезом митрального клапана. Напомним, что еще недавно наличие механического протеза в митральной позиции рассматривалось как противопоказание для ТИАК с использованием как баллон-раскрываемых, так и самораскрывающихся транскатетерных клапанов [8]. Так, в исследованиях PARTNER II и Medtronic CoreValve U.S. Pivotal Trial наличие митрального протеза или опорного кольца было одним из критериев исключения [9].

Пациентка М., 71 года, поступила в отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в мае 2014 г. с жалобами на одышку при ходьбе с минимальным ускорением шага, подъеме на 1 лестничный пролет, жжение за грудиной при физической нагрузке, проходящее в покое и эпизоды ночного удушья, купирующиеся ингаляцией нитроглицерина.

Анамнез заболевания.

Диагноз ревматического порока сердца выставляется с 2000 г. В 2004 г. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева по поводу критического митрального стеноза было выполнено протезирование МК механическим протезом St. Jude №27 в сочетании с аннулопластикой трикуспидального клапана по Де Вега. После операции назначена постоянная антикоагулянтная терапия синкумаром.

С декабря 2010г. после переохлаждения больная стала отмечать эпизоды повышения температуры тела до 39.0 градусов, нарастание слабости, одышки, а также боли в области крестцово-подвздошных сочленений, в связи с чем была госпитализирована в клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко МГМУ им. И.М. Сеченова. В ходе стационарного обследования была выявлена выраженная анемия, повышение СОЭ до 70мм/ч, диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония, полностью разрешившаяся на фоне антибиотикотерапии. Однако лихорадка сохранялась, в связи с чем был заподозрен инфекционный эндокардит. Несмотря на проведение эмпирической комбинированной антибиотикотерапии (ванкомицин + клиндамицин + цефтриаксон + цiproфлоксацин) лихорадка сохранялась, при этом прогрессировали явления недостаточности кровообращения с застоем по обоим кругам кровообращения. В то же время гемокультура оставалась отрицательной, а при неоднократном проведении трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) признаков инфекционного эндокардита митрального протеза и нативных клапанов сердца обнаружено не было, однако отмечено нарастание степени АР с краевым фиброзом створок АК. В анализах крови в динамике отмечалось двукратное увеличение титра АСЛ-О. Консилиумом специалистов был выставлен диагноз возвратного ревматизма высокой степени активности и начата терапия преднизолоном 20мг/сут, на фоне которой температура тела нормализовалась, была достигнута компенсация недостаточности кровообращения, а в последующем также восстановился уровень гемоглобина. С учетом данных анамнеза правомочен вывод перенесенном в 2011 г. возвратном ревмокардите с поражением аортального клапана, которое и привело к формированию АР.

По данным ЭхоКГ в апреле 2014 г. по сравнению с 2004 г. была обнаружена АР 3 степени, увеличение КДР ЛЖ до 6см, снижение ФВ ЛЖ до 50%; нарушений функции митрального протеза не отмечено.

Сопутствующие заболевания.

В 2008 г. перенесла правостороннюю мастэктомию по поводу рака правой молочной железы T2N0M0 с облучением грудной клетки. В 2010г. Был также проведен курс гормонотерапии тамоксифеном.

На основании анамнестических жалоб на сухость во рту, опухание лица во время повторной ревматической атаки, а также заключение отоларинголога о наличии хроническо-

го сиалоаденита (в тот же период), у больной был диагностирован также синдром Шегрена. С 2011 г. явлений острой ревматической лихорадки не было, тем не менее в декабре 2013 г. лечащим ревматологом МГМУ им. И.М. Сеченова было рекомендовано продолжить прием преднизолона в суточной дозе 7.5 мг.

Объективный статус при поступлении.

Общее состояние средней тяжести, индекс массы тела-26 кг/м², кожные покровы физиологической окраски, послеоперационный рубец после срединной стернотомии. Увеличение и уплотнение подчелюстных слюнных желез. Лимфоузлы не увеличены. Молочные железы: мастэктомия справа, левая молочная железа - без особенностей. Левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 2 см. Тоны сердца: мелодия механического митрального протеза, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 80 ударов в 1 мин; выслушивается акцент II тона над легочной артерией, громкий диастолический шум убывающего характера с максимумом в точке Боткина-Эрба. При сфигмометрии по Короткову определяется феномен "бесконечного" 2 тона, АД – 140/40/0 мм рт.ст., пульс высокий, видимая пульсация плечевых артерий. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 17 в мин. Живот безболезнен, печень не выступает за край реберной дуги. Физиологические отправления не нарушены. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Данные инструментальных методов обследования.

Рентгенография органов грудной клетки: Металлический швы грудины. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Кардиоторакальный индекс 56%, тень сердца расширена за счет левых отделов («аортальная конфигурация»). В митральной позиции визуализируется механический протез.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой сокращений желудочков 76 в 1 мин, ширина комплекса QRS – 110 мс.

Трансторакальная ЭхоКГ: аорта уплотнена, не расширена, корень — 3.1 см. Левое предсердие (ЛП) увеличено до 4.8 см, объем ЛП 85 мл. Полость левого желудочка (ЛЖ) расширена, КДР 6.6 см, КСР 4.6 см. Сократительная функция миокарда ЛЖ снижена, ФВ ЛЖ 50% (по Simpson). Увеличен индекс сферичности ЛЖ. Нарушения локальной сократимости не выявлены. Начальная гипертрофия миокарда, толщина стенок ЛЖ 1.15 см. Правые отделы сердца не расширены. Признаки легочной гипертензии, СДЛА 40 мм рт.ст. Аортальный клапан 3х-створчатый, незначительный кальциноз створок и кольца АК. Стеноз АК 1 степени, максимальный градиент на АК 20 мм рт.ст. Диаметр фиброзного кольца АК 20.5 мм. АР 3 степени, струя эксцентричная, РНТ 290 мс, vena contracta 0.6 см. Митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени.

Чреспищеводная ЭхоКГ: функция протеза митрального клапана не нарушена, максимальный диастолический градиент 5 мм рт.ст. Фиброз створок и кольца АК с единичными кальцинатами, период несмыкания створок. АР 3 степени, vena contracta 0.7 см. Кольцо АК 21 мм. Спонтанное контрастирование в полости ЛП 1-2 степени.

Мультиспиральная компьютерная томография аорты (МСКТ): состояние после протезирования митрального клапана. Единичные кальцинаты в проекции АК. Кольцо АК 21х24 мм. Восходящий отдел аорты 31 мм. Расстояние от кольца АК до устья ПКА 10 мм, до ЛКА 12 мм. Расстояние между кольцом АК и кольцом митрального протеза 7 мм. Объем полости ЛП 90 мл. Дилатация полости ЛЖ (КДР 6.5 см) с субэндокардиальным дефектом перфузии всех стенок.

Для уточнения сопутствующего поражения коронарного русла пациентке была выполнена рентгеноконтрастная коронароангиография, при которой гемодинамически значимого поражения коронарных артерий выявлено не было. При проведении аортографии восходящего отдела аорты отмечалась аортальная регургитация 3 степени.

Ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий: Стеноз устья правой подключичной артерии до 65%. Гемодинамически значимая S - образная извитость правой внутренней сонной артерии в проксимальной трети. Признаки повышения периферического сопротивления в бассейне левой позвоночной артерии. Стеноз устья правой позвоночной артерии до 70%.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, кисты левой почки.

В анализах крови при поступлении отмечалась умеренно выраженная азотемия: креатинин – 96 мкмоль/л, мочевины – 16.7 ммоль/л, СКФ-49 мл/мин.

В процессе теста с 6-минутной ходьбой пациентка прошла 205 м, выраженность одышки по модифицированной шкале Борга составила 6 баллов.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов инструментальных и лабораторных методов исследования пациентке был выставлен клинический диагноз:

Хроническая ревматическая клапанная болезнь сердца. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Состояние после протезирования митрального клапана механическим протезом St. Jude и пластики трикуспидального клапана по De Vega (2004). Возвратный ревмокардит аортального клапана (2011). Недостаточность аортального клапана 3 степени. Недостаточность кровообращения 3 ФК (по NYHA). Состояние после правосторонней мастэктомии, лучевой терапии (2008), гормонотерапии тамоксифеном (2010). Эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. Синдром Шегрена.

Таким образом, у больной имелась значительная АР ревматической этиологии в стадии начальной систолической дисфункции ЛЖ с клиническими проявлениями в виде одышки и ангинозного синдрома, а также периферическими симптомами. На момент госпитализации недостаточность кровообращения была выражена умеренно, что обусловлено проводившейся терапией, включающей постоянный прием мочегонных препаратов и нитратов. Учитывая прогрессирование АР до тяжелой степени, дилатацию полости ЛЖ, наличие симптомов недостаточности кровообращения, имелись несомненные показания к хирургической коррекции аортального порока сердца (класс показаний 1, уровень доказательности В) [1,2]. Риск летального исхода традиционного протезирования АК в условиях искусственного кровообращения по шкале Euroscore II составил 15%, по шкале STS-7%. Ввиду высокого хирургического риска повторной операции на открытом сердце у пациентки с перенесенной мастэктомией и ранее выполненным протезированием МК консилиумом кардиологов, хирургов и анестезиологов ОССХ, входящих в команду специалистов по ТИАК, методом выбора было сочтено транскатетерное протезирование АК биопротезом CoreValve.

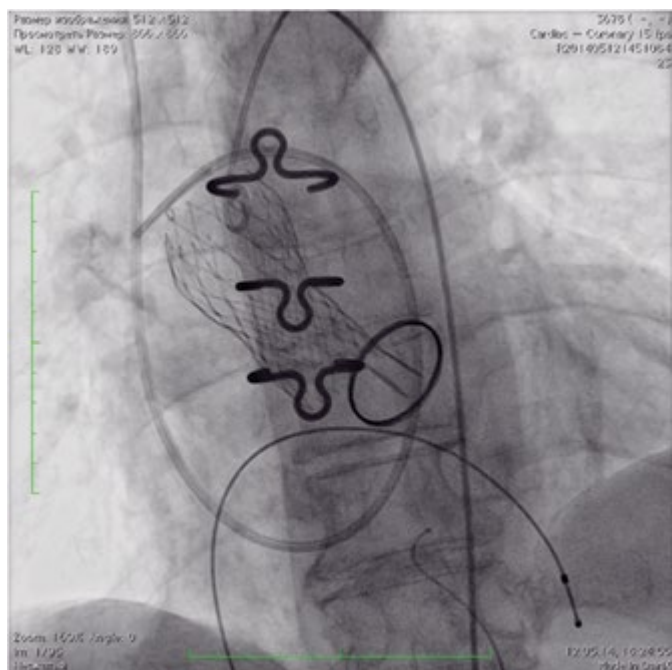
12.05.2014 г. пациентке была выполнена операция транскатетерного трансфеморального протезирования аортально-го клапана биологическим протезом Core Valve №26.

Протокол операции.

Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина выпол-

нен доступ к правой и левой общей бедренной артерии (ОБА). В левую бедренную артерию установлен интродьюсер 6F. Через интродьюсер 6F в ОБА справа заведен J-образный проводник, в связи с выраженным атеросклеротическим поражением терминального отдела аорты и устья подвздошной артерии справа J-образный проводник заменен на прямой проводник по которому заведен катетер "Pig-tail", заведен сверхжесткий проводник Amplatz. Установлен расширяющийся интродьюсер 18 F. Заведен мягкий проводник с диагностическим катетером через аортальный клапан в левый желудочек, после чего мягкий проводник заменен на супержесткий. На супержестком проводнике в аортальную позицию доставлен и имплантирован биологический протез Medtronic Core Valve №26. Проведена контрольная ангиография (Рис.1): коронарные артерии проходимы, запирающая функция клапана осуществляется в полном объеме, минимальная остаточная аортальная регургитация. По диагностическому катетеру удален проводник. Поочередно слева и справа удалены катетер и интродьюсер. Гемостаз. Послойное ушивание ран. Асептические повязки.

Рисунок 1.



Течение послеоперационного периода неосложненное. Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии с целью гемодинамического мониторинга 12 часов. Потребности в инотропной медикаментозной поддержке, эпизодов острой недостаточности кровообращения не было. В течение 3 суток после операции имели место пароксизмы фибрилляции предсердий с ЧСЖ до 130 в мин, купированные внутривенным введением кордарона, которые в дальнейшем не рецидивировали. После восстановления синусового ритма нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости не было. На 2-е сутки после операции была возобновлена пероральная антикоагулянтная терапия, показанием к которой являлось наличие механического протеза в митральной позиции. Следует отметить, что сама по себе процедура ТИАК не требует приема антикоагулянтов. В большинстве случаев после ТИАК, как и после традиционного протезирования аортального клапана биологическим протезом, пациентам проводится пожизненная терапия аспирином,

если при этом отсутствуют показания к более агрессивной антитромботической терапии (например, сопутствующая фибрилляция предсердий). В нашем случае у больной отмечался эпизод повышения МНО до 6.89, потребовавшей коррекции дозы синкумара, после чего были достигнуты целевые значения МНО (2.5-3.5).

Учитывая повторное вмешательство на клапанном аппарате сердца, наличие механического протеза в митральной позиции, а также постоянную терапию глюкокортикоидными препаратами, в течение 5 суток после операции мы проводили антибиотикопрофилактику инфекционного эндокардита (сульперазон 2г/сут внутривенно).

При контрольном ЭхоКГ-исследовании на 7-е сутки после операции: ФВ ЛЖ 50% (по Simpson), КДР ЛЖ 6.0 см. Максимальный остаточный систолический градиент на биопротезе АК 7 мм рт.ст., что находится в пределах допустимых значений. Запирающая функция биопротеза не нарушена, парапротезная аортальная регургитация в пределах 1 степени, образована тремя парапротезными струями. Максимальный диастолический градиент на протезе митрального клапана - 6 мм рт.ст.

На 9-е сутки после ТИАК пациентка была выписана из стационара под наблюдение участкового кардиолога по месту жительства. Перед выпиской были удалены кожные швы, раны зажили первичным натяжением. По результатам теста с 6-минутной ходьбой, проведенного в день выписки, дистанция безостановочной ходьбы составила 360 м, одышка по Боргу 2 балла, что соответствует 2 ФК недостаточности кровообращения. От проведения физической реабилитации в условиях специализированного санаторно-курортного учреждения пациентка отказалась по причине удовлетворительного самочувствия.

Обсуждение

Транскатетерная имплантация биопротеза АК доказала свою эффективность и безопасность в лечении больных с кальцинированным аортальным стенозом, поскольку надежная фиксация биопротеза в аортальной позиции возможна при наличии жесткого структурного каркаса, роль которого и выполняет кальцинированное кольцо и створки нативного АК. В случае же изолированной или преобладающей недостаточности АК с недостаточно выраженной кальцификацией вышеупомянутых структур значительно повышается риск дислокации и эмболизации биопротеза. Однако особенности дизайна самораскрывающегося транскатетерного биопротеза CoreValve, а именно инфра- интра- и супрааннулярное расположение его соответствующих отделов и, следовательно, наличие дополняющих друг друга уровней фиксации с неодинаковыми параметрами жесткости и радиальной силы, создают анатомические предпосылки для стабильного размещения данного биопротеза в некальцинированном АК. Судя по литературным данным, на сегодня многие центры, обладающие большим опытом использования ТИАК в лечении больных с аортальным стенозом, имеют в своем активе единичные случаи использования биопротеза CoreValve при AP в качестве жизнеспасающей процедуры «off-label» [10,11,12]. С точки зрения профилактики дислокации биопротеза при ТИАК по поводу изолированной или преобладающей AP большее, чем при аортальном стенозе, значение имеет степень оверсайзинга при выборе размера биопротеза. Так, в нашем случае

при диаметре фиброзного кольца АК 21 мм, определенном с помощью чреспищеводной ЭхоКГ и МСКТ корня аорты, был имплантирован биопротез CoreValve №26. При стенозированном АК с аналогичными размерами фиброзного кольца при планировании операции мы бы предполагали использовать баллон-раскрываемый биопротез Edwards Sapien XT №23.

Протезирование АК после ранее выполненного открытого вмешательства на митральном клапане сопряжено с высокой периоперационной летальностью, достигающей 5-26% [13]. По этой причине разработка малоинвазивных способов замены АК представляет собой крайне актуальную задачу, решение которой позволило бы существенно расширить возможности кардиохирургической помощи таким пациентам [14]. Использование ТИАК в качестве альтернативы повторной операции на открытом сердце при наличии митрального протеза имеет ряд особенностей, связанных с анатомически близким расположением фиброзных колец митрального и аортального клапана [15,16,17]. Следует учитывать следующие риски: 1) невозможность адекватного позиционирования транскатетерного биопротеза в связи с уменьшением митрально-аортального «пространства» 2) возможность дислокации аортального биопротеза 3) неполное раскрытие и деформация сетчатого каркаса биопротеза с нарушением его функции (при использовании само-раскрывающегося протеза CoreValve 4) риск дисфункции митрального протеза вследствие его повреждения в ходе ТИАК или контакта с расположенной в выносящем тракте ЛЖ частью аортального биопротеза [18,19,20]. Для профилактики перечисленных осложнений необходима тщательная предоперационная оценка пространственного соотношения между АК и митральным протезом, в первую очередь, с использованием МСКТ сердца высокого разрешения [21]; прецизионное размещение желудочковой части транскатетерного биопротеза в насколько возможно более высокую позицию по отношению к ЛЖ («под фиброзным кольцом»); использование чреспищеводной ЭхоКГ и системы навигации на этапе позиционирования и имплантации биопротеза.

В нашем случае мы использовали чреспищеводную ЭхоКГ с кратковременной седацией пациентки в ходе основного этапа имплантации, а также систему навигации Philips Heart Navigator, позволяющую совмещать объемное изображение сердца с динамическим флюороскопическим изображением и получить виртуальное представление о взаимном расположении митрального и аортального протеза при различной глубине имплантации последнего. Использование системы навигации во время ТИАК, особенно, в случаях сложной анатомии корня аорты, при двухстворчатом аортальном клапане и при вмешательстве по поводу аортальной недостаточности, упрощает выбор оптимальной для имплантации рентгенологической позиции и повышает точность позиционирования протеза, что, в свою очередь, дает возможность уменьшить количество рентгеновских снимков в с введением контрастного препарата. Таким образом, применение системы навигации повышает безопасность ТИАК как за счет уменьшения риска неадекватного расположения протеза, его дислокации или развития значимой парапротезной аортальной регургитации, так и за счет профилактики контраст-индуцированной нефропатии.

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность успешного применения метода ТИАК с использованием самораскрывающегося биопротеза для лечения тяжелой клапанной недостаточности АК без значительного кальциноза у

пациентки высокого риска с механическим протезом в митральной позиции. Следует понимать, что описанный подход на современном этапе развития транскатетерной хирургии клапанов сердца может быть использован только у больных, выполнение которым полостной операции сопряжено с крайне высокой вероятностью фатальных осложнений, и исключительно в центрах, обладающих достаточным опытом в применении ТИАК у пациентов с кальцинированным аортальным стенозом. Тем не менее, по нашему мнению, в решении задачи минимизации хирургического риска и расширения возможностей хирургии в оказании эффективной помощи ранее считавшимся безнадежными пациентам будущее принадлежит именно транскатетерным технологиям. В подтверждение данного утверждения можно привести тот факт, что в ближайшем будущем ожидается появление в клинической практике транскатетерных биопротезов, специально создаваемых для лечения изолированной АР, дизайн которых предполагает иной, в дополнение к радиальной силе, механизм фиксации в аортальной позиции [22].

Список литературы

1. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) / Под ред. Акад. Е.И. Чазова. - М.: Практика, 2014. - с.304-305
2. Bridgewater B. Cardiac registers: the adult cardiac surgery register. *Heart* 2010;96:1441-1443.
3. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ et al. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 30 (1997), pp. 746-752.
4. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2012, 33, 2451-2496.
5. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines - *J Am Coll Cardiol* Volume 63, Issue 22, 10 June 2014, Pages e57-e185.
6. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 16;61(15):1577-1584.
7. D'Ancona G, Pasic M, Buz S, et al. TAVI for pure aortic valve insufficiency in a patient with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 2012 Apr;93(4):e89-91.
8. Krauze R, Metz D. Transcatheter aortic valve implantation after previous mechanical mitral valve replacement: expanding indications? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Apr;147(4):e38-41. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.11.039. Epub 2014 Jan 2.
9. Beller CJ, Bekerredjian R, Krumsdorf U, et al. Transcatheter aortic valve implantation after previous mechanical mitral valve replacement: expanding indications? *Heart Surg Forum*. 2011 Jun;14(3):E166-170.
10. Segev A, Spiegelstein D, Fefer P., et al. Trans-Catheter Aortic Valve Implantation fo Non-Classcations *Isr Med Assoc J* 2013 Aug;15(8):399-403.
11. Lavee J, Segev A, Preisman S, et al. First-in-Man Transfemoral

- Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Regurgitation in a Patient with Left Ventricular Assist Device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, April 2013, Pages S187–S188
12. Chiam PT, Ewe SH, Chua YL, Lim YT. First transcatheter aortic valve implantation for severe pure aortic regurgitation in Asia. *Singapore Med J*. 2014 Feb;55(2):103-105.
 13. Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM, et al. Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1545–1552.
 14. Soon JL, Ye J. Transapical aortic valve implantation in the presence of a mitral prosthesis. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(2):257-259.
 15. Kahlert P, Eggebrecht H, Thielmann M. Transfemoral aortic valve implantation in a patient with prior mechanical mitral valve replacement. *Herz*. 2009;34: 645-647.
 16. Bruschi G, De Marco F, Oreglia J. Percutaneous implantation of CoreValve aortic prostheses in patients with a mechanical mitral valve. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:e50–52.
 17. Garcia E, Albarran A, Heredia-Mantrana J, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With a Mechanical Mitral Valve. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):1052-1055.
 18. Rodés-Cabau J., Dumont E., Miro S. Apical aortic valve implantation in a patient with a mechanical valve prosthesis in mitral position. *Circ Cardiovasc Intervent*. 1 2008:233-235.
 19. Dumonteil N, Marcheix B, Berthoumieu P, et al. Transfemoral Aortic Valve Implantation With Pre-Existent Mechanical Mitral Prosthesis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009;2(9):897-898.
 20. Bruschi G, De Marco F, Barosi A, et al. Self-expandable transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis after mitral valve surgery *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 17 (2013) 90–95.
 21. Chao VT, Chiam PT, Tan SY. Transcatheter aortic valve implantation with preexisting mechanical mitral prosthesis - use of CT angiography. *J Invasive Cardiol*. 2010 Jul;22(7):339-340.
 22. Barbanti M, Ye J, Pasupati S. The Helio transcatheter aortic dock for patients with aortic regurgitation. *Eurointervention* 2013;9:s91-94.

YKL-40 – НОВЫЙ МАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Макеева Е.И., Шубина А.Т., Карпов Ю.А.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

YKL-40 IS A NEW MARKER OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Makeeva E.I., Shubina A.T., Karpov Yu.A.

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

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смертности населения во всем мире. В клинических исследованиях активно изучаются возможные предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, среди которых особое место занимают маркеры воспаления. В последние годы пристальное внимание уделяется новому маркеру воспаления, YKL-40, также известному как хрящевой гликопротеин – 39.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, маркеры воспаления, хрящевой гликопротеин-39.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the one of the leading causes of mortality worldwide. A lot of scientists discover predictors of adverse cardiovascular events, exactly biomarkers of inflammation, in clinical trials. In recent years, attention is paid to a new marker of inflammation, YKL-40, also known as cartilage glycoprotein - 39.

Key words: cardiovascular disease, atherosclerosis, inflammatory markers, cartilage glycoprotein-39.

Сведения об авторах

Шубина

Анна Тимофеевна

канд. мед. наук, науч. сотр. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, s_anna@list.ru

Карпов

Юрий Александрович

д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, первый зам. ген. директора, зам. ген. директора по науке ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, yuri_karpov@inbox.ru

Ответственный за связь с редакцией:

Макеева

Елена Игоревна

аспирант отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 824 62 09. E-mail: lenokmma@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения во всем мире: в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,5 миллиона человек, среди них у 7,4 миллиона человек причиной смерти стала ишемическая болезнь сердца и у 6,7 миллиона человек - инсульт [1]. На рубеже XIX и XX веков сформировалось представление о происходящих изменениях в стенке сосуда при атеросклерозе. Так, Рудольф Вирхов предположил, что повреждение эндотелия может приводить к дегенеративным и воспалительным изменениям клеточной пролиферацией [2]. В 1973 году Ross R и Gromset J впервые описали пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию как ключевые процессы развития атеросклеротического поражения [3], а также показали роль повреждения эндотелия, ми-

грации макрофагов, участия Т-клеток и лимфоцитов в формировании атеросклеротической бляшки. Кроме того, Ross R принадлежит первое предположение о значимости факторов, ответственных за повреждение эндотелия и, как следствие, развитие атеросклероза, таких как липиды и липопротеины, свободные радикалы, системная гипертензия, уровень гомоцистеина в плазме крови, инфекции и другие потенциальные провоспалительные факторы [4].

За последние два десятилетия сформировано представление о роли медиаторов воспаления в процессе атерогенеза. Воспаление в сосудистой стенке представляет собой каскад событий, начиная с активации клеток эндотелия, приводящей к экспрессии внутриклеточных молекул адгезии на клеточной поверхности, селектинов, интегринов и других факторов, а также синтезу и выбросу провоспалительных цитокинов и хе-

мокинов (TNF- α), интерферонов, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и других. Данный воспалительный ответ усиливается дополнительными факторами, такими как активные формы кислорода, гипоксия и повреждающие факторы роста [5]. В клинических исследованиях изучались различные биомаркеры воспаления, которые могли бы помочь выявить асимптомных пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Одним из таких маркеров стал С-реактивный белок (СРБ), который представляет собой белок острой фазы воспаления, продуцируемый гепатоцитами в ответ на выброс некоторых цитокинов, в частности интерлейкина -6 (ИЛ-6) [6]. В свою очередь ИЛ-6 высвобождается активированными лейкоцитами в ответ на повреждение, а также гладкомышечными клетками сосудов в процессе атеросклероза. СРБ напрямую связывает высокоатерогенные окисленные липопротеиды низкой плотности и присутствует в богатых липидами бляшках [7]. Взаимосвязь высокочувствительного СРБ и ССЗ изучена во многих проспективных исследованиях. Так в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial), одном из первых исследований по первичной профилактике ССЗ, показана взаимосвязь уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) и смертности от ССЗ в популяции высокого риска среди мужчин среднего возраста [8]. По данным контролируемого проспективного исследования Physician's Health Study (PHS), в которое включались практически здоровые мужчины без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, у лиц с высоким уровнем вЧСРБ риск инсульта повышался в 2 раза, риск инфаркта миокарда - в 3 раза и в 4 раза - риск тяжелого периферического атеросклероза за 8 лет наблюдения [9]. В настоящее время имеются данные о том, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка может применяться в качестве дополнительного маркера у пациентов с умеренным риском ССЗ [10].

YKL-40 — новый маркер воспаления

В последние 20 лет пристальное внимание уделяется новому маркеру воспаления, YKL-40, также известному как хрящевой гликопротеин - 39 человека, который представляет собой белок с молекулярной массой 40 кДа. Название YKL-40 основано на заглавных буквах первых трех N- концевых аминокислот (Y — тирозин, K — лизин, L — лейцин) и молекулярной массы [11]. Физиологическая роль YKL-40 у человека до сих пор до конца не изучена. Однако в работе Nicolai A. Schultz и Julia S. Johansen (2010) получены данные о роли YKL -40 в эмбриональном развитии плода. Авторы показали, что хрящевой гликопротеин-39 выделяется человеческими эмбриональными стволовыми клетками и их предшественниками. Экспрессия мРНК YKL-40 выражена во всех зародышевых листках человеческих эмбрионов. Кроме того, повышенная активность YKL-40 на клеточном уровне была обнаружена в эмбриональных и фетальных тканях, характеризующихся быстрой пролиферацией и дифференцировкой, а также в тканях с выраженными морфогенетическими изменениями [12]. У взрослого человека в норме повышение экспрессии YKL-40 наблюдается в тканях с высокой клеточной активностью [13].

Впервые белок был выделен в культуре клеток остеобластов человека в 1992 году (Johansen J S, 1992) [14]. Несколько позже в 1993 году те же авторы первыми определили уровень YKL-40 в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных с воспалительными заболеваниями суставов и остео-

артритом. В данном исследовании была показана положительная корреляционная взаимосвязь сывороточного уровня YKL-40 с С-реактивным белком, эластолитической активностью моноцитов и макрофагов крови и уровнем ИЛ-6 синовиальной жидкости [15].

Таким образом, YKL-40 рассматривался как белок острой фазы воспаления. В отличие от СРБ и фибриногена, которые синтезируются в печени в ответ на выброс цитокинов под влиянием воспалительного стимула, YKL-40 продуцируется локально различными клетками в ответ на воспаление. В исследованиях *in vivo* выявлена экспрессия белка YKL-40 в субпопуляции макрофагов в различных тканях с текущим воспалением, в частности, в синовиальных мембранах суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом [16, 17], в CD68+ макрофагах и гигантских клетках, локализованных в меди сосудов у пациентов с гигантоклеточным артериитом [18]. В дальнейших исследованиях *in vitro* было обнаружено, что YKL-40 секретируется различными клетками человека, включая нейтрофилы [19], дифференцированные гладкомышечные клетки сосудов [20], а также опухолевые клетки (миелолейкоз [21], остеосаркома [22], глиобластома [23], и макрофаги мелкоклеточного рака легкого [24]). Было выявлено повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови больных с солидными опухолями различной локализации (карцинома молочных желез [25, 26], толстой и прямой кишки [27], яичников [28], легких [29], простаты [30], почек [31], при меланоме [32]). У больных онкологическими заболеваниями хрящевой гликопротеин-39 оказался прогностически неблагоприятным маркером раннего рецидива опухоли и уменьшения выживаемости независимо от других прогностических факторов [33].

Ранее для определения содержания YKL-40 в сыворотке крови и синовиальной жидкости Johansen J S и соавторами был применен метод радиоиммунного анализа [15], в дальнейшем этот метод успешно использовался в большом количестве клинических исследований для определения YKL-40 у больных с различными нозологиями, перечисленными выше. В настоящее время применяется метод иммуноферментного анализа для оценки содержания YKL-40 в сыворотке крови.

Помимо онкологических и воспалительных заболеваний суставов, высокие уровни хрящевого гликопротеина -39 обнаружены в плазме крови больных бронхиальной астмой [34], хронической обструктивной болезнью легких [35], воспалительными заболеваниями кишечника [36], пневмонией [37] и фиброзом печени [38], а также у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом [39, 40].

YKL-40 и атеросклероз

В последние годы активно изучается роль YKL-40 в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Как воспалительный гликопротеин, YKL-40 участвует в развитии эндотелиальной дисфункции, способствует хемотаксису, клеточной адгезии и миграции, реорганизации и тканевому ремоделированию в ответ на повреждение эндотелия [41]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что YKL-40 способствует миграции клеток эндотелия, гладкомышечных клеток в интиму сосудов [42, 43], а также *in vitro* показана роль YKL-40 в дифференцировке моноцитов в «тучные клетки» в процессе формирования атеросклеротической бляшки [44]. В дальнейшем на основе экспериментальных данных началось активное изучение роли YKL-40 в развитии атеросклероза различных локализаций в клинических исследованиях.

УКЛ-40 при ишемической болезни сердца

В 2007 году в группе Кусиг с соавторами изучалась взаимосвязь сывороточного уровня УКЛ-40 с наличием и тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС), оцениваемой по степени поражения коронарного русла. В исследование было включено 200 человек, которым проводилась коронарография, по результатам которой больные были разделены на 4 группы: пациенты контрольной группы без ИБС ($n = 53$), с поражением одной ($n = 52$), двух ($n = 47$) и трех коронарных артерий ($n = 48$). Концентрация УКЛ-40 в сыворотке крови определялась с помощью иммуноферментного анализа. У пациентов с ИБС сывороточные концентрации УКЛ-40 и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) были значительно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, была выявлена значимая взаимосвязь между уровнями УКЛ-40 и степенью поражения коронарного русла, определяемой числом стенозированных сосудов ($p < 0,001$) [45].

В дальнейшем в 2008 году Nojgaard с соавт. сравнивали сывороточные уровни УКЛ-40 в группах больных стабильной ИБС ($n=16$), пациентов с острым инфарктом миокарда как без подъема (ИМбезПСТ) ($n=17$), так и с подъемом сегмента ST(ИМсПСТ) ($n=30$), в последнем случае проводился тромболитический. В результате отмечалось значительное повышение уровня УКЛ-40 в сыворотке крови в обеих группах больных с ИМ независимо от проводимой тромболитической терапии. Максимальная концентрация в сыворотке крови определялась в конце первых суток заболевания, и ее уровень был достоверно выше в группе пациентов, которым проводился тромболитический (ИМсПСТ), чем в группе с ИМбезПСТ ($p=0.01$) и у больных со стабильной ИБС ($P<0.0001$). В дальнейшем было отмечено снижение концентрации УКЛ-40, однако, сывороточные уровни УКЛ-40 (через 90, 180 и 360 дней после ОИМ), были достоверно выше в группе ИМбезПСТ ($p=0.004$, $p=0.008$, $p=0.017$, соответственно), чем у больных, которым проводился тромболитический [46].

В последующем в крупных исследованиях была подтверждена прогностическая роль УКЛ-40 у больных ИБС. Так, в 2009 году Kastrup et al изучали взаимосвязь между повышенным сывороточным уровнем УКЛ-40 и общей и сердечно-сосудистой смертностью у больных стабильной ИБС. В исследование включено 4350 пациентов с перенесенным ранее ИМ или нестабильной стенокардией в анамнезе (не менее чем за 3 мес до исследования), ТБКА или АКШ в анамнезе (не менее чем за 6 мес до исследования). За период наблюдения 2,6 года, новые случаи острого коронарного синдрома зарегистрированы у 373 пациентов (8,7%), включая 120 пациентов с нестабильной стенокардией (2,7%) и 270 пациентов с ИМ (6,3%). У 17 пациентов зарегистрирована нестабильная стенокардия и ИМ (0,4%) за время наблюдения. Всего умерло 384 человека, из них 189 (49,2%) от сердечно-сосудистых причин, 77 (20,1%) от онкологического заболевания, 84 (21,9%) от других причин (пневмония, сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), у 34 (8,9%) причина смерти осталась неизвестной. Повышенный уровень УКЛ-40 ассоциировался с сердечно-сосудистой смертностью (ОШ = 1.88, 95% ДИ 1.54–2.31, $p < 0.001$), смертностью от всех причин (ОШ = 2.01, 95% ДИ = 1.75–2.31, $p < 0.001$), и ИМ (ОШ = 1.38, 95% ДИ = 1.13–1.68, $p = 0.002$), но не с нестабильной стенокардией ($p = 0.85$). Дальнейший многофакторный анализ в отношении сердечно-сосудистых факторов риска (пол, возраст,

перенесенный ИМ, статус курения, артериальная гипертония, сахарный диабет) показал прогностическую значимость данного маркера как предиктора общей (ОШ = 1.67, 95% ДИ = 1.43–1.95, $p < 0.001$) и сердечно-сосудистой смертности (HR = 1.51, 95% ДИ = 1.20–1.89, $p < 0.001$), но не ИМ ($p = 0.26$) [47]. Позже в 2013 году опубликованы результаты работы в рамках исследования CLARICOR, в которой принимали участие 4372 пациентов со стабильной ИБС, из них у 4265 больных определялись уровни УКЛ-40, вЧСРБ и NT-proBNP. За период наблюдения (6 лет) умерло 923 пациента (21,1%). В ходе исследования с учетом факторов риска (возраст, пол, артериальная гипертония, диабет, статус курения, перенесенный инфаркт миокарда) и проводимого медикаментозного лечения (диуретики, дигоксин, статины) выявлена достоверная взаимосвязь уровня УКЛ-40 в сыворотке крови больных стабильной ИБС со смертностью от всех причин (ОШ=1.55, 95% ДИ =1.39-1.73, $p<0.001$) независимо от традиционных факторов риска, уровня высокочувствительного С-реактивного белка и NT-proBNP (ОШ=1.38, 95% ДИ=1.21-1.53, $p<0.001$) [48].

Помимо коронарного атеросклероза изучалась роль УКЛ-40 в развитии атеросклероза артерий других локализаций.

УКЛ-40 и атеросклероз сонных артерий

Атеросклероз сонных артерий является одним из факторов риска развития ишемического инсульта. Атеротромботический инсульт, включая артерио-артериальную эмболию, тесно связан с атеросклерозом артерий крупного или среднего калибра, дестабилизацией и разрывом атеросклеротических бляшек (АСБ). Доля атеротромботического подтипа в структуре ишемического инсульта занимает ведущее положение и составляет 34% от числа всех случаев (З.А.Суслина, Н.В.Верецагин, М.А.Пирадов, 2000) [49].

В 2010 году в работе Michelsen с соавторами изучалась потенциальная роль УКЛ-40 в дестабилизации атеросклеротической бляшки на примере сонных артерий. В исследование включались пациенты ($n=89$) со стенозирующим атеросклерозом внутренних сонных артерий, по поводу которого планировалось оперативное вмешательство, из них 55% - больные с ИБС. В зависимости от клинических проявлений каротидного атеросклероза пациентов разделили на две группы: симптомных и асимптомных. К симптомным ($n=54$) были отнесены пациенты, перенесшие в анамнезе инсульт, транзиторную ишемическую атаку или преходящую слепоту на стороне пораженной внутренней сонной артерии в течение последних 6 месяцев перед исследованием. В группу асимптомных ($n=35$) включены больные, у которых вышеуказанные симптомы наблюдались более чем за 6 месяцев до начала исследования или никогда не имевшие клинической симптоматики. Оказалось, что сывороточный уровень УКЛ-40 был значительно выше у больных с симптомным атеросклерозом сонных артерий. В то же время, большинство других измеряемых параметров, в том числе степень стеноза артерии, липидный спектр крови, статус курения и С-реактивный белок, не различались в двух группах пациентов. В исследовании не было получено достоверной корреляционной взаимосвязи сывороточного уровня УКЛ-40 с С-реактивным белком. Многофакторный анализ показал независимую взаимосвязь УКЛ-40 с симптомным атеросклерозом сонных артерий [50].

У пациентов с атеросклеротическим поражением и особенно с нестабильными бляшками, наблюдается повышенная

стимуляция бета-адренергических рецепторов и активация тромбоцитов [51]. В исследовании *in vitro* на материале атеросклеротических бляшек после каротидной эндартерэктомии показано, что добавление агониста бета-адренорецепторов изопроterenолола и тромбин-активированных тромбоцитов значительно увеличивало экспрессию YKL-40 в THP-1 клетках. Кроме того, тромбоциты в настоящее время считаются важными медиаторами воспаления, что, по крайней мере, частично связано с их способностью индуцировать активацию моноцитов [52]. Результаты исследования показывают, что взаимодействие между тромбоцитами и моноцитами в процессе воспаления должно включать способность тромбоцитов стимулировать высвобождение YKL-40. Действительно, отмечалась значительная экспрессия YKL-40 в активированных THP-1 клетках, что подчеркивает их возможное взаимодействие в рамках нестабильной атеросклеротической бляшки. Таким образом, YKL-40, как маркер, может отражать степень активности симпатно-адреналовой системы и активации тромбоцитов.

В 2012 году была опубликована работа Park H Y и соавторов, в которой показана прогностическая роль YKL-40 у больных с острым ишемическим инсультом. В исследовании отмечена взаимосвязь YKL-40 с объемом инфаркта мозга, тяжестью течения инсульта и функциональными исходами [53]. Параллельно в исследовании Rathcke C N (2012 год) повышенный уровень YKL-40 в сыворотке крови ассоциировался с увеличением смертности от ишемического инсульта в общей популяции, смертности от всех причин. Кроме того, за 15 лет наблюдения отмечена взаимосвязь сывороточного уровня YKL-40 с впервые возникшим инсультом. Полученные данные позволяют предположить роль хрящевого гликопротеина-39 в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Однако, необходимы дальнейшие исследования [54].

В 2013 году китайскими учеными изучалась взаимосвязь YKL-40 с тяжестью атеросклероза сонных артерий у больных с диагностированной инфекцией *SagA*-позитивным *Helicobacter pilory* (HP). В исследование было включено 310 человек, из них 168 пациентов с каротидным атеросклерозом и 142 пациента без поражения сонных артерий (группа контроля). Обе группы были сопоставимы по возрасту, наличию гиперхолестеринемии, артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета (СД), статусу курения. У всех больных с помощью уреазного дыхательного теста определяли наличие HP и *SagA*+ HP. В результате сывороточный уровень YKL-40 был достоверно выше в группе больных с каротидным атеросклерозом (в том числе симптомным) и положительным тестом на *SagA*+ HP по сравнению с группой носителей HP и контролем ($p < 0.0001$). Результаты были подтверждены экспериментальными данными на примере модели каротидного атеросклероза у кроликов. Кроме того, в эксперименте отмечено снижение уровня YKL-40 в сыворотке крови, уменьшение площади бляшек и их стабилизация после проведения эрадикационной терапии. Таким образом, выявлена взаимосвязь YKL-40 с HP, а также предполагается возможная роль YKL-40 в прогрессировании атеросклероза сонных артерий. Возможно, в дальнейшем сывороточный уровень YKL-40 будет служить в качестве воспалительного маркера прогрессирования атеросклероза сонных артерий, а также предиктором нестабильности атеросклеротической бляшки [55].

В недавнем исследовании изучалась прогностическая роль YKL-40 и параметров артериальной жесткости у больных ревматоидным артритом (РА) в развитии ранних проявлений

атеросклероза [56]. Ранее было показано, что показатель скорости пульсовой волны (СПВ) существенно повышен у пациентов с РА [57]. Для оценки развития атеросклероза в исследовании применялась оценка толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) с помощью дуплексного сканирования высокого разрешения [58]. В исследовании было включено 42 пациента с ранней манифестацией РА и 35 «здоровых» добровольцев, без ИБС либо с известным диагнозом ИБС. У больных определяли артериальную жесткость с помощью СПВ на каротидно-фemorальном участке (КФ-СПВ), а также оценивали ТИМ ОСА с помощью дуплексного сканирования. Вышеуказанные показатели были существенно выше в группе пациентов с РА по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечалась корреляционная связь уровня YKL-40 с КФ-СПВ и ТИМ ОСА, а множественный регрессионный анализ подтвердил первое положение. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что взаимосвязь YKL-40 и КФ-СПВ, возможно, отражает ранние признаки атеросклероза у пациентов с РА [59].

YKL-40 и артериальная гипертония

Артериальная жесткость, определяющая «комплаенс» (податливость) артерии, является важным параметром оценки сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). «Золотым» стандартом оценки артериальной жесткости считается скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (КФ-СПВ) [60]. В 2012 году Wei-hong Ma с соавторами изучалась взаимосвязь YKL-40 с жесткостью сосудистой стенки у пациентов с эссенциальной гипертонией. По результатам исследования отмечалось значительное повышение сывороточного уровня YKL-40 у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в сравнении с контрольной группой, особенно в группе больных с микроальбуминурией. Как известно, микроальбуминурия является маркером поражения органов-мишеней у больных с АГ. В исследовании отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь сывороточного уровня YKL-40 с уровнем микроальбуминурии, с толщиной комплекса интима-медиа общей бедренной артерии, а также выявлена независимая взаимосвязь со скоростью пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке и показателем локальной жесткости бедренной артерии. Эти данные позволяют предположить роль YKL-40 как предиктора раннего поражения органов-мишеней, а также для оценки функционального состояния сосудистой стенки у пациентов с АГ [61].

YKL-40 при фибрилляции предсердий

Известно, что воспаление является одним из основных патофизиологических факторов развития фибрилляции предсердий (ФП). Роль воспаления в развитии и поддержании ФП была описана в 1997 году Frustaci с соавторами, в исследовании авторы обнаружили воспалительную инфильтрацию и участки миокардита у 66% пациентов с ФП по данным эндокардиальной биопсии межпредсердной перегородки [62]. Ранее в эксперименте было показано развитие воспалительных изменений и ремоделирования предсердий после инициации ФП [63]. В крупных проспективных исследованиях показано, что у больных с ФП отмечается повышение уровня воспалительных маркеров, в частности С-реактивного белка и фибриногена.

Как упоминалось ранее, YKL-40 продуцируется локально различными клетками в ответ на воспаление, включая макрофаги и нейтрофилы в миокарде [64]. В 2009 году в исследовании Henningsen было показано, что уровень YKL-40 в плазме крови повышался у пациентов с ФП в сравнении со здоровыми лицами. У пациентов с персистирующей ФП исходный уровень YKL-40 в плазме крови был значительно ниже по сравнению с пациентами с постоянной ФП. Эти результаты подтверждают взаимосвязь между воспалительным повреждением и хронизацией ФП. Не было отмечено значимой связи плазменного уровня YKL-40 с успешным восстановлением синусового ритма после электрической кардиоверсии (ЭКВ) или частотой рецидива ФП после КВ [65]. Однако, позже в небольшом исследовании было показано, то у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, которым выполнена радиочастотная катетерная абляция, высокий уровень YKL-40 до вмешательства ассоциировался с рецидивами ФП [66]. В недавнем крупном проспективном исследовании в общей популяции подтверждена прогностическая роль YKL-40 в развитии мерцательной аритмии независимо от уровня СРБ, фибриногена и наличия хронической сердечной недостаточности [67].

YKL-40 при хронической сердечной недостаточности

В 2012 году были опубликованы данные о прогностическом влиянии уровня YKL-40 на смертность от всех причин у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) независимо от уровня высокочувствительного С-реактивного белка и NT-proBNP. В исследовании было включено 717 пациентов с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка, средний возраст пациентов 70 лет, из них 73 % мужчины, за 7 лет наблюдения умерло 458 пациентов. По данным монофакторного анализа наибольший риск смертности от всех причин был в верхней квартили сывороточного уровня YKL-40 с учетом факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, ФВ ЛЖ, пол, анамнез сердечной недостаточности, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, инсульт, артериальная гипертензия, NT-proBNP, функция почек) [68].

YKL-40 как прогностический маркер

Последние годы уделяется внимание прогностической роли YKL-40 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. За последние несколько лет проведены исследования, в которых показана взаимосвязь между YKL-40 и смертностью. Показано, что высокая концентрация YKL-40 в крови является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции у лиц старше 50 лет без сахарного диабета и ИБС [69]. В 2012 году прогностическая значимость YKL-40 в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом 2 типа была подтверждена в ходе 10-летнего проспективного наблюдательного исследования [70]. В Датском исследовании в общей популяции была выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем YKL-40 в плазме крови и риском ранней смерти от сердечно-сосудистых и других заболеваний. В исследование было включено 8899 человек, которые участвовали в проспективном исследовании Copenhagen City Heart Study [71-73], наблюдение со-

ставило 16 лет. Повышение плазменной концентрации YKL-40 ассоциировалось с курением, потреблением алкоголя, высоким систолическим артериальным давлением, малоподвижным образом жизни и высоким уровнем С-реактивного белка ($P < 0.0001$). Пациенты с опухолями, ИБС и другими сопутствующими заболеваниями (СД, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, пневмония и доброкачественные заболевания печени) были во всех процентильных группах YKL-40, но наибольшее количество наблюдалось в высших процентильных группах. Наибольшая абсолютная 10-летняя смертность была у курящих мужчин и женщин (90% и 78 % соответственно) в возрасте старше 70 лет, в высшей процентильной группе плазменной концентрации YKL-40 (96-100%). В результате была выявлена достоверная взаимосвязь между повышением концентрации YKL-40 в плазме крови и риском ранней смерти от сердечно-сосудистых, опухолевых и других заболеваний, независимо от уровня СРБ и статуса курения [74]. Полученные данные о прогностическом значении хрящевого гликопротеина-39 у пациентов с различной патологией, в том числе и сердечно-сосудистыми заболеваниями, послужили стимулом для изучения возможной взаимосвязи YKL-40 с развитием ишемической болезни сердца, как стабильной ИБС, так и в рамках острого коронарного синдрома.

Заключение

За последние два десятилетия проведены многочисленные исследования по изучению роли нового маркера воспаления YKL-40 (или хрящевого гликопротеина -39) при таких заболеваниях, как воспалительные заболевания суставов (РА, остеоартроз), заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), воспалительные заболевания кишечника, пневмония, фиброз печени, а также при ИБС и СД. В клинических исследованиях продолжается активное изучение участия YKL-40 в атеросклеротическом процессе. Показано, что уровень данного маркера в сыворотке крови может отражать активность атеросклероза и процессов ремоделирования сосудистой стенки, а также степень активации тромбоцитарного звена гемостаза. В клинических исследованиях получены данные о прогностическом значении YKL-40 как предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности, как в общей популяции, так и у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, в ходе которых возможно будет говорить о внедрении в рутинную практику определения данного маркера у больных для оценки прогноза.

Список литературы

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index3.html>
2. Virchow R, Osler W, Welch WH. Cellular Pathology (Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre), Prof. Rudolf Virchow. Omaha, NE: Gryphon Editions/Classics of Medicine Library, 1978.
3. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science 1973;180:1332-1339.
4. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-126.

5. Brain W.Wong, Anna Meredith, David Lin, Bruce M. McManus. The Biological role of Inflammation in atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28:631-641.
6. Norata GD, Marchezi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:699-708.
7. P. Libby Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
8. L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten, E.N. Meilahn Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
9. P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer, R.P. Tracy, C.H. Hennekens Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
10. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc>
11. Hauschka PV, Mann KG, Price P, Termine JD. Report of the AdHoc Committee on Nomenclature and Standards for Bone Proteins and Growth Factors. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 485-486.
12. Johansen, J.S.; Høyer, P.E.; Larsen, L.A.; Price, P.A.; Møllgård, K. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system. *J. Histochem. Cytochem.* 2007, 55, 1213-1228.
13. Ringsholt, M.; Høgdall, E.V.S.; Johansen, J.S.; Price, P.A.; Christensen, L.H. YKL-40 protein expression in normal human tissues - an immunohistochemical study. *J. Mol. Histol.* 2007, 38, 33-43.
14. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res.* 1992 May;7(5):501-512.
15. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol.* 1993 Nov; 32(11):949-955.
16. Baeten D, Boots AM, Steenbakkers PG, et al. Human cartilage gp-39+, CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1233-1243.
17. Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M, et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 203-214.
18. Johansen JS, Baslund B, Garbarsch C, et al. YKL-40 in giant cells and macrophages from patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2624-2630.
19. Volck B, Price PA, Johansen JS, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 351-360.
20. Shackelton LM, Mann DM, Millis AJ. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodeling. *J Biol Chem* 1995; 270: 13076-13083.
21. Rehli M, Niller HH, Ammon C, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278: 44058-44067.
22. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 501-512.
23. Junker N, Johansen JS, Hansen LT, Lund EL, Kristjansen PE. Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci* 2005; 96: 183-190.
24. Junker N, Johansen JS, Andersen CB, Kristjansen PE. Expression of YKL-40 by peritumoral macrophages in human small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48: 223-231.
25. Johansen JS, Cinton C, Jorgensen M, Kamby C, Price PA. Serum YKL-40: a new potential marker of prognosis and location of metastases of patients with recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1437-1442.
26. Johansen JS, Christensen IJ, Riisbro R, et al. High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 15-21.
27. Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Sorensen S, Nielsen HJ. High serum YKL-40 level after surgery for colorectal carcinoma is related to short survival. *Cancer* 2002; 95: 267-274.
28. Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT, et al. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3330-3339.
29. Johansen JS, Drivsholm L, Price PA, Christensen IJ. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer* 2004; 46: 333-340.
30. Brasso K, Christensen I.J, Johansen J.S, et al. Prognostic value of PINP, bone alkaline phosphatase, CTX-1 and YKL-40 in patients with metastatic prostate carcinoma. *Prostate* 2006 Apr 1;66(5):503-513.
31. Geertsen P.F, von der Maase H, Jensen BV, Price P.A, Johansen J.S. High pretreatment serum levels of YKL-40 is associated with short survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with high-dose continuous intravenous infusion of interleukin-2. *Meeting Proceedings of ASCO* 2003; 22: abstract 1603
32. Schmidt H, Johansen J.S, Gehl J, Geertsen P.F, Fode K, von der Maase H. Elevated serum level of YKL-40 is an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2006;106 (5): 1130-1139.
33. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? [Review]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:19-202.
34. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007; 357:2016-2027.
35. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret M-C, et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008;181:5167-5173.
36. Koutroubakis I E, Petinaki E, Dimoulis P et al. Increased serum levels of YKL-40 in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.*2003 May;18(3):254-9.
37. Nordenbaek C, Johansen J S, Junker P, Borregaard N. YKL-40, a Matrix Protein of Specific Granules in Neutrophils, Is Elevated in Serum of Patients with Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization. *J Infect Dis.* (1999) 180 (5): 1722-1726.
38. Johansen JS, Christoffersen P, Møller S, Price PA, Henriksen JH, Garbarsch C, Bendtsen F. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol.* 2000 Jun;32(6):911-920.
39. Kastrop J, Johansen JS, Winkel P, Hansen JF, Hildebrandt P, Jensen GB, et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30:1066-1072.
40. Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, et al. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:3078-3082.
41. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer. *Dan Med Bull* 2006;53:172-209.
42. Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJ. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial

- cells. *Exp Cell Res* 1999; 250: 168–173.
43. Nishikawa KC, Millis AJ. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res* 2003; 287: 79–87.
 44. Fach EM, Garulacan LA, Gao J, et al. In vitro biomarker discovery for atherosclerosis by proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 1200–1210.
 45. Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoğlu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007; 18:391–396.
 46. Nøjgaard C, Høst NB, Christensen IJ, Poulsen SH, Egstrup K, Price PA, Johansen JS. Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2008 Jun; 19 (4):257–263.
 47. Kastrup J, Johansen JS, Winkel P, Hansen JF, Hildebrandt P, Jensen GB, Jespersen CM, Kjølner E, Kolmos HJ, Lind I, Nielsen H, Gluud C; CLARICOR Trial Group.. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009 May; 30(9):1066–1072.
 48. Harutyunyan M, Gotze JP, Winkel F, Johansen JS, Hansen JF, Jensen GB, Hulden J, Kjølner E, Kolmos HJ, Gluud C, Kastrup J. Serum YKL-40 predicts long-term mortality in patients with stable coronary disease: a prognostic study within the CLARICOR trial. *Immunobiology* 2013 Jul; 218(7):945–951.
 49. З.А.Суслина, Н.В.Верещагин, М.А.Пирадов. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Consilium Medicum* 2001, том 3 (5): 218–221.
 50. Michelsen AE, Rathcke CN, Skjelland M, Holm S, Ranheim T, Krohg-Sørensen K, Klingvall MF, Brosstad F, Oie E, Vestergaard H, Aukrust P, Halvorsen B. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010 Aug; 211(2):589–595.
 51. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19:F62–71.
 52. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest* 1996; 97:1525–1534.
 53. Park HY, Jun CD, Jeon SJ, Choi SS, Kim HR, Choi DB, Kwak S, Lee HS, Cheong JS, So HS, Lee YJ, Park DS Serum YKL-40 levels correlate with infarct volume, stroke severity, and functional outcome in acute ischemic stroke patients. *PLoS One* 2012; 7(12): e51722.
 54. Rathcke CN, Thomsen SB, Linneberg A, Vestergaard H. Variations of CHI3L1, levels of the encoded glycoprotein YKL-40 and prediction of fatal and non-fatal ischemic stroke. *PLoS One* 2012; 7(12): 7(8):e43498.
 55. Wu Y, Tao Z, Song C, Jia Q, Bai J, Zhi K, Qu L. Overexpression of YKL-40 predicts plaque instability in carotid atherosclerosis with CagA-positive *Helicobacter pylori* infection. *PLoS One* 2013; 8(4):e59996.
 56. Ma WH, Wang XL, Du YM, Wang YB, Zhang Y, Wei DE, Guo LL, Bu PL. Association between human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) and arterial stiffness in essential hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 May 29; 12:35.
 57. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Circulation*. 2006. 12:1185–1192.
 58. Kerekes G, Szekanez Z, Dér H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L et al.) Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008. 35:398–406
 59. Turkyilmaz AK, Devrimsel G, Kirbas A, Cicek Y, Karkucak M, Capkin E, Gokmen F. Relationship between pulse wave velocity and serum YKL-40 level in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Nov; 33(11):2751–2756.
 60. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27(21):2588–2605.
 61. Wei-hong Ma, Xiu-ling Wang, Yi-meng Du, Yi-biao Wang, Yan Zhang, De-e Wei. Association between human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) and arterial stiffness in essential hypertension *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12: 35.
 62. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997 Aug 19; 96(4):1180–1184.
 63. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987; 317:669–674.
 64. Henningsen KM, Therkelsen SK, Johansen JS, Bruunsgaard H, Svendsen JH. Plasma YKL-40, a new biomarker for atrial fibrillation?. *Europace*. 2009; 11:1032–1036.
 65. Kristoffer Mads Henningsen, Susette Krohn Therkelsen, Julia Sidenius Johansen, Helle Bruunsgaard, Jesper Hastrup Svendsen. Plasma YKL-40, a new biomarker for atrial fibrillation? *Europace* 2009 Aug; 11(8):1032–1036.
 66. Henningsen KM, Nilsson B, Johansen JS, Chen X, Pehrson S, Svendsen JH. Plasma YKL-40 is elevated in patients with recurrent atrial fibrillation after catheter ablation. *Inflamm Res* 2010, 59:463–469.
 67. Marott SC, Benn M, Johansen JS, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. YKL-40 levels and atrial fibrillation in the general population. *Int J Cardiol* 2013 Aug 20; 167(4):1354–1359.
 68. Marina Harutyunyan, Michael Christiansen, Julia S. Johansen, Lars Køber, Christian Torp-Petersen, Jens Kastrup. The inflammatory biomarker YKL-40 as a new prognostic marker for all-cause mortality in patients with heart failure. *Immunobiology*, Volume 217, Issue 6, June 2012, Pages 652–656.
 69. Rathcke CN, Raymond I, Kistorp C, Hildebrandt P, Faber J, Vestergaard H: Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: Association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population. *Int J Cardiol* 2009, 143:35–42.
 70. Laing SP, Swardlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC: Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003. 46:760–765.
 71. Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Integrin 3, Leu33Pro homozygosity and risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1150–1157.
 72. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med* 2004; 199:1391–1399.
 73. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillensen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1897–1908.
 74. Julia S. Johansen, Stig E. Bojesen, Anne Tybjaerg-Hansen, Anne K. Mylin, Paul A. Price, and Børge G. Nordestgaard. Plasma YKL-40 and Total and Disease-Specific Mortality in the General Population. *Clinical Chemistry* 2010; 56(10): 1580–1591.

ЕДИНЫЙ АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ. ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, АТЕРОМАТОЗА И КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Титов В.Н.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

A SINGLE MECHANISM OF ACTION OF HYPOLIPIDEMIC DRUGS. BASIC PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS, ATHEROMATOSIS AND CORONARY SYNDROME

Titov V.N.

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

АННОТАЦИЯ

Гиполипидемические препараты, несмотря на различие в механизмах, действуют по единому алгоритму. Все они нормализуют рецепторное поглощение клетками полиеновых жирных кислот (ПНЖК), восстанавливают их функциональное, регуляторное и структурное действие. Атеросклероз – патология *in vivo* каждой из клеток, которые лишены возможности активно поглощать ПНЖК. Атеросклероз – синдром дефицита в клетках ω -3 и ω -6 ПНЖК. Компенсаторный синтез гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) из эндогенной ω -9 С 20:3 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ненасыщенной ЖК наделяет их столь афизиологичными свойствами, которые нарушают активность *in vivo* всех функциональных процессов, функцию клеток, формируя многоплановую клиническую картину патологии и атероматоз. Атеросклероз и атероматоз это связанные, но разные процессы. Ни статины, ни иные гиполипидемические препараты плейотропное действие не проявляют. Они нормализуют активное поглощение клетками ПНЖК; вот они то и проявляют плейотропную, присущую им *in vivo* активность. Ω -3 эйкозаноиды, как пролифераторы пероксисом, окисляют избыточное количество экзогенной пальмитиновой кислоты. Гиполипидемическое действие инсулина реализовано в превращении всей синтезированной *in vivo* из глюкозы пальмитиновой ЖК в олеиновую. Гиполипидемические препараты это не средство первичной профилактики ГЛП и атеросклероза. Основой ее может быть: а) нормализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии и б) приведение качественного и количественного состава пищи (индукции субстратом) в соответствие с реальными, довольно ограниченными, функциональными возможностями *Homo sapiens*. В первичной профилактике ГЛП и атеросклероза важная роль принадлежит также биологической функции интеллекта.

Ключевые слова: атеросклероз, гиполипидемические препараты, плейотропное действие, гиперлиппротеинемия, никотиновая кислота.

ABSTRACT

Irrespective of the differences in mechanism of action, hypolipidemic drugs develop their effects according to a single algorithm. They normalize receptor-mediated uptake of polyenic fatty acids (PFA) by cells, thus restoring their functional, regulatory and structural state. Atherosclerosis is an *in vivo* pathology of each individual cell that cannot actively internalize PFA. Atherosclerosis is a syndrome of intracellular deficiency of ω -3 and ω -6 PFA. Compensatory production of humoral mediators (eicosanoids) from endogenous ω -9 С 20:3 digomo- γ -linolenic unsaturated FA renders them aphysiological and capable of impairing all functional processes *in vivo*, which results in a multilevel clinical manifestations of atherosclerosis and development of atheromatosis. Although atherosclerosis and atheromatosis are related to each other, they are different processes. Neither statins, nor other hypolipidemic drugs have any pleiotropic activity. They normalize cellular uptake of PFA which produce their intrinsic pleiotropic effects. As peroxisomal proliferators, Ω -3 eicosanoids oxidize excessive exogenous palmitic acid. Hypolipidemic effect of insulin is realized in conversion of entire palmitic FA synthesized *in vivo* from glucose into oleic FA. Hypolipidemic drugs are not the means of primary prevention of hyperlipidemia and atherosclerosis. This prevention should be based on a) normalization of the biological function of trophology and biological reaction of exotrophy and b) correction of quality and quantity of food according to real, quite limited functional possibilities of *Homo sapiens*. The biological function of intellect plays an important role in primary prevention of hyperlipidemias and atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, hypolipidemic drugs, pleiotropic activity, hyperlipoproteinemia, nicotinic acid.

Ответственный за связь с редакцией:
Титов Владимир Николаевич

доктор мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

Клиническое применение гиполипидемических препаратов, по данным мультицентровых протоколов, выявило достоверное снижение риска атеросклероза, атероматоза и атеротромбоза (деструктивное воспалительное поражение интимы) коронарных артерий, частоту, выраженность и прогноз острого коронарного синдрома [1]. Среди кооперативных протоколов многоцентровой оценки гиполипидемических препаратов доминируют работы, посвященные статинам и фибратам. Меньшее число работ описывают результаты клинического применения пробукола, действие на мембране ядер агонистов рецепторов активации пролиферации пероксисом (РАПП) (глитазоны, α -липовая кислота, флаваноиды, изофлавоны) и ингибиторов панкреатической липазы. Менее четкие результаты получены при оценке гиполипидемического действия ω -3 C20:5 эйкозапентаеновой, ω -3 C22:6 докозагексаеновой и ω -6 C20:4 арахидоновой эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПНЖК) [2].

Менее эффективным оказалось повышение в пище содержания C 18:2 линолевой, C18:3 линоленовой ненасыщенных ЖК (ННЖК); эффективное увеличение в пище мононенасыщенной ЖК с одной двойной связью (МЖК), как ω -6 C18:1 олеиновой и C22:1 эруковой МЖК. Сообщены первые данные о применении в клинике гиполипидемических препаратов - синтетических ингибиторов белка переноса эфиры холестерина. Результаты лечения пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) неоднозначны, как и понимание физиологической роли белка в переносе в липопротеинах и активном поглощении клетками ЖК [3].

Одновременно увеличение содержания в пище и в липидах плазмы крови насыщенных ЖК (НЖК), особенно C16:0 пальмитиновой, рассматривают как достоверный проатерогенный и пролипидемический фактор; это явное нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии – внешнего питания. С позиций филогенетической теории общей патологии, система липопротеинов - перенос в межклеточной среде и поглощение клетками ЖК, хоть и претерпела в филогенезе три «основных» этапа, биологически является единой [4]. В системе липопротеинов, в рамках биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), сосредоточено действие всех указанных выше гиполипидемических препаратов, каждый из которых обладает специфическими механизмами.

Основная биологическая роль системы липопротеинов состоит в переносе в межклеточной среде, пассивном, активированном и активном (рецепторном) поглощении клетками ЖК в форме полярных и неполярных липидов. Липидами являются ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. Трехатомный, гидрофильный спирт глицерин и одноатомный, циклический, гидрофобный спирт холестерин липидами не являются, но когда они в реакции этерификации образуют эфиры с ЖК, формируя триглицериды, диглицериды, моноглицериды, а также эфиры со спиртом холестерином (ЭХС), все они, становятся липидами. В клинической химии опреде-

лять содержание в плазме крови индивидуальных ЖК сложно; измерять содержание триглицеридов и ЭХС мы тоже не можем. Поэтому вместо определения содержания ЖК в плазме крови мы измеряем концентрацию спиртов, которые связаны с ЖК в липидах; методически это проще. Вместо триглицеридов, мы определяем спирт глицерин, а вместо ЖК в ЭХС – спирт холестерин. Действие гиполипидемических препаратов мы оцениваем на основании снижения содержания спиртов глицерина и холестерина в плазме крови, а также в липопротеинах: холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

В межклеточной среде и в плазме крови ЖК циркулируют в невысокой концентрации неэтерифицированные ЖК (НЭЖК), которые связывает альбумин. ЖК в форме эфиров со спиртом глицерином формируют полярные липиды (фосфолипиды и диглицериды) и неполярные - триглицериды. Этерификация ЖК с одной двойной связью (-C=C-) в цепи атомов углерода (МЖК) формирует неполярные мононенасыщенные ЭХС (моно-ЭХС). Этерификация со спиртом холестерином полиеновых ЖК (ПНЖК) с четырьмя - шестью двойными связями образует неполярные поли-ЭХС. Линолевая и линоленовая ННЖК формируют неполярные липиды со спиртом глицерином. Физико-химическая необходимость образования из ЖК полярных и неполярных липидов продиктована тем, что, имея клеточную мембрану в форме бислоя полярных липидов, клетки могут пассивно активированно поглощать ЖК только в полярных липидах. Филогенетически же более поздним активным рецепторным путем клетки поглощают ЖК только в неполярных липидах – в триглицеридах и ЭХС.

Три этапа становления в филогенезе переноса в межклеточной среде и поглощения клетками ЖК

На первом, филогенетически раннем этапе становления ЛП, *in vivo* сформировался перенос ЖК в межклеточной, гидрофильной среде в ЛПВП, в полярных фосфолипиды, диглицеридах и НЭЖК; клетки поглощали полярные липиды только пассивно. ЛПВП переносили и полярный холестерин от клеток вначале к энтероцитам, а позже к гепатоцитам.

На втором этапе иные ЛП стали переносить ЖК в ассоциации с apoB-100 и apoB-48 в неполярных липидах – триглицеридах и ЭХС в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), которые в крови при гидролизе части триглицеридов, превращались в ЛПНП; клетки активно поглощали их путем apoB-100 эндоцитоза. ЛПВП стали отвозить от клеток холестерин не в форме свободного спирта, а как эфиры с эндогенной олеиновой МЖК, в моно-ЭХС.

На третьем этапе в филогенезе сформировался перенос и поглощение клетками ЖК, в рамках становления новой биологической функции – функции локомоции при действии

гуморальной системы инсулина. Это перенос больших количеств НЖК+МЖК в форме триглицеридов в составе пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и активное поглощение их клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Таким образом, на ранних ступенях филогенеза клетки поглощали ЖК только пассивно и в полярных липидах; позже сформировалось активное поглощение ПНЖК+ННЖК в линолевых и линоленовых ЛПНП и, в последнюю очередь, рецепторное поглощение клетками НЖК+МЖК в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Согласно биологической преемственности становления в филогенезе биологических функции и реакций, в переносе и поглощении клетками ЖК у человека одновременно функционируют все варианты переноса в составе ЛП и поглощения клетками ЖК, которые сформированы в филогенезе.

При становлении системы ЛП и ведущей роли инсулина в метаболизме ЖК на поздних ступенях филогенеза, у животных сформировался перенос и поглощение клетками ЖК. Он различается у животных чувствительных и резистентных к экзогенной гиперхолестеринемии. У нечувствительных к повышению содержания спирта холестерина в пище крыс, мышей и собак, клетки поглощают ПНЖК в поли-ЭХС путем апоЕ/А-I эндоцитоза. У кроликов, морских свинок, приматов и человека, которые при увеличении холестерина в пище формируют ГЛП и атероматоз интимы аорты, клетки поглощают ПНЖК через филогенетически ранние апоВ-100 рецепторы. У крыс перенос к клеткам НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК реализуют разные апо – апоВ-100 и апоА-I и клетки поглощают их отдельно (параллельно). Поглощение клетками НЖК+МЖК у крыс реализует апоЕ/В-100 эндоцитоз, а ННЖК+ПНЖК опосредовано через апоЕ/А-I рецепторы. У кроликов, приматов, человека и НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК переносит к клеткам последовательно один и тот же апоВ-100. Апо переносит НЖК+МЖК в ЛПОНП и далее он же переносит ННЖК+ПНЖК в ЛПНП. Клетки человека поглощают НЖК+МЖК в пальмитиновых и олеиновых лигандных ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза, а ННЖК+ПНЖК далее, последовательно в линолевых и линоленовых лигандных ЛПОНП путем апоВ-100 эндоцитоза.

Последовательный перенос одним апоВ-100 вначале ПЖК+МЖК и далее ННЖК+ПНЖК у человека является причиной того, что нарушение переноса и рецепторного поглощения клетками НЖК+МЖК блокирует поглощение клетками ННЖК+ПНЖК. Патология переноса в ЛП и поглощения клетками НЖК + МЖК, понижает «биодоступность» для клеток ПНЖК, которые в физиологических количествах содержат в плазме крови ЛПНП; однако они не формируют апоВ-100 лиганд. Клетки не могут поглотить безлигандные ЛПНП; в крови такие ЛПНП становятся «биологическим мусором». Следовательно, у человека избыток в пище экзогенной пальмитиновой НЖК нарушает перенос в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и поглощение клетками НЖК+МЖК; вторично это формирует блокаду поглощения клетками ННЖК+ПНЖК [5].

Патофизиологические основы формирования атероматоза интимы артерий эластического типа

Если в пище афизиологично высоко содержание НЖК, главным образом пальмитиновой, это нарушает физиологичное поглощение клетками НЖК+ МЖК; вторично при этом

происходит блокада поглощения клетками ННЖК+ПНЖК. Афизиологичное накопление (ретенция) в крови вначале пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и далее линолевых, линоленовых и пальмитиновых ЛПНП является причиной: а) ГЛП с повышением концентрации в плазме крови триглицеридов, холестерина и б) деструктивного воспалительного поражения интимы артерий эластического типа по типу атероматоза (накопление в интима поли-ЭХС) и атеротромбоза (наличие in situ много триглицеридов) [6]. Полагаем, что основу патогенеза синдрома атеросклероза составляет дефицит в клетках ПНЖК по причине выраженного снижения биодоступности их для клеток. Атеросклероз развивается во всех клетках in vivo, которые испытывают дефицит ПНЖК, по причине нарушения: а) синтеза биологически активных, гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) и б) аминоксфофолипидов (фосфатидилсерин и фосфатидилэтанолламин). Это нарушает функцию каждой из клеток in vivo, каждого паракринно регулируемого сообщества, органов и эндотелийзависимую вазодилатацию, филогенетически раннюю гуморальную регуляцию артериол мышечного типа [7].

Накопление же ПНЖК в цитозоле оседлых макрофагов интимы, в пуле сбора и утилизации «биологического мусора» из внутрисосудистой среды, формирование «пенистых» клеток – это патофизиологичный процесс атероматоза. Атеросклероз и атероматоз – разные процессы. При нарушении биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, при избытке в пище пальмитиновой НЖК, в первую очередь возрастает содержание в крови триглицеридов и позже спирта холестерина.

Далее при активации Толл-подобных рецепторов, функции нейтрофилов, опсонизации безлигандных ЛПНП компонентами комплемента, клетки монослоя эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза, выводят безлигандные ЛПНП со всеми ПНЖК в интиму артерий. Физиологично интима – локальный пул сбора и утилизации «биологического мусора» из внутрисосудистой среды. Утилизируют ЛПНП оседлые макрофаги интимы; они функционируют с ранних ступеней филогенеза, когда клетки поглощали ПНЖК только пассивно из ЛПВП. Макрофаги интимы поглощают безлигандные ЛПНП как макромолекулы белка через сквенджер-рецепторы, рецепторы мусорщики.

Оседлые макрофаги интимы, не имея на мембране апоВ-100 рецепторов, не имеют в лизосомах и кислых гидролаз для поли-ЭХС; гидролизовать их макрофаги не могут. При дефиците ПНЖК в клетках, они накапливаются в цитозоле макрофагов интимы в форме поли-ЭХС, становятся причиной формирования «пенистых клеток». Гибель их по типу некроза запускает в интима деструктивно-воспалительный процесс по типу атероматоза или атеротромбоза. Определено это тем, сколь высоко содержание триглицеридов в безлигандных ЛПНП; если в пище избыток пальмитиновой НЖК в безлигандных ЛПНП остается много триглицеридов [8]. Они формируют в интима мягкие, склонные к разрыву бляшки; это и дало основание назвать поражение интимы по типу атеротромбоза. Если в безлигандных ЛПНП мало триглицеридов, в интима артерий они формируют деструктивно-воспалительное поражение по типу атероматоза: бляшки, сформированные из поли-ЭХС, редко подвержены разрыву. Основа патогенеза атеросклероза состоит в том, что ПНЖК, которые столь необходимы каждой из клеток, оказываются в пуле сбора и утилизации «биологического мусора» в интима артерий.

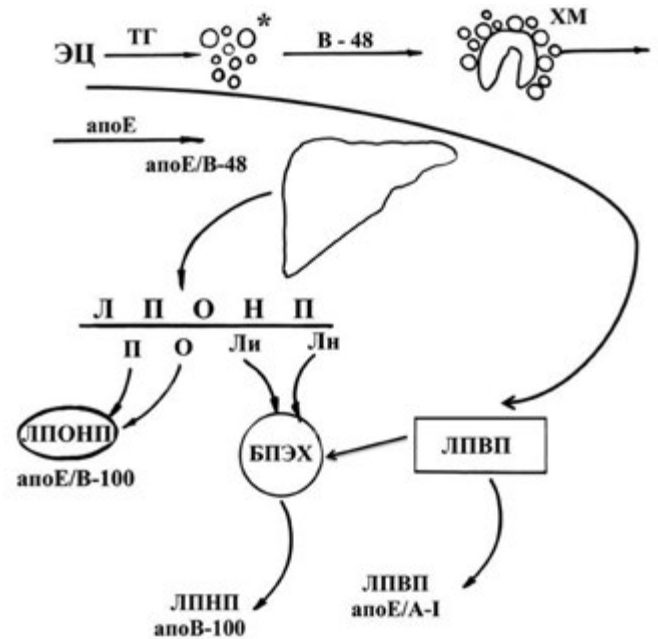
ПНЖК каждый день превращаются в атероматозные массы, стенозируя просвет артерий [9].

Атероматоз не развивается в печени, в оседлых макрофагах Купфера, хотя они поглощают, выводя из кровотока тоже много безлигандных ЛПНП. Происходит это в силу того, что инсулинзависимые, оседлые макрофаги Купфера являются филогенетически поздними, функционально совершенными клетками, которые специализированы и анатомически. Макрофаги Купфера располагаются в субэндотелиальных пространствах Диссе, которые имеет только печень. В них оседлые макрофаги контактируют с монослоем фенестрованного эндотелия, который локализован на перфорированной базальной мембране. При этом макрофаги Купфера непосредственно в пространствах Диссе, в синусоидальных, обменных капиллярах контактируют с плазмой крови. Для реализации ими сквенджер-эндоцитоза безлигандных ЛПНП не нужна биологическая реакция трансцитоза через монослой эндотелия. Инсулинзависимые, филогенетически поздние макрофаги Купфера уже имеют на мембране apoB-100 рецепторы, а в лизосомах кислые гидролазы для гидролиза поли-ЭХС. Вместе с тем, пока нет лекарственного препарата, который бы активировал сквенджер-эндоцитоз макрофагами Купфера безлигандных ЛПНП. Усиление поглощения безлигандных ЛПНП оседлыми макрофагами интимы при атероматозе возможным не является.

Патофизиологические основы гиполипидемической терапии и действия гиполипидемических препаратов

Гиполипидемическую терапию в клинике применяют для того, чтобы: а) понизить (нормализовать) в плазме крови и межклеточной среде содержание ЖК в неполярных липидах, которые переносят ЛПОНП и ЛПНП; в) сформировать в крови лигандные пальмитиновые, олеиновые ЛПОНП и линолевые, линоленовые ЛПНП и г) восстановить рецепторное поглощение лигандных ЛПОНП через apoE/B-100 рецепторы и лигандных ЛПНП путем apoB-100 эндоцитоза [10]. Гиполипидемические препараты «призваны» действовать таким образом, чтобы: а) все секретированные гепатоцитами пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП сформировали apoE/B-100 лиганд; б) все образованные в крови линолевые и линоленовые ЛПНП сформировали apoB-100 лиганд и в) все ЛП активно поглощали клетки. Следовательно, все гиполипидемические препараты действуют по единому алгоритму, добиваясь в конечном итоге единой цели – нормализации активного поглощения клетками НЖК+МЖК+ННЖК и ПНЖК. Однако механизмы действия препаратов разные. Как же получается, что, действуя разными механизмами, гиполипидемические препараты осуществляют единое действие? И есть ли такие препараты, которые избирательно воздействуют на поглощение клетками НЖК+МЖК+ННЖК и ПНЖК.

Рис. 1. Активное, рецепторное поглощение гепатоцитами НЖК+МЖК, активный эндоцитоз НЖК+МЖК и два варианта активного поглощения клетками ПНЖК путем apoB-100 и apoE/A-I эндоцитоза

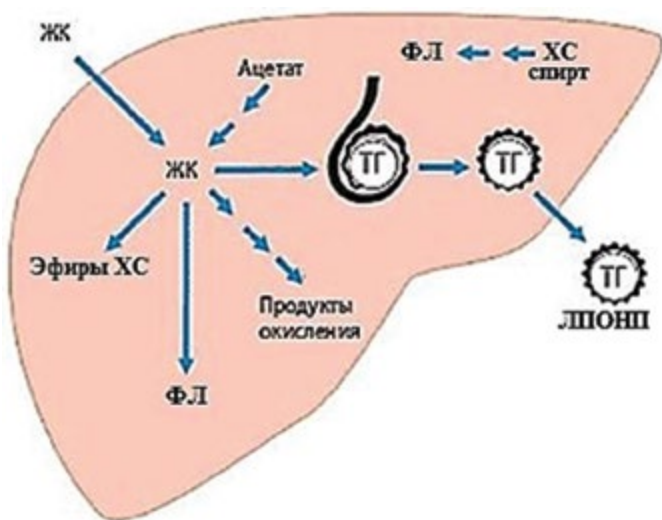


Различие гиполипидемического действия препаратов в системе липопротеинов

Гиполипидемическими препаратами являются: 1. статины; 2. фибраты; 3. пробукол; 4. ингибиторы белка переносящего эфиры холестерина; 5. ω-3 эссенциальные ПНЖК; 6. глицеролы; 7. сорбенты - квестраны; 8. ингибиторы панкреатической липазы; 9. эстрогены; 10. никотиновая кислота; 11. ω-6 C18:2 линолевая, ω-3 C18:3 α-линоленовая ННЖК, α-липовая циклическая тию-ЖК, C14:0 миристиновая НЖК, а также соки плодов растений с высоким содержанием кверцетина. Гиполипидемическое действие проявляет и инсулин. Действуют они по-разному, в разной мере, но по единому алгоритму. В конечном итоге, все они усиливают рецепторное поглощение клетками физиологических, экзогенных и эндогенно синтезированных клетками ЖК в составе ЛПОНП и ЛПНП. На рис. 1. отображено наше представление о системе ЛП, которое не в полной мере соответствует общепринятому, начиная с структуры ЛП. ApoB-100 липопротеины, мы полагаем, являются деформированным в гидратированной среде бислоем белок:липид.

Статины. Статины стали гиполипидемическими препаратами по воле «его величия случая». Микробиологи Японии пытались выделить новый антибиотик из розовой плесени, которая в период дождей поражала запасы риса в Индии. Этого не получилось; однако исследователи в США обратили внимание на способность препарата понижать содержание спирта холестерина в плазме крови человека. Так в клинике появился новый гиполипидемический препарат мевастатин. Далее химически синтезировано несколько поколений статинов, из которых только один (ципрофибрат) был позже изъят из клиники по причине частого побочного действия; гидрофобность молекулы его намного превышал таковую для всех иных статинов [11].

Рис. 2. Формирование полярного монослоя из фосфолипидов и полярного холестерина на поверхности массы неполярных триглицеридов, связанных апоВ-100 в ЛПОНП

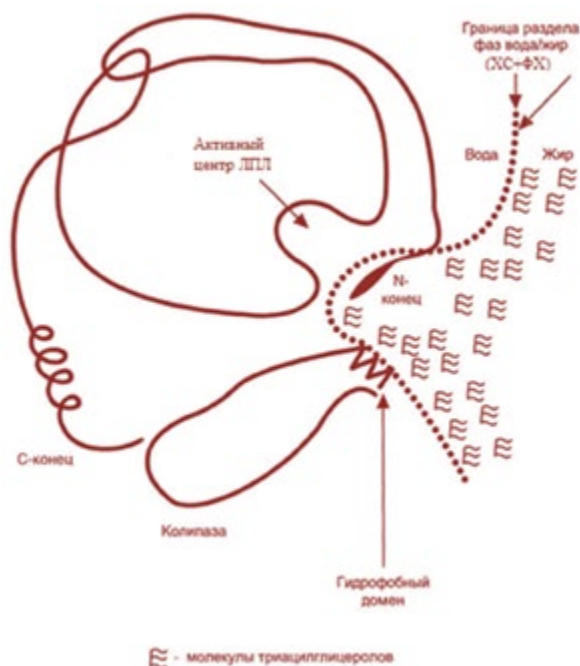


Приверженцы статинов полагают, что фразы «статины ингибируют синтез клетками спирта холестерина путем блокады ключевого фермента β -гидрокси, β -метил-3-глутарил-КоА-редуктазы» достаточно для объяснения всего. Это не так: на ранних и более поздних ступенях филогенеза *in vivo* сформировалось много локальных, функционально разных пулов спирта холестерина и какой же из них ингибируют статины; почему, пусть не часто, но развивается побочное действие препаратов? *In vivo* дифференцированы разные пулы холестерина: реализация клетками биологической функции адаптации, пул синтеза стероидных гормонов, пул холестерина в переносе его от клеток к гепатоцитам и синтеза желчных кислот. И это еще не все пулы, какой же из них ингибируют статины? Заметим, что статины одновременно понижают в плазме крови содержание холестерина и триглицеридов, ХС-ЛПНП и повышают ХС-ЛПВП [12].

Мы полагаем, что статины блокируют в гепатоцитах синтез локального, специфического пула холестерина, который предназначен для формирования полярного монослоя липидов при секреции ЛПОНП. Если кормить животных одной глюкозой, они по-прежнему будут синтезировать и секретировать в кровь пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП; масса эндогенных триглицеридов в них всегда покрыта монослоем фосфатидилхолин + полярный холестерин в отношении $\approx 2:1$. При отсутствии в пище холестерина, для секреции ЛПОНП в кровь, его облигатно синтезируют гепатоциты *in situ de novo* из уксусной кислоты [13]. Синтез этого-то малого пула спирта холестерина ЛПОНП и ингибируют статины, рис. 2.

Гидролиз триглицеридов в кровотоке в ЛПОНП сопряжен с «физико-химическими трудностями»; реакция проходит на разделе фаз липид:вода. Постгепариновая липаза и ее кофактор апоС-II располагаются в гидрофильной плазме крови, а гидрофобный субстрат – триглицериды в ЛПОНП. Разделяет их монослой полярных липидов; чем меньше в нем холестерина, тем более он проницаем, тем доступность субстрата для фермента больше. Чем меньше холестерина в поверхностном монослое ЛПОНП, тем быстрее проходит липолиз, апоВ-100 принимает активную конформацию (пространственную форму) и в кооперации с апоЕ, образует и выставляет на поверхность апоЕ/В-100 лиганд,

Рис. 3. Полярный монослой из фосфатидилхолина и холестерина отделяет постгепариновую липазу+ апоС-II от субстрата гидролиза – от триглицеридов в ЛПОНП

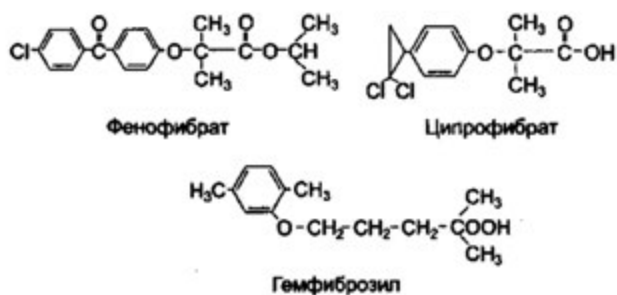


Клетки быстрее поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, а линолевые и линоленовые ЛПОНП более быстро, при активации статинами липолиза превращаются в одноименные ЛПНП, рис. 3. И в этом – все действие статинов как гиполипидемических препаратов. Побочное действие начинается, когда одновременно с ингибированием малого пула холестерина ЛПОНП, статины начинают ингибировать и синтез пула холестерина биологической функции адаптации. Это афизиологично увеличивает проницаемость плазматических мембран гепатоцитов, скелетных миоцитов и формирует синдром цитолиза – истечение в межклеточную среду цитозоля со всеми органоспецифичными ферментами [14]. В итоге статины активируют поглощение клетками пальмитиновых+олеиновых ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза, а также поглощение линолевых и линоленовых ЛПНП через апоВ-100 рецепторы.

Фибраты. В отличие от статинов, применение фибратов обусловлено особенностями метаболизма ЖК *in vivo* [15]. В разных регионах мира растительная и экзотическая животная пища может содержать несколько сотен разных ЖК; в метаболизме же ЖК у приматов и человека задействовано не более трех десятков. Все остальные ЖК являются афизиологичными; к клеткам ЛПОНП их не переносят. Афизиологичными в пище приматов и человека являются: 1. ЖК с нечетным числом атомов углерода; 2. транс-формы МЖК; 3. коньюгированные ННЖК растений с необычным расположением ДС в цепи атомов углерода; 4. очень длинноцепочечные ЖК – С24 и более; 5. ЖК с более чем шестью ДС в цепи; 6. ЖК с разветвленной цепью; 7. дикарбоновые ЖК и 8. ЖК с циклическими кольцами (пяти и шестичленными) в цепи.

Только гепатоциты поглощают хиломикроны; они сформировались в энтероцитах, в лимфо- и кровотоке при действии апоВ-48; клетки поглощают их активно путем апоЕ/В-48 эндоцитоза [17]. После гидролиза триглицеридов внутриклеточными липазами, в гепатоцитах проходят реакции оптимизации ЖК; реализуют их клеточные органеллы – перок-

Рис. 4. Фибраты – производные фенофибровой кислоты – афизиологичные циклические, синтетические, гидрофобные ЖК и их эфиры со спиртами [16]



сисомы. Активируя одновременно синтез α -, β - и ω -оксидаз, пероксисомы катаболизируют все афизиологичные ЖК. Если образуются фрагменты ЖК, которые можно окислить в митохондриях, члены большого семейства белков связывающих ЖК в цитозоле, переносят их в митохондрии, которые окисляют их с образованием АТФ. Экспрессируют синтез комплекса оксидаз сами же афизиологичные ЖК пищи; они как агонисты связываются в гепатоцитах на мембране ядра с рецепторами активации пролиферации пероксисом (РАПП). Пальмитиновая НЖК, даже при избыточном содержании ее в пище, с РАПП не связывается. Одновременно, активаторы пероксисом, как ω -3 ПНЖК, инициируют окисление и части экзогенной пальмитиновой НЖК.

Первым синтетическим агонистом РАПП стал клофибрат - этил- α -(*n*-хлорфенокси)-изобутират, производное масляной С40 масляной ЖК и изобутилового спирта, рис. 4. Все более поздно синтезированные фибраты – это афизиологичные ЖК и их эфиры со спиртами. В кишечнике эстеразы (липазы) поджелудочной железы гидролизуют эфиры синтетических ЖК; энтероциты всасывают фибраты как неэтерифицированные, афизиологичные ЖК, этерифицируя их далее в триглицериды; гепатоциты поглощают фибраты в составе хиломикрон как афизиологичных ЖК – этерифицированные в триглицериды. Фибраты как агонисты РАПП выражено активируют пролиферацию пероксисом, окисление всех афизиологичных ЖК и избыток экзогенной пальмитиновой НЖК. У крыс при выраженной пролиферации пероксисом развивается гепатомегалия. Биодоступность фибратов, всасывание их энтероцитами является низкой; поэтому дозы фибратов исчисляются граммами в сутки. Полагаем, что *in vivo* пероксисомы призваны катаболизировать все вещества, которые синтезированы из ацетата, включая ЖК, спирт холестерин, желчные кислоты, С21, С19 и С18 стероидные гормоны, эйкозаноиды, афизиологичные ЖК с очень длинными цепями ЖК и большим числом двойных связей (-C=C-), в том числе и избыточное количество в пище ω -3 и ω -6 ПНЖК. Наименьшее число побочных действий *in vivo* свойственно фенофибрату [18].

РАПП – группа рецепторов на мембране ядра, которые действуют как факторы транскрипции. Рецепторы реализуют снабжение всех клеток *in vivo* только физиологичными ЖК, реализуя не только биологическую функцию трофологии и гомеостаза, но и биологическую функцию локомоции. Выделено 3 класса РАПП: РАПП- α , РАПП- β (дельта) и РАПП- γ . Пероксисомы и РАПП – в филогенезе первые, которые, хотя и не оптимально, но понижают реализацию *in vivo* малоэф-

фективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК и синтеза АТФ. Для окисления митохондриями пальмитиновой НЖК характерны низкие каталитические параметры реакции. При увеличении потребности *in vivo* в энергии, в синтезе АТФ, окисление в митохондриях пальмитиновой НЖК не обеспечивает высокую скорость наработки ацетил-КоА. На ранних ступенях филогенеза только активация функции пероксисом и окисления ими части пальмитиновой НЖК – единственный способ *in vivo* увеличить окисление в митохондриях олеиновой МЖК. Кинетические параметры окисления олеиновой МЖК и возможность наработки АТФ в цикле Кребса в десятки раз выше, чем у пальмитиновой НЖК [19].

РАПП- α экспрессированы в печени, сердце, почках, скелетных миоцитах, адипоцитах подкожной жировой клетчатки. РАПП- β (дельта) синтезируют клетки печени, жировой ткани сальника и кожи. РАПП- γ -1 имеют на мембране ядра клетки всех органов и тканей, включая селезенку, поджелудочную железу и толстый кишечник. РАПП- γ -2 синтезируют инсулинозависимые адипоциты; РАПП- γ -3 имеют макрофаги толстого кишечника и жировые клетки висцеральной рыхлой соединительной ткани. Действуют фибраты одним механизмом; все они – пролифераторы пероксисом. В зависимости от особенностей питания (индукции субстратом), генетических нарушений, эффеktivность действия фибратов может быть разной. Фибраты: а) активируют в гепатоцитах окисление части экзогенной пальмитиновой НЖК; б) уменьшают синтез ТГ, в которые этерифицирована НЖК; в) увеличивают секрецию гепатоцитами олеиновых ЛПОНП и г) активируют поглощение клетками олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП при апоЕ/В-100 эндоцитозе, линолевых и линоленовых ЛПНП – путем апоВ-100 рецепторного поглощения клетками ПНЖК. Конечный итог – фибраты нормализуют (улучшают) поглощение клетками ПНЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза [20].

Столь же активными агонистами РАПП являются природные вещества, именуемые флаваноидами, в частности, кверцетин [21]. Для него характерно действие радиопротектора, антигистаминного и противоопухолевого препарата. Специфичное действие высокого содержания в пище флавоноидов как кверцетин, именуют «французский парадокс». У французов, которые по сравнению с жителями средиземноморья, потребляют с пищей больше пальмитиновой НЖК, однако частота патологии сердечно-сосудистой системы остается относительно низкой. Это объясняют наличием в пище больших количеств флавоноидов; особенно много их в красном вине, ярко окрашенных фруктах, гречневой крупе. Они являются лигандами для РАПП, пролифераторами пероксисом, которые из всех физиологичных ЖК активируют окисление в пероксисомах только пальмитиновой НЖК.

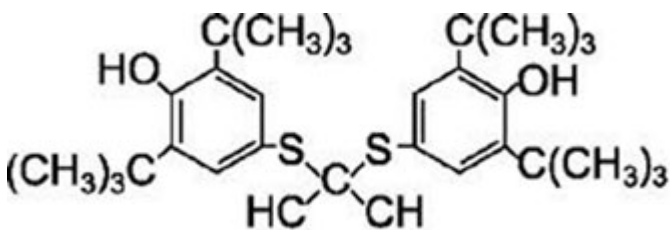
Тиазолиденидионы, глитазоны. По химической структуре они сходны с кверцетинами. Препараты быстро оказывали позитивное действие на перенос в липопротеинах и активное поглощение клетками ЖК и глюкозы, улучшая состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом резистентности к инсулину (ИР). Их так и называют – сенситайзеры инсулина; они реально повышают чувствительность клеток к инсулину [22]. В первую очередь гипополипдемическое и во вторую – гипогликемическое действие препаратов, как и кверцетина, реализовано как пролифераторов пероксисом, агонистов РАПП на мембране ядра гепатоцитов. Это улучшает потенциальную активность митохондрий в синтезе АТФ, понижает количество пальмитиновой НЖК в триглицеридах и

количество секретированных гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП.

Нормализация переноса в липопротеинах и активное поглощение клетками всех ЛПОНП позитивно влияет на синдром ИР. Эндокринологи поставили гипогликемическое действие глитазонов впереди гиполипидемического; на самом деле все гипогликемические препараты, в первую очередь, являются гиполипидемическими. Троглитазон понижает в плазме крови содержание НЭЖК + альбумин, триглицеридов, глюкозы, инсулина, увеличивает на мембране инсулинзависимых клеток число глюкозных транспортеров 4. Однако самое главное, глитазоны нормализуют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Агонистом РАПП является и α -липоевая, афизиологичная, циклическая, серусодержащая ЖК, которая оказывает позитивное действие при синдроме ИР [23].

Пробукол. Молекула пробукола синтезирована как антиоксидант, как «захватчик» активных форм O_2 . Первое же применение его в эксперименте выявило выраженное гипохолестеринемическое действие. In vivo активность пробукола проявляет только физико-химически; экскреция его с желчью происходит на 98% без каких-либо изменений в молекуле. И только 2% катаболитов пробукола указывает, что он действует как антиоксидант. Если внести изменения в структуру пробукола, изменить гидрофобность и пространственную форму молекулы, снижение в плазме крови содержания холестерина и ХС-ЛПНП становится меньше, рис. 5.

Рис. 5. Химическая формула пробукола; препарат оказывает in vivo только физико-химическое воздействие



Определение физико-химических свойств пробукола показало, что гидрофобность препарата почти равна той, что и у поли-ЭХС арахидоновой и эйкозапентаеновой ПНЖК. Когда при препаративном ультрацентрифугировании плазмы крови добровольцев выделили ЛПНП, провели их делипидирование и вместо поли-ЭХС «наполнили» пробуколом, фибробласты добровольцев в культуре ткани более активно поглощали полусинтетические, чем нативные ЛПНП. Много лет ранее, используя метод жидкостной хроматографии, мы показали, что 70% пробукола циркулирует в крови в ЛПНП и 30% - в ЛПВП. Когда мы провели такое же определение через 2 месяца после отмены препарата, в крови оставалась половина терапевтической его дозы [24].

Мы полагаем, что накопление пробукола происходит в ЛПВП, в которых физиологично проходит Perezтерификация ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС. Далее пробукол и поли-ЭХС, при действии белка переноса эфирных холестерина переходит из ЛПВП в состав ЛПНП. Повышение гидрофобности неполярных липидов, связанных с апоВ-100, ускоряют образование активной конформации белка, выставление на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганда и инициируют поглощение клетками путем апоВ-100 эндоцитоза. Это и есть основное действие пробукола, активация

поглощения клетками ЛПНП со всеми ПНЖК, которые они переносят. Одновременно препарат усиливает экскрецию с желчью холестерина. И опять-таки по большому счету, пробукол активирует поглощение клетками ПНЖК, которые проявляют присущее им биологическое действие [25].

Ω -3 полиеновые жирные кислоты. Увеличение содержания в пище оказывает позитивное действие на этапах переноса и поглощения клетками всех ЖК. Ω -3 ПНЖК in vivo с ранних ступеней филогенеза активирует в клетках превращение экзогенной (эндогенной) С 16:0 пальмитиновой НЖК в С 16:1 пальмитолеиновую МЖК при активации пальмитоил-КоА-дегидрогеназы [26]. Будучи натуральными агонистами РАПП, пролифераторами пероксисом, ω -3 ПНЖК активируют окисление в пероксисомах части экзогенной пальмитиновой НЖК. Ω -3 ПНЖК, которые к клеткам переносят ЛПВП в аминифосфолипидах: а) повышают ХС-ЛПВП; б) увеличивают в ЛПВП Perezтерификацию ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС; в) активируют (при действии БПЭХ) переход поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП; г) ускоряют превращение их в лигандные ЛПНП, которые клетки поглощают апоВ-100 рецепторным эндоцитозом; д) увеличивают поглощение клетками ПНЖК и ж) понижают ХС-ЛПНП.

Биодоступность для клеток ПНЖК снижает (блокирует) высокий уровень в пище пальмитиновой НЖК; для повышения доступности для клеток ω -3 ПНЖК, необходимо ограничить содержание ее в пище. Если оно высоко, ПНЖК в поли-ЭХС из ЛПВП перейдут не в линолевые и линоленовые ЛПОНП \rightarrow ЛПНП, а в пальмитиновые ЛПОНП, которых в кровотоке во много раз больше и которые сформируют афизиологичные пальмитиновые ЛПНП. Далее эти ЛПНП оказываются безлигандными и в интима артерий увеличивают атероматозную массу липидов. Трактовать увеличение содержания ω -3 ПНЖК в плазме крови, в ЛПВП и ЛПНП сложно; то ли это позитивное, повышенное поступление их с пищей; то ли это результат низкой биодоступности для клеток, которые не могут поглотить ПНЖК в безлигандных ЛПНП. Согласно правилу Кейтса, грамм пальмитиновой НЖК блокирует in vivo действие 2 г ПНЖК [27].

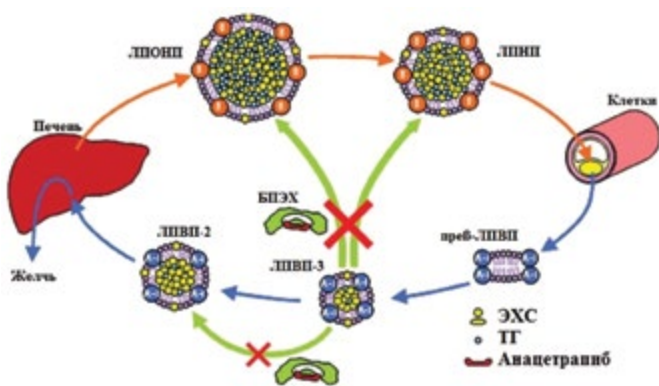
Инсулин. Выраженное гиполипидемическое действие проявляет инсулин; биологически это основа его регуляторной активности, обеспечение энергией биологической функции локомоции. Инсулин начал регулировать биологическую функцию локомоции на поздних ступенях филогенеза, когда регуляция метаболизма глюкозы была давно завершена; для инсулина места не осталось. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Инсулин обеспечивает субстратами для наработки энергии все клетки, которые имеют на плазматической мембране рецепторы к инсулину: поперечнополосатые, скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, адипоциты подкожной жировой клетчатки и макрофаги Купфера [4, 28]. При реализации биологической функции локомоции, субстратом для наработки клетками энергии являются НЖК+МЖК.

Для реализации биологической функции локомоции, максимальной наработки митохондриями макроэргических АТФ, инсулин формирует кинетически эффективный олеиновый вариант метаболизма НЖК+МЖК – субстратов для наработки энергии. Параметры окисления олеиновой МЖК в физико-химических системах в десятки раз являются более высокими, по сравнению с пальмитиновой НЖК. Филогенетически поздний инсулин не может уменьшить количество

in vivo экзогенной пальмитиновой НЖК. Гормон специфично активирует пальмитоилэлонгазу, стеарил-КоА-десатуразу и инициирует превращение всей синтезированной in situ de novo (из глюкозы) пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Синтез in vivo эндогенной олеиновой МЖК увеличивает образование олеиновых триглицеридов, одноименных ЛПОНП, кинетику гидролиза триглицеридов, формирование лигандных ЛПОНП, ЛПНП и рецепторное поглощение их клетками. Выраженное гипополипидемическое действие ИНС, понижение уровня триглицеридов и НЖК+МЖК в форме НЭЖК, ХС-ЛПНП и повышение ХС-ЛПВП проходит в период постпрандиальной ГЛП после приема пищи. Филогенетически поздний инсулин регулирует метаболизм ЖК, блокирует липолиз в инсулинозависимых адипоцитах подкожных жировых депо, поглощение клетками НЖК+МЖК в форме НЭЖК и вынуждает митохондрии окислять ацетил-КоА, образованный из глюкозы. Пока в межклеточной среде и цитозоле клеток есть НЭЖК, они конкурентно ингибируют метаболические превращения в клетках глюкозы, инициируя гипергликемию и гиперинсулинемию [4, 29]. Инсулин биологически призван, в первую очередь, регулировать метаболизм ЖК и во вторую – метаболизм глюкозы. Действие инсулина и ω -3 ПНЖК является сходным; инсулин активирует превращение эндогенно синтезированной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК, а ω -3 ПНЖК уменьшают in vivo количество экзогенной НЖК.

Блокаторы активности белка переноса эфиры холестерина. В последние годы в качестве гипополипидемического препарата стали применять блокаторы белка переноса эфиры холестерина (БПЭХ) [30]. Никто из авторов не излагает механизмы гипополипидемического их действия, указывая, что они блокируют перенос (обмен) ЭХС и триглицеридов между ЛПВП и ЛПНП. Авторы указывают, что БПЭХ нарушает перенос моно-ЭХС, т. е. холестерина в форме эфира с олеиновой МЖК. Выше изложены наши представления о филогенетически двух способах активного поглощения клетками ПНЖК; филогенетически более раннее поглощение ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза и более позднего апоЕ/А-1 активно поглощения ПНЖК в составе ЛПВП [31].

Рис. 6. Блокаторы БПЭХ прерывают переход ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПНП и активное, апоВ-100 поглощение клетками



Авторы указывают, что БПЭХ участвует в переносе ЭХС, но никто не говорит, что белок участвует в переходе от ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП только поли-ЭХС, т. е. этерифицированных спиртом холестерином ПНЖК. БПЭХ является ключевым в поглощении клетками ПНЖК в лигандных ЛПНП при апоВ-100 эндоцитозе. Одновременно препарат

активирует филогенетически поздний вариант поглощения клетками ПНЖК - в поли-ЭХС в ЛПВП при действии БПЭХ. Поли-ЭХС переходят в линолевые и линоленовые ЛПОНП, превращают их в одноименные лигандные ЛПНП; далее клетки активно поглощают их путем апоВ-100 эндоцитоза. Клетки активно поглощают ПНЖК по пути: энтероциты → ЛПВП → перэтерификация из фосфолипидов в поли-ЭХС → переход (при действии БПЭХ) поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП → формирование лигандных одноименных ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз ПНЖК [32].

Многоэтапный последовательный перенос ПНЖК в апоВ-100 ЛПНП блокирует избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК, как это изложено выше. Как следствие развивается дефицит в клетках ПНЖК и синдром атеросклероза, а безлигандные ЛПНП, становясь «биологическим мусором», формируют атероматоз интимы артерий. Однако, на более поздних ступенях филогенеза, мы полагаем, сформировалось и иное, более стабильное и с меньшим числом этапов активное поглощение клетками ПНЖК по пути: энтероциты → ЛПВП → перэтерификация ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС → накопление поли-ЭХС в ЛПВП → поглощение клетками ПНЖК в ЛПВП путем → апоЕ/А-1 активного эндоцитоза. Полагаем, что апоЕ/А-1 эндоцитоз ЛПВП функционирует не только у животных, резистентных к экзогенной гиперхолестеринемии, но и у тех видов, которые к ней чувствительны [33]. Никто, кроме нас, такую возможность не обсуждает. Мы же полагаем, что всегда гипополипидемическое действие блокаторов БПЭХ, понижение ХС-ЛПНП и увеличение ХС-ЛПВП есть следствие нормализации поглощения клетками ПНЖК при апоЕ/А-1 рецепторном эндоцитозе, однако вероятно не у всех.

Никотиновая кислота. Включение в перечень гипополипидемических препаратов никотиновой кислоты требует пояснения [34]. Все гипополипидемические препараты нормализуют биологическую функцию экзотрофии (питания), биологическую реакцию внешнего питания (экзотрофии), а также иную биологическую функцию эндэкологии. Действуют они, главным образом, в период постпрандиальной ГЛП после приема пищи. Никотиновая кислота оказывает действие тоже в биологической функции трофологии, но в биологической реакции эндотрофии, при отсутствии приема пищи. Она ингибирует липолиз в жировых клетках висцерального депо, на которые не действует инсулин, и в инсулинозависимых адипоцитах подкожной жировой клетчатки в период биологической реакции эндотрофии, когда секреция инсулина β -клетками островков не происходит [35]. Никотиновая кислота вмешивается в реализацию не только биологической функции трофологии, биологической реакции эндотрофии, но и в биологической функции адаптации; есть много оснований для того, чтобы рассматривать ее действие отдельно. Дело в том, что все гипополипидемические препараты активируют in vivo одни и те же реакции - перенос в липопротеинах и поглощение клетками ЖК. В то же время, никотиновая кислота уменьшает поступление в кровотоки НЖК+МЖК в форме НЭЖК с альбумином. НЭЖК же конкурентно ингибируют окисление в митохондриях, в цикле Кребса ацетил-КоА, который образуется из глюкозы [36].

Гипополипидемическим являются и препараты, которые действуют на ранних этапах биологической реакции экзотрофии, при гидролизе в тонком кишечнике экзогенных липидов и всасывании освобожденных НЭЖК. Поскольку основными

участниками этого являются: а) субстрат гидролиза – экзогенные липиды; б) панкреатическая липаза и в) желчные кислоты – эндогенные детергенты; воздействовать можно на каждый из них. Энтероциты активно экзогенный ХС не всасывают; но если концентрация его в кишечнике высока, пассивна по градиенту концентрации, стерол оказывается в энтероцитах. Холестирамин – ионообменная смола, активно, необратимо связывает полярный холестерин, препятствуя пассивному его поглощению. Связывает смола и желчные кислоты; снижение содержания детергента уменьшает гидролиз липидов, всасывание ЖК и увеличивает выведение с калом. Олистар, ксеникал – ингибиторы панкреатической липазы; ингибируя активность фермента, они понижают освобождение из триглицеридов НЭЖК, уменьшают всасывание ЖК и увеличивают выведение их с калом. В плазме крови понижается содержание холестерина, триглицеридов ХС-ЛПНП и увеличивается ХС-ЛПВП. Умеренное снижение этих параметров происходит при увеличении в пище содержания олеиновой МЖК, миристиновой С14:0 НЖК, линолевой и линоленовой ННЖК [37]. Выраженно развитие ГЛП происходит при высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК и транс-форм МЖК; *in vivo* они являются афизиологичными [38].

Можно обоснованно говорить, что гиполипидемические препараты, несмотря на различие в механизмах, действуют по единому алгоритму. Все они, в итоге, нормализуют активное, рецепторное поглощение клетками ПНЖК и восстанавливают их функциональное, регуляторное и структурное действие. Это дает реальные возможности комбинировать гиполипидемические препараты, среди которых нет явных лидеров. В этих условиях выбор первого оптимального препарата определяют особенности первичной или вторичной ГЛП и индивидуальные особенности пациента [39, 15]. Атеросклероз, мы полагаем, патология *in vivo* каждой из клеток, которые лишены возможности активно поглощать ПНЖК. Атеросклероз – синдром дефицита в клетках ω -3 и ω -6 ПНЖК. Компенсаторный же синтез биологически активных гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) из эндогенной ω -9 С 20:3 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ННЖК наделяет их столь афизиологичными свойствами, что это нарушает активность *in vivo* все функциональные процессы, функцию каждой их клеток и формирует многоплановую клиническую картину патологии.

Обоснованно полагать, что ни статины, ни иные гиполипидемические препараты не обладают многосторонним, плеiotропным действием. Они нормализуют активное поглощение клетками ПНЖК; последние же и проявляют присущую им активность в каждой из клеток *in vivo*. Ω -3 эйкозаноиды в океане и ω -6 позже на суше с ранних ступеней филогенеза являются основными гуморальными медиаторами метаболизма с уровня паракринно регулируемых сообществ клеток, органов и систем органов. Гиполипидемические препараты не могут быть средством первичной профилактики ГЛП и атеросклероза. Основой первичной профилактики может быть только: а) нормализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии и б) приведение качественного и количественного состава пищи (индукции субстрата) в соответствие с реальными, довольно ограниченными функциональными возможностями *Homo sapiens* – человека разумного. В первичной профилактике ГЛП и атеросклероза важная роль принадлежит биологической функции интеллекта, когнитивной функции, но никак не гиполипидемическим препаратам.

Список литературы

1. Кухарук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. Тер. архив. 2009; 5: 14 – 20.
2. Marinangeli C., Jones P. Plant sterols, marine-derived omega-3 fatty acids and other functional ingredients: a new frontier for treating hyperlipidemia. Nutr. Metab. 2010; 7: 76.
3. Титов В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипидемий (биологические основы). Медпрактика-М. Москва. 2006.
4. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вихрова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». Клин. медицина. 2013; 4; 4 – 11.
5. Титов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе, эволюционные аспекты атеросклероза. Успехи соврем. биологии. 2012; 132(2): 181 – 193.
6. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology. Effects and treatment. CMAJ. 2007; 176(3): 1113 – 1120.
7. Barnett J., Viljoen A., Wierzbicki A.S. The need for combination drug therapies in patients with complex dyslipidemia. Curr. Cardiol. Rep. 2013; 15(8): 391.
8. Goldberg I.J., Eckel R.H., McPherson R. Triglycerides and heart disease, still a hypothesis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011; 31(8): 1716 – 1725.
9. Kurotani K., Sato M., Ejima Y. et al. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. Nutr. Res. 2012; 32(9): 669 – 675.
10. Last A., Ference J.D., Falloneri J. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia. Am. Fam. Physician. 2011; 84(5): 551 – 558.
11. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. Кардиология. 2005; 9: 32 – 34.
12. Carter A.A., Gomes T., Camacho X. et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013; 346: f2610 – f2617.
13. Sampson U.K., Linton M.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? Curr. Opin. Cardiol. 2011; 26(4): 342 – 347.
14. Tanaka S., Fukumoto Y., Nochioka K. et al. Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(7): 1591 – 1600.
15. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. Cardiovasc. Diabetol. 2012; 11: 125.
16. Krysiak R., Gdula-Dymek A., Okopien B. The effect of bezafibrate and omega-3 fatty acids on lymphocyte cytokine release and systemic inflammation in patients with isolated hypertriglyceridemia. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2011; 67(11): 1109 – 1117.
17. Demignot S., Beilstein F., Morel E. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in

- intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie*. 2014; 96: 48-55.
18. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? *Cardiovasc. Diabetol*. 2012; 11: 140.
 19. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов. *Бюлл. эксп. биол. и медицины*. 2006; 142(11): 521 – 524.
 20. Титов В.Н. Ширяева Ю.К., Каба С.И. Субклеточные органеллы пероксисомы, реализация биологических функций трофологии, гомеостаза, эндокринологии и функциональные связи с митохондриями (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2012; 6: 32 – 42.
 21. Ye Y., Xing H.T., Guo Y. Hypolipidemic effect of a novel biflavonoid from shells of *Camellia oleifera* (Abel.). *Indian. J. Exp. Biol*. 2013; 51(6): 458 - 463.
 22. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 1106 – 1118.
 23. Midaoui A., de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. *Hypertension*. 2002; 39: 303 – 307.
 24. Творогова М.Г., Лупанов В.П., Рожкова Т.А. и др. Взаимосвязь вариабельности гиполипидемического действия пробукола и особенностей нарушений обмена липопротеидов у больных с первичной гиперлипидемией. *Кардиология*. 1996; 11: 32 – 37.
 25. Творогова М.Г., Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю. и др. Составление гиполипидемического действия пробукола в дозе 500 и 1000 мг/сутки при умеренной гиперлипидемии. *Тер. архив*. 1998; 8: 17 – 21.
 26. Helleman K.H., Hannaert J.C., Denys B. et al. Susceptibility of pancreatic beta cells to fatty acids is regulated by LXR/PPARalpha-dependent stearoyl-coenzyme A desaturase. *PLoS One*. 2009; 4(9): e7266 – e7278.
 27. Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur. Heart. J*. 2012; 33: 436 – 443.
 28. Warensjo E., Rosell M., Hellenius M. et al. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance. *Lipids. Health. Dis*. 2009; 8: 37.
 29. Rizos E.C., Elisaf M.S. Current evidence and future perspectives of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of cardiovascular disease. *Eur. J. Pharmacol*. 2013; 706(1-3): 1 - 3.
 30. Huang Z., Inazu A., Nohara A. et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. *Clin. Sci. (Lond)*. 2002; 103(6): 587 - 594.
 31. Morton R.E., Greene D.J. The surface cholesteryl ester content of donor and acceptor particles regulates CETP: a liposome-based approach to assess the substrate properties of lipoproteins. *J. Lipid. Res*. 2003; 44(7): 1364 - 1372.
 32. Hu X., Dietz J.D., Xia C. et al. Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition. *Endocrinology*. 2009; 150(5): 2211 - 2219.
 33. Harder C., Lau P., Meng A. et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) expression protects against diet induced atherosclerosis in SR-BI deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2007; 27(4): 858 - 864.
 34. Трухачева Е.П., Ежов М.В. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии. *Рациональная фармакотерапия в Кардиологии*. 2011; 7(3): 365 – 370.
 35. Wang W., Basinger A., Neese R.A. et al. Effects of nicotinic acid on fatty acid kinetics, fuel selection, and pathways of glucose production in women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2000; 279(1): E50 – E59.
 36. Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T. et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999; 69(6): 1135 - 1143.
 37. Ramsden C.E., Zamora D., Leelarthaepin B. et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: e8707 – 8714.
 38. Stachowska E., Baskiewicz M., Marchlewicz M. et al. Conjugated linoleic acids regulate triacylglycerol and cholesterol concentrations in macrophages/foam cells by the modulation of CD36 expression. *Acta Biochim Pol*. 2010; 57(3): 379 - 384.
 39. Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А. и др. Диагностика умеренной и высокой гипертриглицеридемии у пациентов в поликлинической практике: первичные и вторичные нарушения липидного обмена. *Тер. архив*. 2010; 4: 10 – 17.

БЛОКТРАН® ГТ

лозартан 50мг гидрохлоротиазид 12,5мг

Ваш обоснованный выбор!



- Блоктран ГТ комбинированный препарат для быстрого достижения целевого артериального давления у пациентов с АГ
- Блоктран ГТ позволяет контролировать артериальное давление в течение 24 часов
- Блоктран ГТ применяется 1 раз в день, что обеспечивает удобство приема и повышает приверженность пациентов терапии



www.pharmstd.ru

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5Б

Тел./факс: (495) 970-00-30.32

phs Фармстандарт

Информация предназначена для специалистов в области здравоохранения

САРТАНЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Sartans in the treatment of arterial hypertension

Интервью с д.м.н., проф., член-корр. РАН, президентом Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, главным внештатным кардиологом Министерства Здравоохранения РФ, директором Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ И.Е. Чазовой

По данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ в России 48% мужчин и 40% женщин имеют артериальную гипертензию. Распространенность артериальной гипертензии за последние 6 лет возросла с 40 до 44%, а к 2025 году прогнозируется увеличение числа людей, страдающих повышенным уровнем артериального давления до полутора миллиардов. Причинами этого, в том числе, является неправильное питание, низкая физическая активность, ведущие к развитию ожирения, а также использование в рационе питания большого количества углеводов, жиров, и, как следствие, развитие метаболического синдрома и сахарного диабета. Длительное течение неконтролируемой артериальной гипертензии наряду с ожирением, курением и гиподинамией приводит к значительному повышению риска ССО.

Важно отметить, что необходимо не только диагностировать артериальную гипертензию, но и убедить пациента в необходимости постоянной коррекции данного состояния. В России всего 23% больных контролируют свое артериальное давление (в США контроль АД составляет около 50%). Такая ситуация напрямую влияет на частоту развития ССО и, как результат, на качество и продолжительность жизни. Так, к примеру, в Чехии за последние 12 лет смертность от острого нарушения мозгового кровообращения снизилась почти на 60%. Достичь этого удалось с одной стороны с помощью образо-

вательной программы, направленной на пропаганду здорового образа жизни и необходимости регулярного наблюдения за своим здоровьем, с другой стороны благодаря активной работе врача с пациентами: подбором адекватной гипотензивной терапии и повышением степени приверженности пациентов к лечению.

«В процессе лечения больных с артериальной гипертонией участвует государство, врач и, несомненно, пациент. При этом вопрос приверженности, то есть желания пациента выполнять рекомендации врача очень важен, а в нашей стране он имеет решающее значение, - комментирует ситуацию профессор Чазова И.Е.

Сартаны в лечении АГ

В настоящее время существует достаточно большое количество препаратов направленных на лечение артериальной гипертензии. Выбор препарата основывается на степени тяжести заболевания, наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, осложнений и степени риска развития ССО. Лекарственные препараты разных классов могут использоваться как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях. В качестве препаратов выбора в настоящее время достаточно



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-Й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵**


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

* Валсартан, кандесартан, олмесартан

** Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан, кандесартан и олмесартан

Информация для специалистов здравоохранения

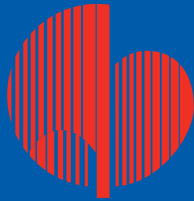
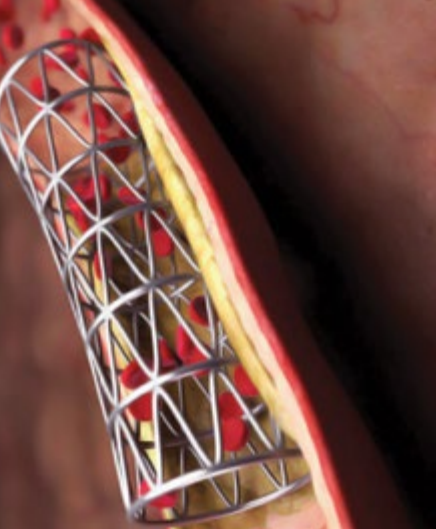
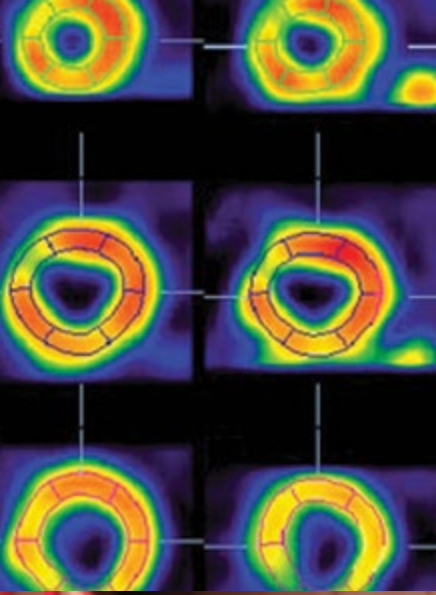
1. Инструкция по применению препарата.
2. Bakris G. et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81-8.
3. Sica D. et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467-472.
4. White W. et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413-20.
5. Rakugi H. et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552-8.

Сокращенная информация по назначению

Торговое название: Эдарби® МНН или группировочное название: азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки 40 мг, 80 мг. **Показания:** Эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность и прием алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжелые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжелой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почек; состояние, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. Уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: январь 2015 г.





Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2015

VIII Всероссийский форум

**25 – 26 ноября 2015 г.
г. Москва**

Приём тезисов до 1 октября 2015 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

часто рассматриваются блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА, сартаны). Расширение показаний к использованию блокаторов рецепторов к ангиотензину II основывается на результатах многочисленных клинических исследований. Этот относительно молодой класс гипотензивных препаратов сумел доказать свою эффективность как при изолированной АГ, так и при сопутствующей метаболическому синдрому гипертрофии миокарда ЛЖ, микроальбуминурии/протеинурии, а также при хронической сердечной недостаточности. По данным исследования ЭССЕ в России за последние 5 лет количество пациентов, принимающих сартаны, существенно увеличилось.

«У данных препаратов очень плавное антигипертензивное действие, они не ухудшают профиль артериального давления. Сартаны эффективны при приеме один раз в день, что значительно повышает приверженность к терапии. К тому же эти препараты противопоказаны весьма ограниченному кругу пациентов – а именно, беременным и планирующим беременность женщинам, а также лицам с двусторонним стенозом почечных артерий, – поясняет профессор Чазова И.Е. – За счет воздействия на ренин-ангиотензиновую систему, сартаны обладают высокими защитными свойствами по отношению к органам мишеням. Кроме того, они в лучшей степени защищают больного от инсульта, и это единственные препараты, которые позволяют замедлить прогрессирование когнитивных нарушений у наших пациентов.»

Больные высокого риска

Определенные трудности в подборе гипотензивной терапии существуют у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, уровень систолического АД у которых превышает 180 мм рт. ст., а диастолического 100 мм рт. ст., имеющих осложнения со стороны органов-мишеней и высокий и очень высокий риск развития ССО. Таким пациентам требуется комбинированная терапия с первого дня лечения, учитывая имеющуюся сопутствующую патологию. В каждом случае этот вопрос решается индивидуально, однако, существуют общие рекомендации по назначению тех или иных комбинаций гипотензивных препаратов.

«Формально, согласно рекомендациям, врач сразу может назначить комбинированную терапию. Однако если речь идет о молодом пациенте, у которого впервые выявлена артериальная гипертензия, можно назначить один препарат, если есть уверенность в его эффективности и безопасности. Но следует пригласить пациента в обозримом будущем на повторный прием и тщательно его обследовать, посмотреть, действительно ли имеется уверенная тенденция к снижению артериального давления, и тогда решить, может ли он находиться на монотерапии или лучше добавить еще один препарат», – советует Чазова И.Е.

Нон-дипперы и найт-пикеры

В настоящее время одним из методов функциональной диагностики, позволяющих точнее оценить течение заболевания, является СМАД – суточное мониторирование артериального давления. Этот метод исследования позволяет выявить

пациентов с преимущественным повышением артериального давления или недостаточным его снижением в ночные часы, т.н. night-peakers и non-dippers. У таких пациентов нередко можно выявить синдром ночного апноэ, эндокринологическую патологию, рефрактерную к лечению ночную АГ, что в дальнейшем позволит провести дообследование пациента и выбрать тот или иной метод лечения, включая хирургическое вмешательство.

«Сартаны эффективны в плане снижения артериального давления. Не в меньшей, а в ряде случаев и в большей степени, они нормализуют и ночное артериальное давление, – комментирует Чазова И.Е. – Исходя из нашего опыта, мы можем сказать, что лечение сартанами в большем проценте случаев приводит к нормализации профильного артериального давления. И нон-дипперы, как правило, становятся дипперами через несколько недель от начала терапии этими препаратами.»

Больные сахарным диабетом

По данным крупнейших международных исследований в области сохранения жизни и здоровья пациентов, страдающих сахарным диабетом, кроме гипогликемической терапии не меньшая роль отводится гипотензивной и гиполипидемической терапии. Поэтому рациональная антигипертензивная терапия имеет для них ключевое значение. При подборе гипотензивной терапии для таких пациентов большое значение имеет метаболическая нейтральность препарата, его максимально пролонгированный эффект и минимальное количество осложнений. Важно учитывать, насколько препарат обладает органопротективными свойствами и способностью влиять на метаболизм углеводов и липидов. Последнее поколение класса сартанов, типичным представителем которого является телмисартан, отвечают вышеперечисленным требованиям и потому широко используются в терапии сочетанной АГ и сахарного диабета. В настоящее время представляет интерес появление нового блокатора рецепторов ангиотензина II – азилсартана медоксомила, отличительной особенностью которого являются дополнительные свойства, в частности воздействие на PPAR рецепторы¹, определяющие метаболизм глюкозы и липидов в клетке.

«Сартаны являются более безопасными препаратами и сопровождаются меньшим числом побочных эффектов. Однако необходимо помнить о противопоказаниях и соблюдать осторожность, если сартаны назначаются в больших дозах вместе с другими препаратами, влияющими на обмен калия, – комментирует Чазова И.Е. – На данный момент в России и других странах было установлено, что сочетание препаратов из групп, влияющих на РААС, то есть сартанов с прямыми ингибиторами ренина и ингибиторами ангиотензин превращающего фермента, крайне не желательно. Чтобы не дискредитировать этот эффективный класс препаратов, важно не назначать их в неправильных сочетаниях»

¹Iwai M. AJH 2007; 20: 579-586

«Впервые опубликовано в журнале «Системные гипертензии» Том 12, №1, 2015 г., стр. 6-7.

валсартан

НОРТИВАН®

Цель достигнута!

120/80



- ♥ Плавное снижение и стабильный контроль АД
- ♥ Оптимальный профиль переносимости и безопасности
- ♥ Высокий уровень приверженности пациентов лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55; Факс: +7 (495) 987-1556; www.g-richter.ru

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

Июнь 2015 г.

Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция (55 ежегодная сессия РКНПК) «70 лет борьбы за жизнь»	01.06.2015-02.06.2015	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/531-yubilejnaya-vserossijskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-55-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-vozmozhnosti-sovremennoj-kardiologii
11th Asia Pacific Congress of Hypertension	04.06.2015-07.06.2015	Nusa Dua Bali, Indonesia	http://www.apch2015.org/home.do
Научно-практическая конференция с международным участием "ПРОФИЛАКТИКА 2015"	11.06.2015-11.06.2015	Москва, Россия	http://www.cardioprevent.ru/annual-conference/year2015/default.asp
Шестой Всероссийский съезд аритмологов	11.06.2015-13.06.2015	Новосибирск, Россия	http://vnoa.ru/events/the-sixth-all-russian-congress-of-arrhythmology/
25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 2015	12.06.2015-15.06.2015	Milan, Italy	http://www.esh2015.org/

Июль 2015 г.

Basic Cardiovascular Sciences 2015 Scientific Sessions	13.07.2015-16.07.2015	Новый Орлеан, США	http://my.americanheart.org/professional/Sessions/BCVS/BCVS_UCM_316903_SubHomePage.jsp
Ten-Day Seminar on the Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease	26.07.2015-07.08.2015	Тахо-Сити, США	http://my.americanheart.org/professional/Sessions/AdditionalMeetings/EPI10Day/Ten-Day-Seminar-on-the-Epidemiology-and-Prevention-of-Cardiovascular-Disease_UCM_320861_Article.jsp

Август 2015 г.

ESC Congress 2015	29.08.2015-02.09.2015	London, United Kingdom	www.escardio.org
-------------------	-----------------------	------------------------	--

Сентябрь 2015 г.

III Всероссийская конференция по детской кардиохирургии и кардиологии «Актуальные проблемы в лечении транспозиции магистральных артерий»	03.09.2015-05.09.2015	Красноярск, Россия	http://krascor.ru/article/961/
Council on Hypertension 2015 Scientific Sessions	16.09.2015-19.09.2015	Вашингтон, США	http://my.americanheart.org/professional/Sessions/HBPR/HBPR_UCM_316905_SubHomePage.jsp
Российский национальный конгресс кардиологов 2015	22.09.2015-25.09.2015	Москва, Россия	http://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2015/

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

Октябрь 2015 г.

Heart Valve Summit: Medical, Surgical and Interventional Decision Making	01.10.2015-02.10.2015	Чикаго, США	http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/October/Heart-Valve-Summit.aspx
14th VeniceArrhythmias 2015	16.10.2015-18.10.2015	Венеция, Италия	http://www.venicearrhythmias.org/
Acute Cardiovascular Care 2015	17.10.2015-19.10.2015	Вена, Австрия	http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiovascular-care-2015/Pages/welcome.aspx?hit=nav

Ноябрь 2015 г.

Scientific session 2015 AHA	07.11.2015-14.11.2015	Орlando, США	http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/Scientific-Sessions_UCM_316900_SubHomePage.jsp
The 2015 International Telecare and Telehealth conference	16.11.2015-17.11.2015	South Wales, United Kingdom	http://www.telecare.org.uk
XXI World Congress of Echocardiography and Cardiology	20.11.2015-22.11.2015	Istanbul, Turkey	www.worldechoistanbul.org
VIII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2015»	25.11.2015-26.11.2015	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/532-viii-vserossiiskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2015

Декабрь 2015 г.

III Всероссийский конгресс «Лёгочная гипертензия»	10.12.2015-11.12.2015	Москва, Россия	http://www.gipertonik.ru/kongress-10-dec-11-dec-2015
48ой Ежегодный Нью-Йоркский симпозиум по сердечно-сосудистым заболеваниям	11.12.2015-13.12.2015	Нью-Йорк, США	http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/December/NYCVS.aspx
Областная научно-практическая конференция «Хроническая ИБС. Избранные вопросы медикаментозного и хирургического лечения»	17.12.2015	Челябинск, Россия	http://scardio.ru/events/oblastnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_hronicheskaya_ibs_izbrannye_voprosy_medikamentoznogo_i_hirurgicheskogo_lecheniya/

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «Кардиологический Вестник»

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

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила

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.

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.

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

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.

Титульный лист

(все 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, ученое 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 сверху 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 200—250 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.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем 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, приведенные 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 ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте

статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

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

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

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий:

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

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка 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 сокращенное название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

Примеры оформления пристатейной литературы:

Книги и монографии

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

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.

Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Статья в журнале

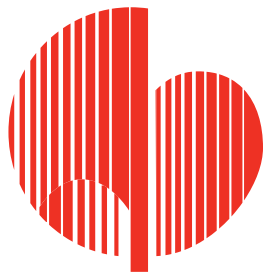
1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4-23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17.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

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается.

**Статьи следует присылать по адресу:
121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15а
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
vestnik@cardioweb.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 легочной гипертензии



III ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы присылать
до 15 октября 2015 г.

МОСКВА • 10-11 декабря 2015 г.