

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 4, 2015

Том X



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
МИКРОАЛЬБУМИУРИИ⁸



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 рекомендуются. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелое нарушение функции печени, гипонатриемия. **Особые указания:** Нарушения функции печени: При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фоточувствительность: В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется прием с гипотензивными препаратами, талассемией, глюко-галактозной мальабсорбцией. Воин-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 гипонатриемии, у больных следующей категорией: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанно медикаментозную терапию с другими антигипертензивными препаратами и препаратами, которые могут увеличивать интервал QT, больных с циррозом печени, нефробическим отеком или диспепсией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. Содержание калия в плазме крови: Следует избегать приема диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение заболевания. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гипонатриемией, которая в свою очередь, вызывает потерю жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сидерный дефицит:** следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень гемоглобина в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортивные:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Максимальное сочетание лекарственных веществ: препараты лития. Сочетание препаратов, влияющих особым образом: Препараты, способные вызвать аритмию типа «чуждого» антиаритмические препараты (в класса (иканиды, пидиноиды, дигоксин), антиаритмические препараты III класса (амидодон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циметазин), левопропранолол, тизанидин, трифторперазин, бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тикарид), бутирофенаны (доперидол, галоперидол), другие: бетиприд, цизаприд, дифенхин, аэтропидин (а/д), галофантрин, мезолантан, пентамидин, спарфлоразин, моксофлоксацин, астемизол, винкамин

(а/д), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), вольная селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (2-3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызвать гипонатриемия; амфотерицин В (а/д), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тераноксид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, седативные гипноседативы. Сочетание препаратов, преобразующие анимонные кальция-связывающие диуретики (амидодон, спиронолактон, триамтерен, метформин, гидрохлоридные контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетрациклин (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологического отека при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кортикостероиды. **Внимание на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальная реакция, особенно в начале терапии или при добавлении к продолжительной терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Частые: головокружение, головная боль, учащенное сердцебиение, слабость, сухость во рту, гипонатриемия, гипонатриемия, запор, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кризис, выраженной степени АГ, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический энцефалопатический синдром, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкалиемия. Неустойчивая частота, обморочный тип «чуждого», почечная энцефалопатия, в случае почечной недостаточности, паралич у пациентов с острой формой системной красной волчанки, возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипонатриемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гипонатриемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонамидов с индольным ядром и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным 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 (ПВК/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковки для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВК/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВК/Ал). По 19 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

⁴ Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jellon P, Aumar R. And the Investigators of the 32h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2):S234. 2. London-G, Schmeider R, Calvo C, Aumar R. Am J Hypertension. 2006; 19:1113-1121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degauter J-P, et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677-1684. 4. Adams J, Sherkin UE, Malhotra M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 33:2929-2936. 5. Gackong Z, Symonds B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:2579-2597. 6. Beckert HS, Peters R, Fetscher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898. 7. Gossis R, Swaidan DL, Zahrad E, et al. J Hypertens. 2002; 18:1445-1475. 8. Manes M, Garcia I, Kokot E, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613-1623. EDPPO 11 FL 1013 1A - This document is intended only for the use of Servier representatives. © Невидиа С.А., Сербия, 2007. ТМ-6-993

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 4' 2015

Том X

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Пятилетний импакт фактор
РИНЦ (2014 г.) - 0,381

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

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

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

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

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

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

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:

«Комплект Сервис»

123557, г. Москва, Большой
Тишинский пер., д. 8, стр. 1.

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

Подписано в печать 27.10.2015 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

1. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС)	5
2. НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	7
3. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (АГ)	7
4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	9
5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА	10
6. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ХСН)	13
7. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ	14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Ю.А. Пелогейкина, В.С. Шульженко, И.М. Студнева, О.М. Веселова, Е.Р. Павлович, А.В. Просвирнин, А.А. Тимошин, М.Е. Палькеева, А.С. Молокоедов, А.А. Азьмуко, М.В. Овчинников, М.В. Сидорова, О.И. Писаренко</i> ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ПЕПТИДА АПЕЛИНА-12 ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ МИОКАРДА	16
<i>А.В. Протопопов, К.В. Кочкина, Д.Б. Немик, Д.А. Малышкин, Т.А. Кочкина, С.Е. Евтягин</i> КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	28
<i>О.М. Поликутина, Ю.С. Слепынина, Е.Д. Баздырев, О.Л. Барбараш</i> АЭРОПОЛЛЮТАНТЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ СИБИРИ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?	34
<i>А.В. Федотова, Т.Н. Панова, А.А. Демидов, Е.Н. Чернышева</i> ПЛАЗМЕННЫЙ АПЕЛИН У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ	44

ОБЗОР

<i>Р.С. Акчурин, Д.В. Саличкин, А.В. Емельянов, Д.М. Галыутдинов, В.П. Васильев, А.А. Ширяев</i> КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПРИ ДИФФУЗНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	50
--	----

ОБЗОР. ОСОБОЕ МНЕНИЕ

<i>В.Н. Титов</i> РАЗЛИЧИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ЕДИНЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ «СОВЕРШЕНСТВО» И НЕСОГЛАСОВАННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА IN VIVO	56
--	----

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	70
------------------------	----

RECOMMENDATIONS FOR THE DISPENSARY OBSERVATION OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

1. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE (CAD)	5
2. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH DISORDERS OF LIPID METABOLISM	7
3. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION (AH)	7
4. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH)	9
5. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH RHYTHM AND CONDUCTION DISORDERS	10
6. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE (CHF)	13
7. OUT-PATIENT MONITORING OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS AFTER CARDIAC SURGERY	14

ORIGINAL ARTICLES

<i>Yu.A. Pelogeykina, V.S. Shulzhenko, I.M. Studneva, O.M. Veselova, E.R. Pavlovich, A.V. Prosvirnin, A.A. Timoshin, M.E. Pal'keeva, A.S. Molokoedov, A.A. Az'muko, M.V. Ovchinnikov, M.V. Sidorova, O.I. Pisarenko</i> THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF STRUCTURAL ANALOGS OF THE PEPTIDE APELIN-12 FOR INTRAOPERATIVE MYOCARDIAL PROTECTION	16
<i>Protopopov A.V., Kochkina K.V., Nemik D.B., Malishkin D.A., Kochkina T.A., Evtyagin C.E.</i> CLINICAL EFFICACY OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION	28
<i>O.M. Polikutina, Y.S. Slepynina, E.D. Bazdyrev, O.L. Barbarach</i> AIR POLLUTANTS AND MYOCARDIAL INFARCTION IN A LARGE INDUSTRIAL REGION. IS THERE A RELATIONSHIP?	34
<i>A.V. Fedotova, T.N. Panova, A.A. Denidov, E.N. Chernysheva</i> APELIN PLASMA LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY	44

REVIEW

<i>R.S. Akchurin, D.V. Salichkin, A.V. Emelianov, D.M. Galyautdinov, V.P. Vasilev, A.A. Shiryaev</i> CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING FOR DIFFUSE AND DISTAL LESIONS OF CORONARY ARTERIES	50
---	----

REVIEW. SPECIAL OPINION

<i>V.N. Titov</i> DIFFERENCE IN FILOGENEZE ETIOLOGICAL FACTORS AND UNIVERSAL PATHOGENESIS OF METABOLIC PANDEMIAS. RELATIVE BIOLOGICAL "PERFECTION" AND INCONSISTENCY OF METABOLIC REGULATION IN VIVO	56
---	----

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

INSTRUCTION FOR AUTHORS	70
-------------------------	----

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Federal state institution
«Russian cardiology research and production complex» of the Ministry of
health of the Russian Federation**

Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Principles of out-patient monitoring of patients with cardiovascular disease

**Под руководством академика Е.И.Чазова
Under the leadership of Ye.I. Chazov**

Авторский коллектив:

Агеев Ф.Т., Акчурин Р.С., Буза В.В., Власова Э.Е., Голицын С.П., Ефремова Ю.Е.,
Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Малкина Т.А., Мартынюк Т.В., Миронова Н.А.,
Наконечников С.Н., Ощепкова Е.В., Руда М.Я., Сорокин Е.В., Скворцов А.А.,
Терещенко С.Н., Чазова И.Е., Чихирева Л.Н., Чихладзе Н.М., Шарипова Г.Х., Юричева Ю.А.

Authors:

Ageev F.T., Akchurin R.S., Buza V.V., Vlasova E.E., Golitsyn S.P., Efremova Yu. Ye., Karpov Yu.A.,
Kukharchuk V.V., Malkina T.A., Martynyuk T.V., Mironova N.A., Nakonechnikov S.N.,
Oshchepkova E.V., Ruda M.Ya., Sorokin E.V., Skvortsov A.A., Tereshchenko S.N., Chazova I.Ye.,
Chihireva L.N., Chikhladze N.M., Sharipova G.H., Yuricheva Yu.A.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония	ТИА — транзиторная ишемическая атака
АГТ — антигипертензивная терапия	УЗДГ — ультразвуковая доплерография
БВ ЭКС — бивентрикулярный электрокардиостимулятор	ФК — функциональный класс
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ИМТ — индекс массы тела	ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая форма легочной гипертензии
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	ЧСС — частота сердечных сокращений
МНП — мозговой натрийуретический пептид	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
РЧА — радиочастотная абляция	ЭКГ — электрокардиография
СМАД — суточное мониторирование артериального давления	ЭКС — электрокардиостимулятор
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания	ЭхоКГ — эхокардиография
ССО — сердечно-сосудистые осложнения	

ПРИНЦИПЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Диспансеризации подлежат все больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Диспансерное наблюдение и лечение больных с ССЗ проводится в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и Порядком оказания медицинской помощи больным с ССЗ (Приказ от 15 ноября 2012 г. N 918н Министерства Здравоохранения РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»).

Диспансерное наблюдение осуществляет:

- врач-терапевт (участковый), врач-терапевт цехового врачебного участка;
- врач общей практики (семейный врач);
- врач-кардиолог поликлиники и врач-кардиолог кардиологического диспансера.

Цель диспансерного наблюдения:

достижение стабилизации и улучшения клинического течения заболевания, предупреждение обострения и осложнений ССЗ, улучшение качества и продолжительности жизни больных.

Задачи диспансерного наблюдения:

- коррекция лечения (при необходимости);
- при обострении сердечно-сосудистого заболевания направление к врачу-кардиологу;
- направление больных (по показаниям) на высокотехнологичные методы диагностики и лечения в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным с ССЗ.

1. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС)

Больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-II функционального класса (ФК) наблюдаются в течение первого года после постановки диагноза врачом-кардиологом (визиты 2 раза в год), а затем врачом-терапевтом (участковым), врачом-терапевтом цехового врачебного участка или врачом общей практики (семейным врачом) с частотой визитов 1-2 раза в год *. В случае обострения заболевания (появление новых симптомов, обострение заболевания) больные должны направляться на консультацию врача-кардиолога.

Больные со стенокардией III и IV ФК наблюдаются врачом-кардиологом 3 раза в год в зависимости от течения заболевания*.

При рефрактерности к лечению больные ИБС направляются на консультацию в кардиологические отделения медицинских организаций, кардиодиспансеры, кардиоцентры для решения вопроса о проведении высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

1.1. Наблюдение больных, перенесших острый коронарный синдром

После выписки из стационара больные ИБС, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) наблюдаются врачом-кардиологом до стабилизации состояния больного:

- при осложненном инфаркте миокарда - 4 раза в месяц до стабилизации состояния;
- при неосложненном инфаркте миокарда - 2 раза в месяц до стабилизации состояния;
- при нестабильной стенокардии - 2 раза в месяц до стабилизации состояния.

Через год после стабилизации состояния, больные могут быть переданы под наблюдение участкового врача-терапевта, врача-терапевта цехового врачебного участка, врача общей практики (семейный врач).

Рекомендуемая частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований больным со стенокардией I-IV ФК участковыми врачами-

** В случае обострения или стабильного течения заболевания, сроки наблюдения определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае.*

терапевтами, врачами-терапевтами цехового врачебного участка или врачами общей практики (семейный врач) и врачами-кардиологами представлена в таблице 1.

1.2. Наблюдение больных с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства

Больные с ИБС, после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу стабильной стенокардии напряжения, не сопровождавшейся развитием осложнений на госпитальном этапе, наблюдаются врачом-кардиологом 3 раза в год в течение 1 года. После 1 года больные могут быть переданы под наблюдение врача-терапевта (участкового), врача-терапевта цехового врачебного участка или врача общей практики (семейным врачом) с частотой наблюдения 1 раз в год. Периодичность визитов после выписки из стационара в течение 1 года: 1 месяц, 6 месяцев, 12 месяцев.

Рекомендуемая частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований после проведения ЧКВ по поводу стабильной стенокардии напряжения, не сопровождающейся развитием осложнений на госпитальном этапе приведена в табл. 2.

При рецидиве симптомов стенокардии необходимо срочное обращение к врачу с проведением внепланового визита. В случае подтверждения возобновления клиники стенокардии и/или выявления ишемии миокарда больным необходимо проведение повторной КАГ. В случае возникновения клиники ОКС или выявления ишемических изменений на ЭКГ покоя, больные подлежат немедленной госпитализации в стационар для проведения экстренной КАГ.

Критериями эффективности наблюдения за больными после проведения ЧКВ являются модификация факторов риска, достижение целевых уровней липидов крови, целевого уровня АД, приверженность к приему медикаментозных препаратов модифицирующих прогноз пациентов, в особенности приверженность к приему двойной антиагрегантной терапии, своевременное выявление больных с рестенозом/тромбозом стента.

Таблица 1. Частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований у больных с различными формами ИБС

Наименование обследований	Периодичность обследований			
	Стенокардия I-II ФК	Стенокардия III-IV ФК	Перенесшие нестабильную стенокардию	Перенесшие инфаркт миокарда
Общеклиническое обследование с измерением АД, ЧСС	при каждом посещении	при каждом посещении	при каждом посещении	при каждом посещении
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1 раз в год и чаще, по показаниям	2 и чаще, по показаниям	2-4 и чаще, по показаниям

Таблица 1. Частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований у больных с различными формами ИБС

Наименование обследований	Периодичность обследований			
	Стенокардия I-II ФК	Стенокардия III-IV ФК	Перенесшие нестабильную стенокардию	Перенесшие инфаркт миокарда
Анализ крови биохимический	2	2 и чаще, по показаниям	2 и чаще, по показаниям	2 и чаще, по показаниям
Показатели липидного обмена (ОХС, ХСЛПВП с расчетом ХСЛНП, ТГ)	2 и чаще, до достижения целевых показателей*	3 и чаще, до достижения целевых показателей*	1 в 3 мес. и чаще, до достижения целевых показателей	1 в 3 мес. и чаще, до достижения целевых показателей
Анализ мочи общий	1	1	1-2	1-2
ЭКГ	2 и чаще, по показаниям	3 и чаще, по показаниям	4 и чаще, по показаниям	4 и чаще, по показаниям
Выполнение нагрузочных тестов	1 и чаще, по показаниям**	1 и чаще, по показаниям	1 раз в год	1 раз в год
Холтеровское мониторирование ЭКГ	1 и чаще, по показаниям***	1 и чаще, по показаниям***	2 и чаще, по показаниям***	2 и чаще, по показаниям***
Эхокардиография	1	1 и чаще, по показаниям	2 и чаще, по показаниям	2 и чаще, по показаниям
Рентгенография органов грудной клетки	1	1	1 раз, чаще по показаниям	1 раз и чаще по показаниям

* контроль 2 раза и чаще до достижения целевых уровней, затем 1 раз в 6 мес.

** появление новых или рецидив прежних симптомов, исключая ОКС

*** появление новых или рецидив прежних симптомов аритмии, прием лекарственных препаратов, влияющих на ритм и проводимость сердца; невозможность проведения нагрузочных проб при наличии показаний к их выполнению

Таблица 2. Частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований у больных после проведения ЧКВ по поводу стабильной стенокардии напряжения

Наименование обследований	Периодичность обследований		
	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
Общеклиническое обследование с измерением АД, ЧСС	+	+	+
Оценка рецидива клиники стенокардии	+	+	+
Контроль приема двойной антиагрегантной терапии	+	+	+
Общий (клинический) анализ крови развернутый, контроль уровня нейтрофилов	При приеме тиклопидина	При приеме тиклопидина	При приеме тиклопидина
Анализ крови биохимический	+	+	+
Показатели липидного обмена (ОХС, ХСЛПВП с расчетом ХСЛНП, ТГ)	+	+	+
ЭКГ	+	+	+
Выполнение нагрузочных тестов (предпочтительно стресс-ЭХОКГ или нагрузочная проба со сцинтиграфией миокарда)*	+	+	+
Эхокардиография (только в случае исходного снижения ФВ)	+	+	+

* Показания к проведению нагрузочной пробы:

- 1) появление болей в грудной клетке, характер которых не позволяет исключить их не стенокардитическую природу
- 2) у больных после стентирования ствола левой коронарной артерии, проксимального стеноза передней нисходящей артерии, 3-х сосудистого поражения коронарного русла, больных с сахарным диабетом, при неполной реваскуляризации миокарда или в случае осложнений во время ЧКВ, в случае выявленной ранее бессимптомной ишемии миокарда, а также у других пациентов высокого риска возможно рутинное проведение нагрузочных проб, даже в случае отсутствия симптомов
- 3) рутинное применение нагрузочной пробы также показано у пациентов определенных профессий (водители общественного транспорта, пилоты, спортсмены, дайверы)

2. НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Больные с ССЗ (ИБС, АГ) с нарушениями липидного обмена, принимающие гиполипидемические препараты, наблюдаются через 3 месяца после начала терапии, далее - 2 раза в год с контролем показателей общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, а также АСТ, АЛТ, КФК.

Врачом-кардиологом наблюдаются больные с нарушениями липидного обмена наследственного генеза:

- семейная комбинированная гиперлипидемия;
- семейная гиперхолестеринемия - гомо- и гетерозиготная формы;

готная формы;

- семейная гипертриглицеридемия;
- дисбеталипопротеинемия (III фенотип);
- наследственный дефицит липопротеинлипазы (опасность развития острого панкреатита);
- пациенты с высоким уровнем липопротеина (а) (> 50 мг/дл), высокий риск развития атеротромбоза;
- пациенты с семейной гипоальфалипипропротеинемией;
- пациенты с семейной сидостеролемией.

3. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (АГ)

Больные АГ наблюдаются участковым врачом-терапевтом, врачом-терапевтом цехового врачебного участка, врачом общей практики (семейный врач) и врачом-кардиологом поликлиники или кардиологического диспансера (центра).

Больные АГ с низким и средним риском ССО наблюдаются врачом-терапевтом (участковым), врачом-терапевтом цехового врачебного участка, врачом общей практики (семейный врач) 1 раз в 4-6 месяцев*.

Наблюдение и частота визитов больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском определяется наличием сердечно-сосудистых (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости сердца, постинфарктный кардиосклероз), цереброваскулярных заболеваний и хронической болезнью почек. Больные АГ с цереброваскулярными заболеваниями наблюдаются совместно с невропатологами, больные АГ с ХБП – совместно с нефрологами, соответственно, правилам ведения больных с указанными заболеваниями. Больные АГ с высоким и очень высоким риском ССО наблюдаются врачом-кардиологом 4 раза в год (интервалы между визитами к врачу-кардиологу не должны превышать 3 месяца)*. Больные с рефрактерной АГ нуждаются в дополнительном обследовании для исключения причин псевдорезистентности.

При назначении антигипертензивной терапии (АГТ) для оценки эффективности лечения частота визитов больных проводится в среднем с интервалом в 3-4 недели до достижения целевого уровня АД, далее необходимо контролировать устойчивость поддержания целевого уровня АД. Частота визитов определяется в зависимости от состояния больного и степени АГ.

Лечение больных АГ проводится постоянно (пожизненно), так как отмена лечения приводит к возврату заболевания (АГ). При стойкой нормализации АД в течение 1 года и соблюдении мер по изменению образа жизни у пациентов с низким и средним риском возможно постепенное уменьшение количества/или снижение доз принимаемых АГП (переход

на «поддерживающие» дозы).

Для повышения приверженности к проводимой терапии следует рекомендовать больным измерение АД в домашних условиях (с помощью автоматических приборов) т.е. использовать метод самоконтроля АД (СКАД) с предварительным инструктированием о правилах измерения АД. Показатели СКАД следует принимать во внимание при визитах больного для корректировки терапии (например, сохраняются высокие цифры АД в утренние часы). Снижение дозы и/или уменьшение числа используемых медикаментов требуют увеличения частоты визитов к врачу и проведения самоконтроля АД дома, для того чтобы убедиться в отсутствии повышения АД на исходно высокий уровень.

Также для повышения приверженности к терапии следует отдавать предпочтение применению фиксированных комбинаций препаратов, использованию больших упаковок лекарств, что упростит режим лекарственной терапии и минимизирует побочные эффекты препаратов.

Необходимо информировать пациентов об осложнениях артериальной гипертензии в случае нерегулярного приема АГП или прекращения лечения.

Учитывая неблагоприятное прогностическое значение повышенного АД в ночные часы, целесообразно проведение СМАД для оценки суточного профиля АД. Данные СМАД следует принимать во внимание для подбора АГТ.

При наличии жалоб больных на синкопальные состояния и/или подозрении на гипотонические реакции (ортостатические, постпрандиальные, ятрогенные) целесообразно проведение СМАД для выявления гипотензии. Контроль АД в ортостазе следует проводить исходно и в процессе лечения, особенно у лиц старших возрастных групп. При плохой переносимости снижения АД допускается ступенчатое снижение АД до целевых значений. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией II-III степени, возможно снижение САД до 140-150 мм.рт.ст. Необходимо учитывать допустимую нижнюю границу снижения АД (110-115/70-75 мм.рт.ст.) во избежание развития/усугубления кардиальной, церебральной и почечной ишемии.

При визитах больного АГ врач контролирует динамику показателей липидного обмена (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП,

ТГ), тощаковой глюкозы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (особенно важно у больных старших возрастных групп), индекса массы тела, окружности талии, физическую активность, потребление соли, жидкости (при наличии сердечной недостаточности) и алкоголя (у лиц, склонных к злоупотреблению).

Рекомендуемая частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований у больных АГ приведена в таблице 3.

3.1. Критерии эффективности лечения больных АГ:

1. Достижение стабильного уровня целевого АД (по данным клинического АД, самоконтроля АД и/или суточного мониторинга АД).
2. Улучшение и стабилизация клинического состояния, улучшение качества жизни.
3. Уменьшение и прекращение гипертонических кризов.
4. Отсутствие развития осложнений АГ (инфарктов, инсультов, ИБС, ХБП, ретинопатий).
5. Положительная динамика со стороны органов-мишеней (уменьшение выраженности ГЛЖ, улучшение функции почек (СКФ), уменьшение степени ретинопатии и обменных процессов по данным обследований):
 - ЭКГ
 - ЭхоКГ
 - лабораторных исследований:
 - креатинин в крови (при повышении)
 - микроальбуминурия, протеинурия в моче
 - мочевая кислота (при гиперурикемии, подагре, лечении диуретиками)

- показатели углеводного обмена (тощаковая глюкоза, тест толерантности к глюкозе)
- показатели липидного обмена (при нарушении)

3.2. Наблюдение больных АГ эндокринного генеза

Больные АГ эндокринного генеза наблюдаются участковым врачом-терапевтом, врачом-терапевтом цехового лечебного участка, врачом общей практики (семейный врач), врачом-кардиологом и врачом-эндокринологом 2 раза в год*.

Больные с идиопатическим гиперальдостеронизмом – двусторонней гиперплазией коры надпочечников – направляются в специализированный стационар.

Диспансерное наблюдение врачом-кардиологом осуществляется в соответствии со степенью риска ССО.

Больные с резидуальной АГ после удаления альдостеромы наблюдаются врачом-кардиологом в соответствии со степенью риска ССО.

3.3. Наблюдение больных АГ почечного генеза

Больные АГ почечного генеза наблюдаются участковым врачом-терапевтом, врачом-терапевтом цехового лечебного участка, врачом-кардиологом, врачом-нефрологом 2 раза в год*.

Диспансерное наблюдение врачом-кардиологом осуществляется в соответствии со степенью риска ССО.

* В случае обострения или стабильного течения заболевания, сроки наблюдения определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае.

Таблица 3. Рекомендуемая частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов

Наименование обследований	Категории пациентов			
	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск*
	Периодичность обследований			
Общеклиническое обследование с измерением АД, ЧСС	6 мес	6 мес.	3 мес.	3 мес.
Регистрация ЭКГ	6 мес.	6 мес.	3-6 мес.	3 мес.
Суточное мониторирование АД (по показаниям)	12 мес.	6 -12 мес.	6-12 мес.	3 -6 мес.
Общий анализ крови**				6 мес.
Общий анализ мочи с определением микроальбуминурии, протеинурии	12 мес.	6 -12 мес.	3-6 мес.	3-6 мес.
Определение ОХС, ХС-ЛПВП (расчет ХС-ЛПНП), ТГ, глюкозы	12 мес	6 мес.	6 мес.	3-6 мес.

Таблица 3. Рекомендуемая частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов

Наименование обследований	Категории пациентов			
	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск*
	Периодичность обследований			
Содержание мочевой кислоты, калия, натрия в сыворотке крови (по показаниям)	*	*	*	*
Содержание креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD	12 мес.	6-12 мес	6 мес. (в зависимости от клиники ХБП)	3-6 мес. (у больных с АГ и ХБП)
УЗДГ брахиоцефальных артерий	*	*	*	*
ЭХО кардиография (по показаниям)				3-6 мес.
УЗИ почек (по показаниям)*				
Холтеровское мониторирование ЭКГ (по показаниям)*				

* Частота исследований определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации

** Больным с ХБП и ХСН определять общий анализ крови в зависимости от клинической ситуации (наличие анемии и др.)

4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Все больные с подозрением на легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и хроническую тромбоэмболическую форму легочной гипертензии (ХТЛГ) направляются для верификации диагноза и подбора лечения в Экспертный центр. В сложных диагностических ситуациях больные могут быть направлены на консультацию в ФГБУ «РКНПК».

В экспертном центре наблюдаются больные с I-II ФК 2 раза в год, и не менее 4 раз в год - больные с III-IV ФК. В случае ухудшения течения заболевания необходима повторная госпитализация с целью дообследования, включающего оценку параметров гемодинамики и решения вопроса о коррекции терапии.

4.1. Наблюдение больных с легочной артериальной гипертензией

Больные с легочной артериальной гипертензией и легочной гипертензией вследствие хронических тромботических и/или эмболических поражений наблюдаются врачом-кардиологом 4 раза в год.

Больные с легочной гипертензией вследствие заболеваний легких наблюдаются совместно с врачом-пульмонологом 2 раза в год и врачом-кардиологом 2 раза в год, в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Больные с легочной гипертензией вследствие заболеваний левых отделов сердца и легочной гипертензией вследствие смешанных ассоциированных состояний (I-IVФК) наблюдаются участковым врачом-терапевтом или врачом-терапевтом цехового врачебного участка, врачом общей практики (семейный врач) 4 раза в год* и врачом-кардиологом - больные с I-II ФК 2 раза в год и больные с III-IV ФК 3-4 раза в год*.

* В случае обострения или стабильного течения заболевания, сроки наблюдения определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае.

4.2. Критериями эффективности лечения больных с легочной гипертензией являются:

дистанция, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы более 500 м (далее - 380 м для пациентов старше 50 лет) II ФК заболевания, сердечный индекс $>2,4$ л/мин/м², давление в правом предсердии < 10 мм рт.ст., снижение среднего давления в легочной артерии на 30-40 мм рт.ст., снижение общего легочного сосудистого сопротивления более чем на 30 %.

Контроль исследований при посещении врача:

- клинический анализ крови – 2-4 раза в год;
- биохимический анализ крови – 2-4 раза в год;
- общий анализ мочи – 1-2 раза в год;
- гормоны щитовидной железы (при наличии дисфункции щитовидной железы);
- кровь на ВИЧ – 1 раз в год;
- ЭКГ – 1-4 раза в год;
- Холтеровское мониторирование - ЭКГ (при наличии нарушений ритма и проводимости сердца) – 1-2 раза в год;
- рентгенография органов грудной клетки – 1-2 раза в год;
- ЭхоКГ – 1-4 раза в год;
- УЗИ печени – 1-2 раза в год;
- УЗДГ вен нижних конечностей – (при подозрении на тромбоз);
- тест 6-минутной ходьбы – 2-4 раза в год.

В случае ухудшения состояния больные с ЛГ должны госпитализироваться в пульмонологическое или кардиологическое отделение медицинских организаций.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

5.1. Наблюдение больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий (пароксизмальная и персистирующая форма),

получающих профилактическую антиаритмическую терапию с хорошим клиническим эффектом – осуществляется участковым врачом-терапевтом, врачом-терапевтом цехового врачебного участка или врачом общей практики (семейный врач) 2 раза в год*.

При высоком риске ССО или возобновлении и/или учащении рецидивирования фибрилляции предсердий больные наблюдаются врачом-кардиологом поликлиники, кардиодиспансера, специализированного центра по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца 4-6 раз в год*.

5.1.1. Периодичность наблюдения больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий (пароксизмальная и персистирующая форма)

Плановый визит больных проводится для контроля состояния на фоне подобранной антиаритмической терапии 1 раз в 6 месяцев*.

Внеплановые визиты проводятся при ухудшении состояния, а именно: при возобновлении и/или учащении частоты рецидивирования фибрилляции предсердий, ухудшении переносимости аритмий, необходимости коррекции антиаритмической терапии.

5.1.2. Методы обследования, проводимые участковым врачом-терапевтом, врачом-терапевтом цехового врачебного участка или врачом общей практики (семейный врач) при фибрилляции/трепетании предсердий (пароксизмальная и персистирующая форма):

- сбор анамнеза; осмотр, включая взвешивание с вычислением ИМТ, аускультацию и измерение АД во время визита;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови (включающий исследование электролитов, общего холестерина, холестерина ЛПВП (с расчетом ХСЛНП), триглицеридов, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, глюкозы), общий анализ мочи, анализ крови на уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный Т4) при первичном обращении, далее исследования проводятся по мере необходимости;
- коагулограмма (МНО) не реже 1 раза в 1 месяц для пациентов, постоянно принимающих пероральные непрямые антикоагулянты (варфарин, фенилин), для остальных пациен-

* В случае обострения или стабильного течения заболевания, сроки наблюдения определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае.

тов 1 раз в 6 месяцев;

- наблюдение врачами-специалистами (невропатолог, эндокринолог, окулист, психоневролог и др.) проводится при необходимости.

5.1.3. Методы обследования, проводимые врачом-кардиологом при фибрилляции/трепетании предсердий (пароксизмальная и персистирующая форма):

- ЭКГ, ХМ-ЭКГ – 1 раз в 6 мес., ЭхоКГ – 1 раз в 12 мес. в плановом порядке, при ухудшении состояния, в частности, при возобновлении и/или учащении частоты рецидивирования фибрилляции предсердий, необходимости коррекции антиаритмической терапии исследования проводятся чаще (по показаниям);
- нагрузочная проба проводится 1 раз в год или чаще (при необходимости).

5.2. Наблюдение больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий (пароксизмальная, персистирующая и постоянная форма), получающих терапию для контроля ЧСС

При достижении целевых значений ЧСС – больные наблюдаются участковым врачом-терапевтом поликлиники, врачом-терапевтом цехового врачебного участка или врачом общей практики (семейный врач) 2 раза в год.

При высоком риске ССО или при отсутствии адекватного контроля ЧСС – больные наблюдаются врачом-кардиологом поликлиники, кардиодиспансера, специализированного центра по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца 4-6 – раз в год*.

При отсутствии достижения адекватного контроля ЧСС больные с фибрилляцией/трепетанием предсердий и сохраняющимся высоким риском ССО направляются в специализированные отделения медицинских организаций по ведению больных с нарушением ритма и проводимости сердца.

5.2.1. Периодичность наблюдения больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, получающих терапию для контроля ЧСС

Плановый визит больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий проводится для контроля клинического состояния и контроля ЧСС 1 раз в 6 месяцев.

Внеплановые визиты проводятся при ухудшении состояния, в частности при ухудшении переносимости фибрилляции предсердий, появлении и/или усугублении признаков недостаточности кровообращения, ишемической болезни сердца.

5.2.2. Методы обследования больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, получающих терапию для контроля ЧСС, проводимые участковым врачом-терапевтом, врачом терапевтом цехового врачебного участка или врачом общей практики (семейный врач)

проводятся аналогично пункту 5.1.2.

5.2.3. Методы обследования больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, получающих терапию для контроля ЧСС, проводимые врачом-кардиологом:

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, анализ крови на уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный Т4) 1 раз в 6 мес., ЭхоКГ 1 раз в 12 мес., в плановом порядке или при ухудшении состояния, а именно: возобновлении и/или учащении частоты рецидивирования фибрилляции предсердий, при необходимости коррекции антиаритмической терапии.

5.3. Наблюдение больных с высоким риском ССО или при возобновлении и/или учащении частоты рецидивирования нарушений ритма сердца, появлении пресинкопальных и/или синкопальных состояний

– больные наблюдаются врачом-кардиологом поликлиники, кардиодиспансера, специализированного центра по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца 4 раза в год^{*}.

5.4. Наблюдение больных с нарушениями ритма сердца (предсердная и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии), получающих антиаритмическую терапию

– при эффективной профилактической антиаритмической терапии больные наблюдаются участковым врачом-терапевтом, врачом-терапевтом цехового врачебного участка или врачом общей практики (семейный врач) 2 раза в год.

5.4.1. Периодичность наблюдения больных с нарушениями ритма сердца (предсердная и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии)

Плановый визит больных для контроля состояния на фоне подобранной антиаритмической терапии проводится 1 раз в 6 месяцев.

Внеплановые визиты проводятся при ухудшении состоя-

^{*} В случае обострения или стабильного течения заболевания, сроки наблюдения определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае

ния, при возобновлении и/или учащении частоты рецидивирования нарушений ритма сердца, появлении пресинкопальных и/или синкопальных состояний, ухудшении переносимости проводимого лечения, необходимости коррекции антиаритмической терапии*.

5.4.2. Методы обследования, проводимые участковым врачом-терапевтом/ врачом общей практики (семейный врач) при нарушениях ритма сердца (предсердная и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии):

- сбор анамнеза; осмотр, включающий взвешивание с вычислением ИМТ,
- аускультацию и измерение АД во время визита;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови (включающий исследование электролитов, холестерина ЛПНП, триглицеридов, АСТ, АЛТ, креатинина, мочевины, глюкозы), общий анализ мочи, анализ крови на уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный Т4) при первичном обращении, далее по мере необходимости;
- коагулограмма (МНО) – проводится 1 раз в 6 месяцев, при необходимости – чаще;
- наблюдение больных врачами-специалистами (невропатологом, эндокринологом, окулистом, психоневрологом и пр.) проводится при необходимости.

5.4.3. Методы обследования, проводимые врачом-кардиологом при нарушениях ритма сердца (предсердная и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии):

- ЭКГ, ХМ-ЭКГ 1 раз в 6 месяцев, ЭхоКГ 1 раз в 12 месяцев, в плановом порядке или при ухудшении состояния, а именно: при возобновлении и/или учащении частоты рецидивирования нарушений ритма сердца, появлении пресинкопальных и/или синкопальных состояний, необходимости коррекции антиаритмической терапии;
- нагрузочная проба проводится 1 раз в год или чаще, при необходимости.

5.4.4. Критерии эффективности диспансерного наблюдения больных с нарушениями ритма сердца:

1. Процент выявляемости больных при диспансерном осмотре, в том числе работающих лиц.
2. Своевременность взятия на диспансерный учет, полнота охвата диспансерным наблюдением, в том числе работающих лиц.
3. Лечебно-профилактические мероприятия, в том числе у работающих лиц.
4. Процент больных, получивших санаторно-курортное лечение, из них работающих лиц.
5. Временная нетрудоспособность, в том числе стационарная, амбулаторная.
6. Инвалидность (первичный выход на инвалидность, реабилитация инвалидности), в том числе работающих лиц.

7. Снижение числа осложнений (новых случаев внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, отсутствие прогрессирования сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца), в том числе работающих лиц.

5.5. Наблюдение больных с электрокардиостимуляторами (ЭКС), имплантированными по поводу брадиаритмий (дисфункция синусового узла, предсердно-желудочковые блокады) и больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющих показания к сердечной ресинхронизирующей терапии с имплантированным бивентрикулярным электрокардиостимулятором (БВ ЭКС)

– больные наблюдаются в специализированных центрах или отделениях по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. Наблюдение осуществляет врач-кардиолог или кардиохирург, прошедший специальную подготовку. Далее больные наблюдаются врачом-кардиологом поликлиники или кардиодиспансера 1-2 раза в год*.

5.5.1. Периодичность наблюдения* больных с ЭКС и БВЭКС

В специализированном центре наблюдаются:

- больные с **однокамерными ЭКС** дважды в течение первых 6 месяцев после имплантации, далее – каждые 12 месяцев;
- больные с **двухкамерными ЭКС и БВЭКС** дважды в течение первых 6 месяцев после имплантации, далее – каждые 6 месяцев.

В поликлинике или диспансере больные наблюдаются врачом-кардиологом каждые 12 месяцев.

5.5.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы обследований больных с ЭКС и БВ ЭКС

При каждом посещении специалиста:

- физикальный осмотр с оценкой состояния области имплантации ЭКС;
- общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- Холтеровское мониторирование ЭКГ;
- телеметрический контроль "памяти" имплантированного устройства с анализом характера и количества аритмических событий и эффективности алгоритмов и программ работы имплантированного устройства;
- телеметрический контроль и тестирование технических параметров работы имплантированного устройства;
- внесение (при необходимости) изменений в про-

* Могут потребоваться дополнительные визиты больных к специалисту при появлении симптомов, позволяющих предположить нарушения в работе имплантированных устройств, а у больных с БВ ЭКС – при нарастании симптомов ХСН

грамму работы имплантированного устройства.

1 раз в 12 месяцев проводится:

- рентгенография органов грудной клетки (у больных с БВ ЭКС, дополнительно, при нарастании симптомом ХСН);
- эхокардиография (у больных с БВ ЭКС, дополнительно, при нарастании симптомов ХСН).

5.5.3. Критерии эффективности диспансерного наблюдения больных с ЭКС и ресинхронизирующими устройствами:

1. Своевременность взятия на диспансерный учет больных с электрокардио-стимуляторами и ресинхронизирующими устройствами, полнота охвата диспансерным наблюдением, в том числе работающих лиц.

2. Лечебно-профилактические мероприятия у больных с электрокардиостимуляторами и ресинхронизирующими устройствами, в том числе у работающих лиц (процент пациентов с выявленными показаниями для замены ЭКС, БВ ЭКС).

3. Процент больных с имплантированными ЭКС, БВ ЭКС, получивших санаторно-курортное лечение, из них – работающих лиц.

4. Временная нетрудоспособность (в том числе стационарная, амбулаторная) больных с имплантированными ЭКС, БВ ЭКС.

5. Инвалидность (первичный выход на инвалидность, реабилитация инвалидности), в том числе у работающих лиц, больных с электрокардиостимуляторами и ресинхронизирующими устройствами.

5.6. Наблюдение больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) с целью профилактики внезапной смерти

осуществляется в специализированных центрах или отделениях по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца.

Наблюдение осуществляет врач-кардиолог или кардиохирург, прошедший специальную подготовку, далее больные наблюдаются врачом-кардиологом поликлиники или кардиодиспансера.

5.6.1. Периодичность наблюдения больных с ИКД*

В специализированном центре:

Больные с ИКД наблюдаются дважды в течение первых 6 месяцев после имплантации, далее – каждые 6 месяцев.

В поликлинике больные с ИКД наблюдаются врачом-кардиологом или в кардиодиспансере – каждые 12 месяцев.

5.6.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования больных с ИКД*:

При каждом посещении специалиста:

- физикальный осмотр с оценкой состояния области имплантации ЭКС;

- общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- Холтеровское мониторирование ЭКГ;
- телеметрический контроль "памяти" имплантированного устройства с анализом характера и количества аритмических событий и эффективности алгоритмов и программ работы имплантированного устройства;
- телеметрический контроль и тестирование технических параметров работы имплантированного устройства;
- внесение (при необходимости) изменений в программу работы имплантированного устройства.

1 раз в 12 месяцев:

- рентгенография органов грудной клетки (дополнительно, при нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности);
- ЭхоКГ (дополнительно, при нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности).

5.6.3. Критерии эффективности лечения больных с ИКД при диспансерном наблюдении:

1. Своевременность взятия на диспансерный учет больных с ИКД, полнота охвата диспансерным наблюдением, в том числе работающих лиц.
2. Лечебно-профилактические мероприятия у больных с ИКД, в том числе у работающих лиц (процент пациентов с выявленными показаниями для замены ИКД).
3. Процент больных с имплантированными ИКД, получивших санаторно-курортное лечение, из них - работающих лиц.
4. Временная нетрудоспособность, в том числе стационарная, амбулаторная больных с имплантированными ИКД.
5. Инвалидность (первичный выход на инвалидность, реабилитация инвалидности), в том числе у работающих лиц, больных с ИКД.

6. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ХСН)

Больные с хронической сердечной недостаточностью I – IV ФК в стадии компенсации вследствие ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, клапанных пороков сердца, кардиомиопатий могут наблюдаться у врача-терапевта (участкового), врача терапевта цехового врачебного участка, врача общей практики (семейного врача).

На консультацию к врачу-кардиологу следует направлять следующих больных с ХСН:

- причина СН неизвестна;
- склонность к гипотонии – уровень систолического АД <90 мм рт.ст.;
- ухудшение функции почек: креатинин крови >150 ммоль/л, СКФ < 50мл/мин.;
- появление гипонатриемии – содержание натрия сыворотки <135 ммоль/л;
- развитие клинически значимой гиперкалиемии – содержание калия сыворотки >6,0 ммоль/л;
- ухудшение симптомов течения ХСН;
- развитие декомпенсации ХСН;
- появление новых нарушений ритма сердца;
- появление полной блокады левой ножки пучка Гиса;
- повышение уровня МНП или NTpro-MNP более 50% от исходного уровня на фоне проводимого лечения;
- снижение ФВ ЛЖ в динамике более 15% (относительное) по данным ЭхоКГ.

6.1. Периодичность наблюдения больных с ХСН

Больные со стабильной ХСН I-II ФК наблюдаются врачом-терапевтом (участковым), врачом-терапевтом цехового врачебного участка, врачом общей практики (семейным врачом)

с интервалом 1 раз в 6 месяцев (2 раза в год), а также им проводится 1 плановая консультация врача-кардиолога.

Больные с тяжелой ХСН III-IV ФК наблюдаются врачом-терапевтом (участковым), врачом-терапевтом цехового врачебного участка, врачом общей практики (семейным врачом) с интервалом 1 раз в 3 месяца (4 раза в год), а также им проводятся 2 плановые консультации врача-кардиолога. Рекомендуемая частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований больных с ХСН представлена в таблице 3.

6.2. Критерии эффективности лечения больных с ХСН:

- предотвращение развития симптомной ХСН (на этапе бессимптомной дисфункции сердца);
- устранение симптомов ХСН;
- замедление темпов прогрессирования заболевания;
- улучшение качества жизни больных;
- уменьшение количества госпитализаций;
- снижение концентрации МНП/NT pro-MNP.

Таблица 3. Частота проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов обследований у больных с ХСН (наблюдение врачом-терапевтом (участковый) или врачом общей практики (семейный врач))

Наименование обследований	Периодичность обследований (12 мес.)	
	ХСН I-II ФК	ХСН III-IV ФК
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
Анализ крови биохимический	2	4
Оценка нарушений липидного обмена	1	1
Анализ мочи общий с микроскопией	1	1
ЭКГ	2	4
Эхокардиография	1	2
Рентгенография органов грудной клетки	1	2
Холтеровское мониторирование ЭКГ	1	1
Общеклиническое обследование с измерением АД	2	4
Определение концентрации МНП/NT pro-МНП	2	4

7. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ

7.1. Наблюдение больных после операции коронарного шунтирования проводится врачом-кардиологом:

- через 1 месяц и до достижения целевых уровней (ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л) и далее с периодичностью 1 раз в 6 месяцев с контролем биохимического анализа крови (ХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, АСТ, АЛТ, КФК), на фоне приема статинов;
- через 1 месяц проводится коррекция гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертонией с целью достижения целевых уровней АД (менее 130-140/80-90 мм рт.ст.);
- через 3 месяца – ЭхоКГ, суточный монитор ЭКГ для больных с исходно сниженной ФВ ЛЖ (менее 30%) и нарушениями ритма сердца и проводимости;
- через 1 год после операции – суточный монитор ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочная проба (с предварительной отменой за 2 суток β -блокаторов при возможности), далее подобный контроль 1 раз в год^{*}, определенным группам высокого риска² рутинное выполнение нагрузочных проб проводится через 6 месяцев (предпочтительно стресс-ЭХО-КГ) .

** В случае обострения или стабильного течения заболевания, сроки наблюдения определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае.*

7.2. Наблюдение после операции протезирования аортального клапана проводится врачом-кардиологом:

- в течение 1-го месяца – коррекция дозы варфарина с целью достижения целевых уровней МНО (2-3) с периодичностью 1-2 нед., далее контроль МНО 1 раз в месяц;
- через 3 месяца – ЭхоКГ, суточный монитор ЭКГ;
- через 1 год – ЭхоКГ, суточный монитор ЭКГ, далее подобный контроль 1 раз в год.*

7.3. Наблюдение после операции протезирования митрального клапана проводится врачом-кардиологом:

- в течение 1-го месяца – коррекция дозы варфарина 1 раз в неделю (желаемый уровень МНО – 2,5 – 3,5), далее – контроль МНО 1 раз в мес.;
- через 3 месяца – ЭхоКГ, суточный монитор ЭКГ;
- через 1 год – ЭхоКГ, суточный монитор ЭКГ, далее подобный контроль 1 раз в год.

7.4. Наблюдение после имплантации ЭКС проводится врачом-кардиологом:

- через 3 месяца – проверка программатором, при наличии нарушений ритма сердца – суточный монитор ЭКГ и коррекция антиаритмической терапии, рентгенография грудной клетки (на предмет диагностики дислокации электродов);
- через 1 год и далее – 1 раз в год проверка ЭКС программатором.

7.5. Наблюдение после радиочастотной абляции проводится врачом-кардиологом:

- через 3 месяца – суточный монитор ЭКГ с решением вопроса о необходимости продолжения терапии антиаритмическими препаратами (в частности кордароном) и непрямыми антикоагулянтами;
- в течение 1-го года, при наличии рецидива нарушений ритма сердца – суточный монитор ЭКГ с последующей коррекцией антиаритмической терапии или решением вопроса о повторной операции РЧА.

7.6. Наблюдение после стентирования аневризм аорты и протезирования брюшной аорты проводится сосудистым хирургом

Больным проводится УЗДГ аорты 1 раз в год, при необходимости – МС-КТ аорты с контрастом.

7.7. Наблюдение после каротидной эндартерэктомии проводится врачом-кардиологом, врачом-невропатологом

Больным проводится УЗДГ брахиоцефальных артерий при отсутствии транзиторной ишемической атаки (ТИА) – 1 раз в год, анализы крови на ХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, АСТ, АЛТ, КФК – каждые 3-4 месяца с достижением целевых уровней ХС ЛНП (менее 2,6 ммоль/л).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ПЕПТИДА АПЕЛИНА-12 ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ МИОКАРДА

Ю.А. Пелогейкина, В.С. Шульженко, И.М. Студнева, О.М. Веселова, Е.Р. Павлович, А.В. Просвирнин, А.А. Тимошин, М.Е. Палькеева, А.С. Молокоедов, А.А. Азьмуко, М.В. Овчинников, М.В. Сидорова, О.И. Писаренко

Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF STRUCTURAL ANALOGS OF THE PEPTIDE APELIN-12 FOR INTRAOPERATIVE MYOCARDIAL PROTECTION

Yu.A. Pelogeikina, V.S. Shulzhenko, I.M. Studneva, O.M. Veselova, E.R. Pavlovich, A.V. Prosvirnin, A.A. Timoshin, M.E. Pal'keeva, A.S. Molokoedov, A.A. Az'muko, M.V. Ovchinnikov, M.V. Sidorova, O.I. Pisarenko

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение возможности использования структурных аналогов С-концевого фрагмента природного пептида апелина в составе кардиоплегического и реперфузионного растворов для защиты миокарда при моделировании глобальной ишемии и реперфузии сердца.

Материалы и методы: пептид апелин-12 (A12) и его структурные аналоги AI и AII были получены методом автоматического твердофазного синтеза пептидов. Изолированное перфузируемое работающее сердце крысы подвергали нормотермической глобальной ишемии и реперфузии. Пептиды A12, AI и AII вводили в кардиоплегический раствор госпиталя Св. Томаса №2 (КПР2) или в раствор Кребса (РК) на этапе ранней реперфузии. Защиту миокарда оценивали по степени восстановления метаболизма и функции сердца, снижению повреждения мембран, миофибрилл кардиомиоцитов и уменьшению образования активных форм кислорода (АФК) при реперфузии.

Результаты: введение в КПР2 140 мкМ каждого из пептидов значительно улучшало восстановление энергетического состояния и функции сердца при реперфузии. Это сопровождалось меньшим повреждением мембран кардиомиоцитов и миофибрилл, снижением образования АФК. Общая эффективность защиты при кардиopleгии с аналогом AII была незначительно выше, чем с пептидом A12 или AI. Инфузия РК с пептидами в концентрации 140 мкМ на этапе ранней реперфузии улучшала метаболическое и функциональное восстановление сердца в меньшей степени.

Заключение: результаты свидетельствуют о перспективности введения протеолитически стабильных аналогов AI и AII природного A12 в КПР2 для улучшения защиты миокарда во время кардиохирургических операций.

Ключевые слова: апелин-12, кардиopleгия, ишемия и реперфузия сердца, защита миокарда.

SUMMARY

Aim: this study was designed to evaluate the efficacy of structural analogues the C-terminal fragment of natural peptide apelin as additives to cardioplegic and reperfusion solutions for myocardial protection in a model of global heart ischemia and reperfusion.

Materials and methods: peptide apelin-12 (A12) and its structural analogues AI and AII were synthesized by the automatic solid phase method. Isolated perfused working rat hearts were subjected to normothermic global ischemia and reperfusion. Peptides A12, AI and AII were added to St. Thomas' Hospital cardioplegic solution No.2 (STH2) or to Krebs solution (KS) at the stage of early reperfusion. Myocardial protection was assessed by recovery of metabolism and cardiac function, reduction of cardiomyocyte membrane and myofibril damage and decrease in reactive oxygen species (ROS) production during reperfusion.

Results: addition of the peptides to STH2 (140 μM) significantly improved myocardial energy state and cardiac function recovery during reperfusion. These effects were accompanied by less cardiomyocyte membrane and myofibril damage, and reduction of ROS generation. The overall protective effect of cardioplegia with analogue AII was slightly higher than with peptide A12 or AI. Infusion KS with the peptides at concentration of 140 μM at the stage of early reperfusion enhanced metabolic and functional recovery of the heart to a lesser extent.

Conclusions: the results indicate that addition of proteolytically stable analogues AI and AII of natural peptide A12 in STH2 improves myocardial protection during cardiac surgery.

Key words: apelin-12, cardioplegia, myocardial ischemia and reperfusion, cardioprotection.

Сведения об авторах

Шульженко Валентин Сергеевич	старший научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Студнева Ирина Михайловна	к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-37
Веселова Оксана Михайловна	к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-37
Павлович Евгений Ростиславович	д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-58
Просвирнин Антон Викторович	клинический ординатор НИИ КК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Тимошин Александр Анатольевич	д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-72-54
Палькеева Марина Евгеньевна	к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-16
Молокоедов Александр Сергеевич	к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-63-93
Азьмуко Андрей Андреевич	к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-16
Овчинников Михаил Владимирович	к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (499) 149-03-11
Сидорова Мария Владимировна	к.х.н., руководитель лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (499) 149-03-11
Писаренко Олег Иванович	д.б.н., руководитель лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-64
Ответственный за связь с редакцией: Пелогейкина Юлия Александровна	мл. науч. сотр. лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552 г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а, тел: (495)414-67-37, 8(916)918 62 49, E-mail: NewEra@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из фундаментальных проблем сердечно-сосудистой хирургии является обеспечение эффективной интраоперационной защиты миокарда и увеличение времени безопасной работы на остановленном сердце. Наиболее распространенным методом защиты миокарда является кристаллоидная фармако-холодовая кардиоплегия [1]. В России и за рубежом часто используют раствор госпиталя Св.Томаса, выпускающийся фирмой Abbott Laboratories (США) под названием Plegisol, и его различные модификации. Применяются также кардиоплегические растворы (КПР) Консол, Кустодиол и Цельсиор. К общему недостатку перечисленных кардиоплегических растворов можно отнести неполное предотвращение метаболических и структурных изменений, развивающихся в миокарде при продолжительной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока во время оперативных вмешательств [2, 3]. Как известно, основными повреждающими факторами при ишемии являются нарушения в энер-

гетическом обеспечении миокардиальных клеток и генерация активных форм кислорода (АФК), сопряженные с изменением внутриклеточного ионного гомеостаза. Их воздействие на ишемизированный миокард способно приводить к развитию интраоперационных инфарктов и снижению восстановления насосной функции сердца при возобновлении кровообращения, которые осложняются возникновением реперфузионных аритмий и развитием послеоперационной сердечной недостаточности [4, 5]. В связи с этим повышение эффективности защиты сердца с помощью фармако-холодовой кардиоплегии является актуальной задачей современной молекулярной и клеточной кардиологии. Традиционно она решается введением в состав кардиоплегических растворов различных фармакологических агентов – антиоксидантов или соединений, улучшающих энергетический обмен и стабилизирующих сарколемму кардиомиоцитов, а также оптимизацией ионного состава и осмолярности кардиоплегических и реперфузионных растворов [6].

В последние годы внимание исследователей привлекают эндогенный адипокин апелин – 77-членный полипептид и его APJ рецептор, участвующие в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократимости миокарда [7,8]. Показано, что экзогенные С-концевые фрагменты апелина (апелин-36, -13 и -12) способны ограничивать размер инфаркта миокарда и улучшать восстановление функции сердца у экспериментальных животных после периода тотальной или региональной ишемии, а также уменьшать повреждения кардиомиоцитов при моделировании оксигенационного стресса и в условиях энергетического дефицита [8–10].

Пептид апелин-12 (H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH, A12), полностью идентичный С-концевому фрагменту апелина у животных различных видов и человека, является минимальной активной частью молекулы исходного апелина-77. Он обладает высоким сродством к APJ рецептору и оказывает мощное защитное действие при экспериментальной ишемии и реперфузии сердца [11, 12]. Существенно, что у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) уровень апелина в крови значительно ниже, чем у здоровых лиц и сохраняется сниженным в течение нескольких месяцев [13]. Этот факт предполагает возможность использования экзогенного A12 при остром коронарном синдроме. Однако, короткий (до нескольких минут) период полувыведения природных пептидов апелина из кровотока, обусловленный наличием активных амино- и карбоксипептидаз, затрудняет их применение в клинике [14]. В настоящее время в различных лабораториях предпринимаются попытки стабилизации апелина и создания фармакологических лигандов APJ рецептора [15, 16]. Для пролонгирования устойчивости природного апелина-12 (A12) в биологических средах и повышения его стабильности при хранении в лаборатории синтеза пептидов ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ были синтезированы структурные аналоги этого пептида AI и AII, сочетающие высокую кардиопротекторную активность с повышенной протеолитической стабильностью и устойчивостью при хранении [17]. В молекулах этих пептидов аминокислотный остаток легко окисляющегося метионина заменен нанорлейцин – природную аминокислоту небелкового происхождения, устойчивую к окислению кислородом. N-Концевая часть пептидов содержит либо остаток Na-алкил аминокислоты – Na-метиларгинина (AI), либо NG-нитрогруппу (AII), что повышает устойчивость к действию аминопептидаз. С-Концевая часть пептида AII дополнительно защищена от действия карбоксипептидаз амидной функцией (табл. 1). Действие A12 и его структурных аналогов AI и AII в качестве добавок к солевым кардиоплегическим растворам до настоящего времени не изучено. Мы полагаем, что включение этих пептидов в КПР и их использование при реперфузии может уменьшить ишемические и реперфузионные повреждения сердца и, тем самым, будет способствовать более быстрому восстановлению сердца после кардиохирургических вмешательств.

В связи с этим целью настоящей работы было изучить влияние введения пептидов A12, AI или AII в КПР госпиталя Св. Томаса №2 (КПР2) на восстановление функции и метаболизма сердца, а также стабильность мембран кардиомиоцитов при реперфузии изолированного сердца крысы, подвергнутого кардиоплегической остановке и глобальной ишемии. Другой задачей работы было оценить целесообразность использования пептида A12 и его структурных аналогов AI или AII на стадии ранней реперфузии для защиты сердца после кардиоплегической остановки и глобальной ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение A12 и его аналогов. Пептиды A12, AI и AII (табл. 1) были получены путем автоматического твердофазного синтеза на пептидном синтезаторе Tribute-UV фирмы Protein Technologies Inc. (США) с использованием Fmoc-методологии. Конечные продукты очищены ВЭЖХ до 98%-ной чистоты и охарактеризованы с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии и MALDI-масс-спектрометрии [17]. Сравнительная оценка устойчивости пептидов A12, AI и AII при их инкубации в плазме крови человека была проведена с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии. Устойчивость модифицированных пептидов AI и AII к протеолитической деградации и время их полужизни существенно выше, чем у природного пептида A12.

Перфузия изолированного сердца крысы. Опыты выполнены на сердце крыс-самцов линии Wistar (290–340 г). У наркотизированных уретаном (внутрибрюшинно 1,25 мг на г массы тела) животных извлекали сердце и перфузировали ретроградно в течение 15–20 мин раствором Кребса (РК) с 11 mM глюкозой, насыщенным карбогеном (95% O₂ + 5% CO₂), pH 7,4±0,1 при 37°C, при постоянном перфузионном давлении 60 мм рт.ст. После этого сердца перфузировали антеградно по Нийли при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт. ст. и среднем перфузионном давлении в аорте 60 мм рт. ст. 20 мин (исходное состояние).

Давление в аорте и левом желудочке регистрировали при помощи тензометрических датчиков Р 50, монитора SP 1405 и регистратора SP 2010 (Gould Statham, США). Показателем интенсивности сократительной функции (ИСФ) левого желудочка служило произведение частоты сокращений сердца (ЧСС) на развиваемое левым желудочком давление (разность между систолическим и минимальным диастолическим давлением, РД). Насосную функцию левого желудочка оценивали по величине минутного объема (МО, сумме коронарного потока и аортального объема) и ударного объема (отношению минутного объема к ЧСС). Коронарное сопротивление рассчитывали из отношения аортального давления к коронарному потоку.

Протокол эксперимента. После 20 мин перфузии сердца в работающем режиме по Нийли регистрировали показатели функции сердца и коронарных сосудов (исходное состояние).

Таблица 1. Структура апелина-12 и его аналогов AI и AII

Пептид	Структура	Мол. масса
A12	H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH	1422,7
AI	H-(N ^ε Me)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH	1418,7
AII	N ^ε -Arg(N ^ε NO ₂)-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH ₂	1448,7

Примечание. Замены аминокислот выделены жирным шрифтом.

Далее произвольным образом сердце включали в одну из семи групп (рис. 1А):

1. Контроль (К). После предварительной 20-мин перфузии по Нийли проводили 5-минутную инфузию КППР2 в течение 5 мин при 25°C с постоянной скоростью 4 мл/мин по Лангендорфу. Далее сердца подвергали глобальной нормотермической (37°C) ишемии в течение 40 мин. Затем следовала 5-мин ретроградная инфузия РК (37°C) со скоростью 4 мл/мин и реперфузия по Нийли в течение 25 мин. Состав КППР2 был следующим (мм): NaCl – 120,0; KCl – 16,0; MgCl₂ – 16,0; CaCl₂ – 1,2; NaHCO₃ – 10,0; осмолярность 285 мОсм/л; pH 7,8 при 25°C.

2. Кардиоплегия с А12 (КПА12). После предварительной 20-мин перфузии по Нийли проводили 5-минутную инфузию КППР2 с 140 мкМ А12 в течение 5 мин при 25°C с постоянной скоростью 4 мл/мин по Лангендорфу. Остальные стадии опыта были такие же как в контроле. А12 растворяли в КППР2 до необходимой концентрации перед инфузией, pH раствора при необходимости корректировали 2н HCl.

3. Кардиоплегия с АI (КПАI). После предварительной 20-мин перфузии по Нийли проводили инфузию КППР2 с 140 мкМ АI по Лангендорфу. Остальные стадии опыта выполняли как в группе КПА12.

4. Кардиоплегия с АII (КПАII). Проводили инфузию КППР2 с 140 мкМ АII по Лангендорфу. Остальные стадии опыта выполняли как в группе КПА12. В предварительных опытах с различными концентрациями пептидов А12, АI или АII в КППР2 было показано, что 140 мкМ концентрация пептида обеспечивает наиболее полное восстановление коронарного потока и показателей сократительной и насосной функции при реперфузии по сравнению с контролем. В качестве примера на рис. 1Б показано влияние содержания пептидов А12, АI или АII в КППР2 на восстановление МО в конце реперфузии.

5. Реперфузия с А12 (РПА12). После предварительной 20-мин перфузии по Нийли проводили 5-минутную инфузию КППР2 по Лангендорфу в течение 5 мин при 25°C с постоянной скоростью 4 мл/мин. После 40-мин глобальной нормотермической ишемии следовала 5-мин ретроградная инфузия РК с 140 мкМ А12 по Лангендорфу со скоростью 4 мл/мин, затем реперфузия по Нийли РК без пептида в течение 25 мин.

6. Реперфузия с АI (РПАI). После 40-мин глобальной нормотермической ишемии проводили 5-мин инфузию РК с 140 мкМ АI по Лангендорфу со скоростью 4 мл/мин. Остальные стадии опыта были такими же как в группе РПА12.

7. Реперфузия с АII (РПАII). После 40-мин глобальной нормотермической ишемии проводили 5-мин инфузию РК с 140 мкМ АII по Лангендорфу со скоростью 4 мл/мин. Остальные стадии опыта были такими же как в группе РПА12. Ранее было показано, что концентрация пептидов А12, АI или АII 140 мкМ в РК является оптимальной для восстановления функции сердца при реперфузии [18].

Подготовка материала для морфологического исследования. Морфологию миокарда оценивали с помощью полутонких срезов толщиной 1 мкм. После реперфузии сердца крыс помещали в 4% параформальдегид на 0,1 М фосфатном буфере при 4°C. Из верхней части желудочков вырезался слайс толщиной 2 мм, перпендикулярный длиннику органа, содержащий свободную стенку ЛЖ. Материал дополнительно фиксировали 2 часа в 1% четырехоксида осмия. Последующую проводку материала, его обезвоживание в этиловом спирте возрастающей концентрации (от 70 до 100°) и окиси пропилена, заключение в эпоксидную смолу аралдит осуществля-

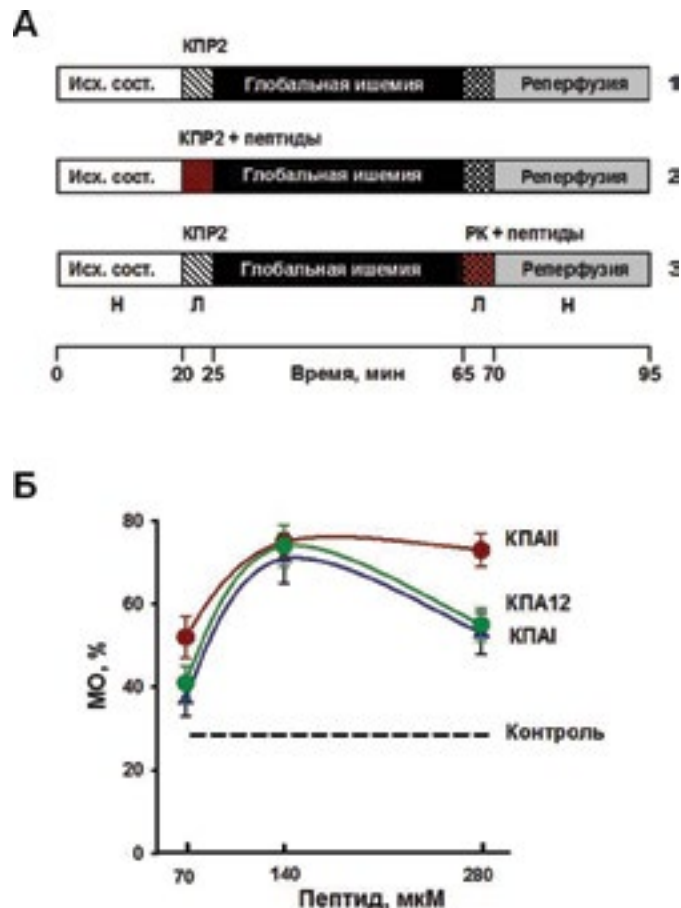


Рис. 1. А – Схема проведения опытов. 1 – контроль; 2 – кардиоплегия с пептидами (группы КПА12, КПАI и КПАII); 3 – реперфузия с пептидами (группы РПА12, РПАI и РПАII). КППР2 – кардиоплегический раствор госпиталя Св. Томаса №2. РК – раствор Кребса. **Б** – Влияние концентрации пептидов в КППР2 на восстановление минутного объема (МО) в % к исходному значению в конце реперфузии. Данные представлены как $M \pm t$ для серии из 8 опытов.

ли как в работе [19]. Из слайса нарезали кусочки свободной стенки ЛЖ. Плоские поверхности кусочков слайса укладывали в основания блоков перпендикулярно их длиннику для полимеризации в термостате в течение 3 суток при 45°C. Полутонкие срезы получали на ультратоме Ultratome III (LKB, Швеция) с использованием стеклянных ножей Латта и окрашивали их толуидиновым синим.

Оценка метаболического состояния сердца. По окончании исходного состояния или реперфузии сердца замораживали щипцами Волленбергера, охлажденными в жидком азоте. Замороженную ткань гомогенизировали в холодной 6% HClO₄ (10 мл/г ткани) с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax T-25 (IKA-Labortechnik, Германия). Белки осаждали центрифугированием при 3000 g и 4°C в течение 10 мин. Супернатанты нейтрализовали 5 М K₂CO₃ до pH 7,4. Осадок KClO₄ отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при -20°C до определения метаболитов. Сухие веса образцов определяли взвешиванием части ткани после экстракции HClO₄ и высушивания при 110°C в течение ночи [11]. АТФ и фосфокреатин (ФКр), креатин (Кр) и лактат в тканевых экстрактах определяли энзиматически [20], используя спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Япония). Содержание метаболитов выражали в мкмоль/г сух. веса.

Регистрация активных форм кислорода (АФК) в перфузате. Оттекающий от перфузируемого сердца крысы эффлюент собирали в течение 5-й мин инфузии кардиоплегического раствора (КПР2, КПА1 или КПАII) и на 1-й, 3-й и 5-й мин реперфузии после глобальной ишемии в охлажденные льдом пробирки. После добавления к аликвотамэффлюентов спиновой ловушки 5,5-диметил-1-пирролин-N-оксид (ДМПО) до конечной концентрации 100 мМ, их замораживали и хранили в жидком азоте до регистрации спектров электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Спектры ЭПР регистрировали на спектрометре X-диапазона типа E-109E фирмы "Varian" (США) на уровне СВЧ-мощности 10 мВт; частота СВЧ-поля спектрометра составляла 9,15 ГГц. Сканирование магнитного поля осуществлялось в области $g=2,0028$ [18]. Для количественного определения содержания ДМПО-ОН в образцах проводилось двойное интегрирование ЭПР спектров перфузата. Полученные значения сравнивались с аналогичными величинами сигналов водных растворов спиновых зондов ТЕМПО и ТЕМПОЛ.

Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в перфузате. Оттекающий от сердца перфузат собирали в течение 5 мин до ишемии (во время инфузии КПР) и в течение 5 мин после ишемии (в начале реперфузии) в охлажденные льдом пробирки. Активность ЛДГ в эффлюентах определяли по методу [21] на спектрофотометре ShimadzuUV-1800, используя в качестве субстрата пируват.

Статистическая обработка. Приведенные значения выражены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Различия между группами подтверждали, применяя дисперсионный анализ (ANOVA), методом множественных сравнений с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. При сравнении нескольких групп с контролем использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$. Использован пакет программ SigmaPlot 11.2 (SysStat, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Восстановление коронарного потока и функции сердца при реперфузии.

Добавление пептида А12 или его структурных аналогов А1 или АII в оптимальной концентрации (140 мкМ) в КПР2 не влияло на длительность кардиоплегической остановки сердца.

Время, необходимое для прекращения сокращений сердца, в группе КПА12, КПА1 и КПАII в среднем составляло 4 сек и достоверно не отличалось от контроля.

Кардиоплегия с пептидами А12, также как и аналогами А1 и АII, улучшала коронарный поток и, соответственно, снижала коронарное сопротивление к окончанию реперфузии по сравнению с контролем (табл. 2). Наиболее эффективное восстановление этих показателей происходило при включении в КПР2 аналога АII. Добавление пептидов А12, А1 или АII в КПР2 улучшало восстановление ЧСС и РД при реперфузии, приводя к увеличению показателя ИСФ группе КПА12, КПА1 и КПАII в среднем в 1,8 раза по сравнению с контролем в конце реперфузии. Добавление пептидов в КПР2 улучшало восстановление насосной функции сердца. Так к окончанию реперфузии восстановление МО в группах КПА12 и КПА1 увеличивалось в среднем в 2,5 раза, а в группе КПАII в 3 раза по сравнению с кардиоплегией без пептидов. Улучшение восстановления сократительной и насосной функции сердца под влиянием кардиоплегии с пептидами было связано с заметным уменьшением диастолического давления в левом желудочке (ЛЖРД) при возобновлении реперфузии (рис. 2А). Как следует из данных представленных в табл. 2, лучшее восстановление коронарного потока и функции сердца наблюдали после кардиоплегии с аналогом АII.

5-мин инфузия пептидов А12, А1 или АII на стадии ранней реперфузии также достоверно улучшала восстановление большинства показателей функции сердца к окончанию реперфузии по сравнению с контролем (табл. 2, рис. 2Б). Однако в этом случае защитное действие пептидов было существенно слабее, чем при их добавлении в КПР2.

Влияние кардиоплегии с аполинами на морфологию миокарда.

На срезах ЛЖ выявляли все три слоя в миокарде: два продольных и между ними циркулярный. В контроле в ряде волокон наблюдали деструктивные изменения в виде распада миофибрилл и скопления вакуолей в миоцитах. Цитоплазма таких клеток выглядела светлой и в них были видны контрактурные повреждения миофибрилл и скопления митохондрий (рис. 3А). На продольных срезах волокон помимо этих изменений выявлялись расхождения миоцитов по вставочным дискам. В группе КПА1 подобные деструктивные изменения встречались значительно реже. На срезах волокон выявлялись темные и светлые кардиомиоциты с сохранными миофибриллами (рис. 3Б). Интерстиций миокарда выглядел малоотечным, а в кровеносных капиллярах отсутствовали форменные элементы крови.

Таблица 2. Влияние кардиоплегии и реперфузии с пептидами А12, А1 или АII на восстановление показателей функции сердца крысы к концу реперфузии

	Коронарный поток, мл/мин	Коронарное сопротивление, мм рт.ст./мл	ИСФ, мм рт.ст./мин	МО, мл
Исходное состояние	18 \pm 2	3,48 \pm 0,05	32493 \pm 669	46 \pm 1
Контроль	13 \pm 1 ^а	4,62 \pm 0,13 ^а	13543 \pm 862 ^а	12 \pm 1 ^а
КПА12	16 \pm 2	3,85 \pm 0,10 ^б	22721 \pm 1062 ^{аб}	29 \pm 2 ^{аб}
КПА1	16 \pm 2	3,84 \pm 0,07 ^б	22427 \pm 1094 ^{аб}	31 \pm 2 ^{аб}
КПАII	17 \pm 1 ^б	3,60 \pm 0,056 ^д	26470 \pm 1208 ^{абд}	35 \pm 2 ^{абд}
РПА12	15 \pm 2	4,04 \pm 0,07 ^{аб}	18618 \pm 844 ^{абд}	22 \pm 2 ^{абд}
РПА1	15 \pm 1	3,99 \pm 0,10 ^{аб}	19511 \pm 1418 ^{аб}	23 \pm 2 ^{абв}
РПАII	15 \pm 1	4,07 \pm 0,10 ^{абг}	18680 \pm 1408 ^{абг}	23 \pm 2 ^{абг}

Примечание. Представлены средние \pm ошибка среднего для 10–12 опытов. ИСФ (интенсивность сократительной функции) = РДхЧСС. МО – минутный объем. $P < 0,05$ от: ^аисходного состояния, ^бконтроля, ^вКПА1; ^гКПАII; ^дКПА12.

МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



на правах рекламы

МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴**
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ** при применении в течение первого часа⁵



1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation. 2003; 108: 135-142 (Валентин Л., Гольдштейн П., Армстронг П.В. и соавт. Кровообращение. 2003; 108: 135-142). 2. Danchin N, et al. Circulation. 2004; 110: 1909-1915 (Данчин Н. и соавт. Кровообращение. 2004; 110: 1909-1915). 3. Acute Coronary Syndrome Study: 2010 Decision Resources Inc (Исследование по острому коронарному синдрому; Ресурсы решения инк. 2010). 4. Morrison LJ, et al. JAMA. 2000; 283 (20): 2686-2692 (Моррисон Л.Дж. и соавт. Журнал американской медицинской ассоциации. 2000; 283: 2686-2692). 5. Verheugt F.W.A., et al. Eur Heart J. 2006; 27: 901-904 (Верхегт Ф.В.А. и соавт. Европейский журнал сердца. 2006; 27: 901-904). Все материалы опубликованы на английском языке.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МЕТАЛИЗЕ®

Reg. номер: П N016055/01. МНН: тенектеплаза. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг и 50 мг. В 1 мл разведенного раствора содержится 1000 ЕД (5 мг) тенектеплазы. Показания. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противопоказания. Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременный прием пероральных антикоагулянтов (международное нормализованное отношение >1,3); заболевания центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе (новообразование, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель; тяжелое нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аневризма артерии или наличие артериального/венозного порока развития сосудов; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев. Беременность и лактация. Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин отсутствует. Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком. Способ применения и дозы. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Препарат МЕТАЛИЗЕ несовместим с раствором декстрозы. Побочные эффекты. Наружное кровотечение (как правило, из мест пункции кровеносных сосудов); внутренние кровотечения; в любой части или полости тела; анафилактические реакции, реперфузионные аритмии, снижение артериального давления, повышение температуры тела, жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов, необходимость в переливании крови. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействия с другими препаратами. Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий МЕТАЛИЗЕ с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ОИМ. Условия хранения. При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,
тел.: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

RU/ACT_C-141000

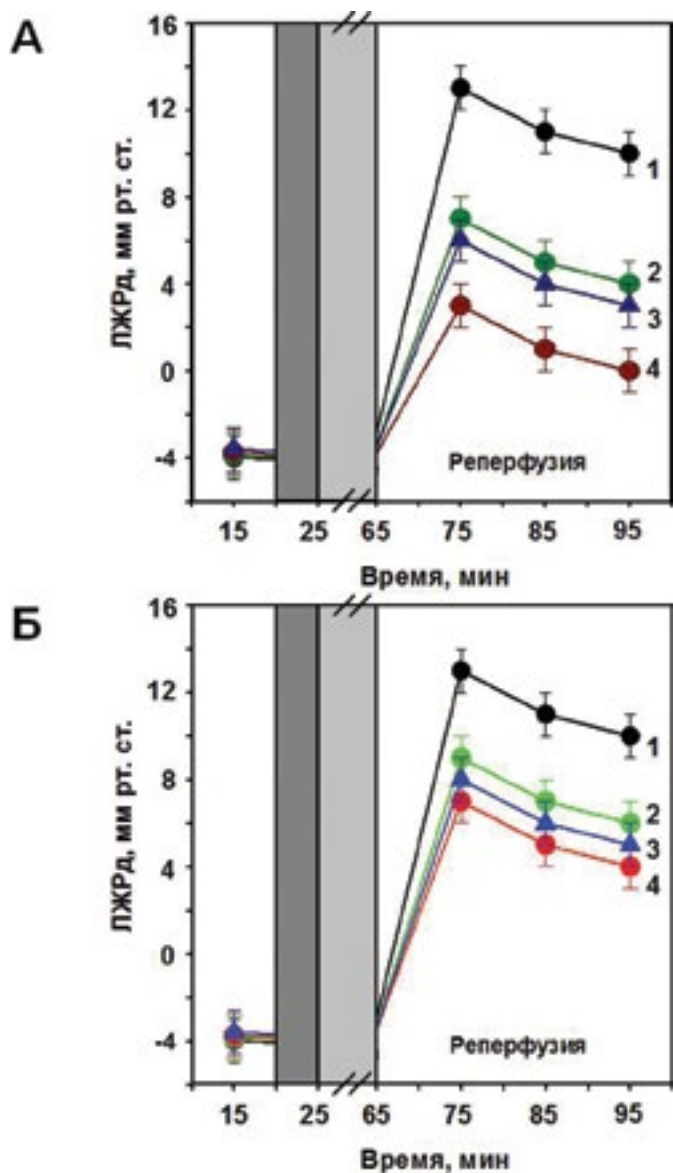


Рис. 2.А – Влияние добавления пептидов в КРР2 на снижение диастолического давления в левом желудочке сердца крысы (ЛЖРд) при реперфузии. 1 – контроль; 2–КПА12; 3 –КПА1; 4 –КПАII. **Б** – Влияние инфузии пептидов после ишемии на динамику диастолического давления в левом желудочке сердца крысы (ЛЖРд) при реперфузии.1– контроль; 2–РПА12; 3 –РПА1; 4 –РПАII.

Таким образом, применение кардиopleгии с аналогом АI существенно улучшало морфологическую сохранность ЛЖ при реперфузии. Кроме того, использование полутонких срезов миокарда, заключенного в эпоксидные смолы, позволило получить наглядные иллюстрации структуры миокарда в контроле и группе КПАI. Качество полутонких срезов (разрешение структур, отсутствие проекционного эффекта Холмса) было существенно лучше, чем при анализе обычных гистологических срезов [22; 23]. Такая заливка позволяет проводить ультраструктурный анализ экспериментального материала, уточняя характер изменений миокарда на субклеточном уровне при ишемии и реперфузии.

Образование АФК на стадии ранней реперфузии

Влияние кардиopleгии с пептидами А12, АI или АII на образование АФК было изучено в течение 5-мин реперфузии сердца по Лангендорфу после периода глобальной ишемии.

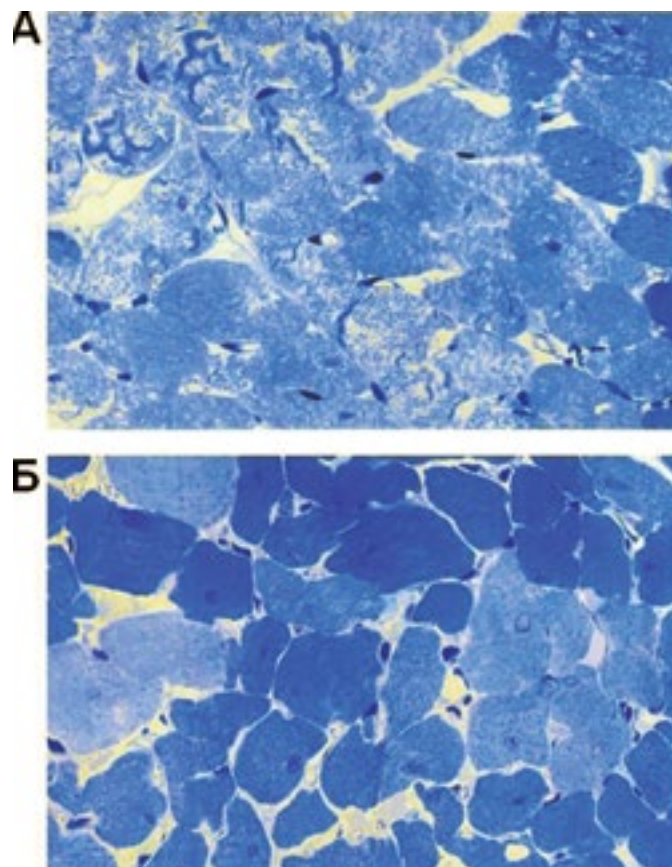


Рис. 3. Срезы свободной стенки миокарда ЛЖ реперфузированного сердца крысы в контроле (А) и в группе КПАI (Б). Объектив $\times 40$. Окуляр $\times 10$

А – В кардиомиоцитах видны контрактурные изменения миофибрилл (верхнелевая часть фото). В участках разрушения миофибрилл видны скопления митохондрий и вакуолей.

Б – Видны светлые и темные кардиомиоциты с малоизмененным миофибрилярным аппаратом.

Об интенсивности образования АФК в сердце судили, исходя из амплитуды сигнала аддукта ДМПО-ОН в перфузате. В спектрах ЭПР эффуентов, полученных во время реперфузии, регистрировали появление четырех узких эквидистантных компонентов с соотношением интенсивностей, равным 1:2:2:1, соответствующим спинового аддукту ДМПО-ОН – соединению, образуемому при взаимодействии молекул ДМПО и короткоживущих токсичных гидроксильных радикалов (рис. 4А). Источниками последних в миокардиальном эффуенте могли быть продукты реакций Габера-Вейса и Фентона, а также спонтанный распад нестабильного аддукта ДМПО-ООН, образующегося в результате взаимодействия ДМПО и супероксидных радикалов [24].

В исходном состоянии во всех группах наблюдалась близкая концентрация аддукта ДМПО-ОН в миокардиальном оттоке (в среднем 0,6 мкМ, рис. 4Б). В контроле (группа КРР2) во время реперфузии концентрация аддукта ДМПО-ОН существенно возрастала – на 3-й и 5-й мин реперфузии она была в среднем 1,5 раза выше, чем до ишемии. Включение в состав КРР2 пептида А12 или его аналогов АI и АII достоверно уменьшало образование аддукта ДМПО-ОН по сравнению с контролем. В этом случае концентрация ДМПО-ОН на стадии ранней реперфузии не отличалась от значений до ишемии в этих группах. Эти данные свидетельствуют о том, что кардиopleгия с пептидами аплина снижает выведение из сердца систем, генерирующих образование АФК, способных вызывать необратимые повреждения кардиомиоцитов.

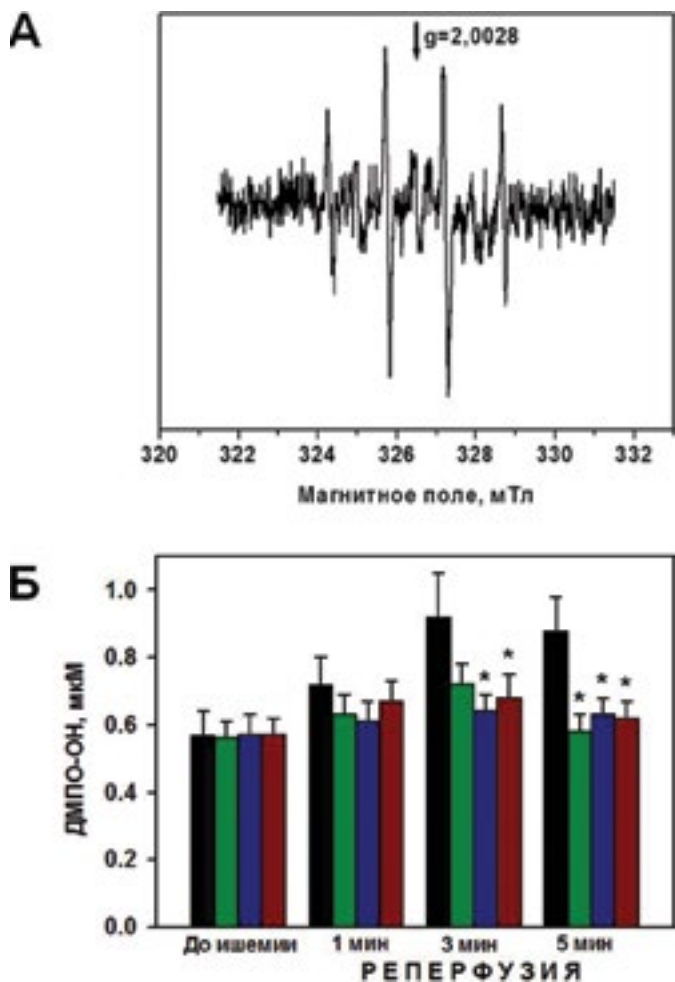


Рис. 4. А – Спектр ЭПР перфузата изолированного сердца крысы после добавления ДМПО. **Б** – Влияние кардиоплегии с пептидом А12 (КПА12) или его структурными аналогами АI и АII (КПАI и КПАII, соответственно) на концентрацию аддукта ДМПО-ОН в эффлюенте. Данные представлены как $M \pm m$ для 6 опытов. * $P < 0,05$ от контроля.

Влияние кардиоплегии с пептидами на повреждение мембран кардиомиоцитов

Добавление пептидов А12, АI или АII в КПР2 до концентрации 140 мкМ не влияло на выведение ЛДГ из сердца в перфузат в течение 5 мин инфузии кардиоплегического раствора перед 40-мин глобальной ишемией по сравнению с контролем (рис. 5А). Это означало, что пептиды не оказывали повреждающего действия на сарколемму неишемизированных кардиомиоцитов. В течение 5 мин реперфузии после ишемии выведение ЛДГ в контроле увеличивалось почти в 2 раза по сравнению со значением до ишемии, что указывало на реперфузионное повреждение клеточных мембран. Введение пептида А12 или его аналога АI в КПР2 незначительно уменьшало выведение ЛДГ из сердца по сравнению с контролем. Достоверное снижение выхода ЛДГ из сердца во время ранней реперфузии наблюдали при использовании кардиоплегии с аналогом АII.

Улучшение метаболического состояния сердца при реперфузии

Метаболические показатели сердца в конце реперфузии и в исходном состоянии представлены в табл. 3. В контроле к окончанию реперфузии обнаружено снижение содержания АТФ и ФКр в сердце и уменьшение энергетического заряда (ЭЗ) кардиомиоцитов на 40, 30 и 22%, соответственно, по

сравнению с этими показателями в исходном состоянии. Содержание лактата в миокарде было увеличено в 2,5 раза по сравнению с предишемическим значением. Эти сдвиги в метаболизме указывали на недостаточное восстановление аэробного обмена в реперфузированном сердце. Добавление пептида А12 в КПР2 достоверно улучшало восстановление АТФ и ЭЗ в сердце при реперфузии. Это сочеталось с практически полным восстановлением ФКр и снижением содержания лактата в миокарде до исходного значения. Сходные изменения метаболического состояния сердца при реперфузии вызывало включение аналога АII в КПР2. Кардиоплегия с пептидом АI также приводила к восстановлению ФКр и снижению уровня лактата в ткани сердца до исходного значения, однако ее влияние на сохранение фонда адениннуклеотидов было менее выраженным. В этом случае содержание АТФ и ЭЗ кардиомиоцитов были ниже, чем при использовании кардиоплегии с А12 или АII.

В отдельных сериях было изучено влияние реперфузии с пептидами после кардиоплегии с КПР2 и периода ишемии на метаболическое состояние миокарда. 5-мин реперфузия с пептидом А12 или АII достоверно увеличивала восстановление ФКр по сравнению с контролем и снижала миокардиальный лактат до исходного уровня. Постишемическое введение аналога АI незначительно увеличивало восстановление АТФ и ФКр по сравнению со значениями в контроле и снижало содержание лактата в сердце до исходного значения. Влияние реперфузии с пептидом А12 или АII на сохранение АТФ в сердце и ЭЗ было пренебрежимо малым.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективная защита сердца от ишемического и реперфузионного повреждения остается ключевым элементом успешного выполнения сердечнососудистых операций. В дополнение к кардиоплегической остановке стратегия защиты миокарда может включать добавление в КПР различных фармакологических агентов, включая соединения, имитирующие пре- и посткондиционирование [25]. Способность С-концевых фрагментов апелина и их синтетических аналогов запускать эндогенные механизмы кардиозащиты при введении до или после моделирования ишемии миокарда отмечена в целом ряде исследований [8, 9, 11, 12, 15, 26, 27]. Несмотря на рациональность такого подхода для снижения ишемического и реперфузионного повреждения сердца, в современной литературе отсутствуют данные, указывающие на целесообразность использования пептидов апелина в кардиоплегических и реперфузионных растворах. В настоящей работе впервые показано, что включение природного пептида А12 или его структурных аналогов АI и АII в КПР2 значительно улучшает восстановление функции сердца крысы после глобальной ишемии. Это сопровождается лучшим сохранением аэробного обмена, уменьшением продукции АФК и снижением повреждения клеточных мембран и внутренних структур кардиомиоцитов в реперфузированном сердце. В целом полезные эффекты изученных пептидов при их включении в КПР2 на функциональном, метаболическом и антиоксидантном уровне оказались близкими друг к другу при незначительно большей эффективности аналога АII. Использование пептида А12 или его аналогов АI и АII на этапе ранней реперфузии в меньшей степени способствовало функциональному восстановлению сердца после ишемии, несмотря на улучшение его метабо-

Таблица 3. Влияние кардиopleгии и реперфузии с пептидами на метаболическое состояние реперфузированного сердца крысы

	АТФ	ЭЗ	ФКр	Лактат
Исходное состояние	23,93±1,83	0,97±0,01	24,75±1,63	1,53±0,93
Контроль	14,70±0,67a	0,76±0,01a	17,78±0,42a	3,93±0,53a
КПА12	17,75±1,34aб	0,83±0,02aб	22,88±1,91б	0,95±0,31б
КПАІ	15,88±0,44a	0,78±0,02a	20,31±1,17б	1,64±0,28б
КПАІІ	17,59±1,41aб	0,83±0,01aб	23,14±1,98б	1,77±0,83б
РФПА12	15,76±1,35a	0,79±0,01a	22,28±0,73б	1,73±0,45б
РФПАІ	17,40±2,11a	0,78±0,02a	20,89±2,16	1,80±0,45б
РФПАІІ	14,86±0,62a	0,79±0,01a	22,57±1,47б	0,79±0,14б

Примечание. Представлены средние ± ошибка среднего для 6–8 опытов. $P < 0,05$ от: а) исходного состояния; б) контроля. ЭЗ (энергетический заряд) = $(АТФ + 0,5АДФ) / \Sigma АН$.

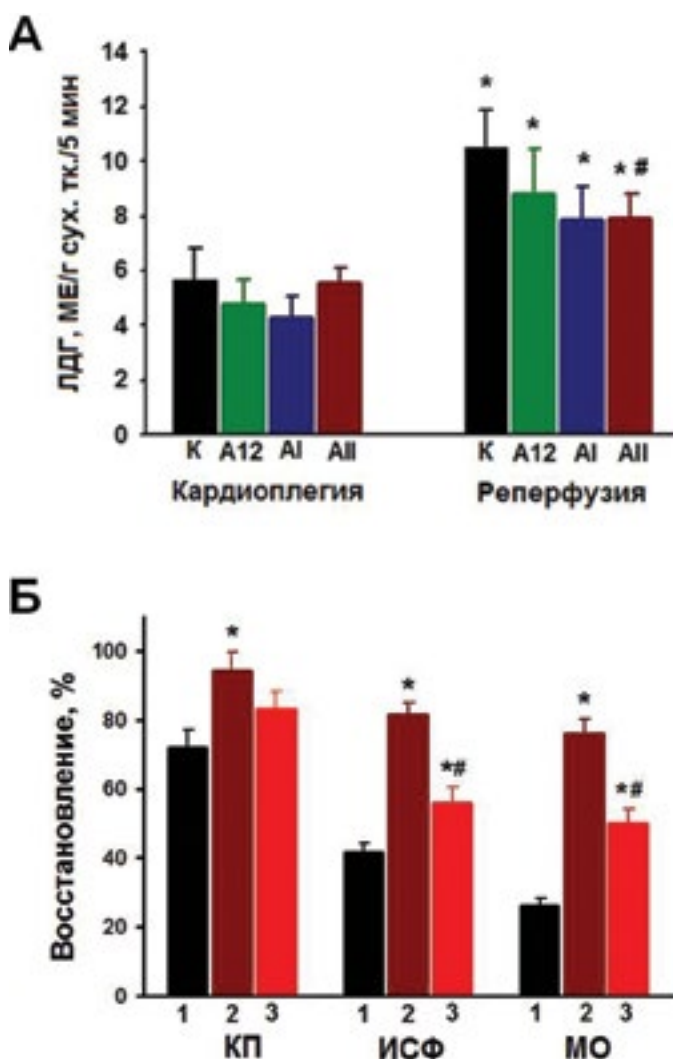


Рис. 5. А – Влияние добавления пептидов в КРР2 на выведение ЛДГ из сердца в перфузат во время кардиopleгии и на стадии ранней реперфузии. Данные представлены как $M \pm t$ для 8 опытов. $P < 0,05$ от: * значения при кардиopleгии, # контроля (К) во время реперфузии. **Б** – Восстановление коронарного потока (КП), показателя интенсивности сократительной функции (ИСФ) и минутного объема (МО) при добавлении пептида АII в КРР2 или в РК на реперфузии в конце опыта в % к исходному значению. 1– контроль; 2 – КПАII; 3 – РПАII. Представлены $M \pm t$ для 10–12 опытов. $P < 0,05$ от: * контроля, # КПАII.

лического состояния к окончанию реперфузии (табл. 3). В качестве примера на рис. 5Б сопоставлено восстановление коронарного потока, показателя ИСФ и МО при добавлении пептида АII в КРР2 или в РК на реперфузии. Тем не менее, результаты нашей работы демонстрируют, что защита миокарда с помощью кристаллоидной кардиopleгии может быть улучшена благодаря фармакологическому пре- или посткондиционированию под действием А12 или его структурных аналогов AI и AII. Это обосновывает использование этих пептидов для обеспечения интраоперационной защиты миокарда в клинике.

Успехи в создании новых препаратов для терапии ИБС и ХСН в определенной степени обусловлены научными и практическими достижениями в области синтеза пептидов, избирательно воздействующих на клеточные рецепторы. Исследования последних лет, проведенные в ряде лабораторий на моделях ишемического и реперфузионного повреждения сердца *invitro* и *invivo* [8-10, 18, 26], показывают, что связывание пептидов аполиина с трансмембранным рецептором APJ в кардиомиоцитах и клетках сосудистого эндотелия запускает разнообразные пути передачи сигнала. В частности, снижение гибели клеток при ишемии и реперфузии под действием С-концевых фрагментов аполиина связано с активацией каскадов, включающих PI3K-Aktкиназы и митоген-активируемые протеин киназы MEK1/2-ERK1/2, мишенями которых является митохондриальная пора (МХ) [8, 26, 27]. Блокирование открытия МХ поры – уменьшение неспецифической проводимости мембраны митохондрий – при активации этих путей пептидами аполиина предотвращает энергетический коллапс и необратимое повреждение кардиомиоцитов. Этот феномен подтверждается снижением образования проапоптотических белков BAX/BAD и выхода из внутренней мембраны митохондрий в цитозоль цитохрома с, который участвует в сборке апоптосом и последующей активации каспазного каскада, а также уменьшением активности маркеров некроза КК-МВ и ЛДГ в плазме и улучшением энергетического обмена в постишемическом миокарде под действием С-концевых фрагментов аполиина и их синтетических аналогов [10, 18, 28]. Фосфорилирование эндотелиальной NO синтазы (eNOS) в результате активации сигнального пути PI3K/Akt/eNOS является принципиальным звеном в защитном действии этих пептидов на ишемизированный миокард [12, 29, 30]. NO-зависимые механизмы обеспечивают релаксацию гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, открытие митохондриальных АТФ-

зависимых К⁺-каналов и уменьшение перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран [31-33]. Влияние природных фрагментов апелина и их структурных аналогов на интенсивность свободнорадикальных процессов в сердце при различной экспериментальной патологии обусловлено изменением антиоксидантного статуса миокарда [26, 34]. При ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда это проявляется в увеличении активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты сердца – Cu,Zn-супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы – и снижении продукции короткоживущих АФК и ПОЛ [9, 18, 23, 35]. Положительные инотропные эффекты этих соединений связывают сплоследовательной активацией Na⁺/H⁺ и Na⁺/Ca²⁺ обменников в сарколемме и Ca²⁺-индуцированном открытии рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума, вызывающих увеличение концентрации Ca²⁺ в цитоплазме кардиомиоцитов [7, 36]. Действуя как аутокринные и паракринные факторы, пептиды апелина защищают ишемизированный миокард, способствуя ангиогенезу и снижая проницаемость клеток микрососудистого эндотелия [28, 37]. Приведенный спектр биологической активности апелинов значительно шире защитных эффектов природного пептида А12 и его аналогов AI и AII, отмеченных в настоящей и более ранней нашей работе [38]. Однако, взятые вместе, эти экспериментальные факты неоспоримо свидетельствуют о возможности коррекции функции и метаболизма миокардиальных клеток и регуляции их ионного гомеостаза при остановке сердца КПР с изученными пептидами.

Следует отметить, что одним из преимуществ структурных аналогов апелина AI и AII по сравнению с природным пептидом А12 является их высокая устойчивость к действию протеолитических ферментов и, следовательно, возможность использования в составе не только кристаллоидных, но и кровяных КПР. Увеличенный период полужизни этих пептидов, благодаря химической модификации С- и N-концевых аминокислотных остатков, должен повышать эффективность их действия как потенциальных терапевтических агентов в остановленном сердце в условиях ишемии миокарда. Поскольку биодоступность эндогенного апелина у пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью значительно снижена [13, 39], можно предположить, что включение в состав КПР модифицированных аналогов этого пептида обеспечит более эффективную защиту миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования, особенно при длительных сроках глобальной ишемии. Полученные результаты указывают на целесообразность клинического испытания КПР со структурными аналогами пептида А12 в отделе сердечнососудистой хирургии РКНПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На модели изолированного перфузируемого работающего сердца крысы, подвергнутого глобальной ишемии и реперфузии, изучена возможность использования природного апелина-12 и его структурных аналогов AI и AII для защиты миокарда в составе КПР2. Введение в КПР2 оптимальной концентрации (140 мкМ) каждого из этих пептидов улучшало восстановление функции сердца и коронарного потока при реперфузии по сравнению с действием КПР2 без пептидов. Эти эффекты сопровождалось улучшением энергетического состояния реперфузированного сердца, меньшим повреждением мембран и миофибрилл кардиомиоцитов, снижением

образования АФК. Общая эффективность защиты при проведении кардиоплегии с аналогом AII была незначительно выше, чем с пептидами А12 и AI. Инфузия пептидов в концентрации 140 мкМ на этапе ранней реперфузии улучшала метаболическое и функциональное восстановление сердца в меньшей степени. Результаты свидетельствуют о перспективности использования природного апелина-12 и его аналогов AI и AII в качестве добавок к КПР для улучшения интраоперационной защиты миокарда.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 14-04-00012а и №15-04-00359а).

Список литературы

1. Nicolini F., Beghi C., Muscari C. et al. Myocardial protection in adult cardiac surgery: Current options and future challenges. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(6): 986–993.
2. Бунатян А.А., Трекова Н.А., Мещеряков А.В. Руководство по кардиоанестезиологии / Ред. Бунатян А.А., Трекова Н.А. М.: 2005. С. 688. / Bunatjan A.A., Trekova N.A., Meshherjakov A.V. *Rukovodstvo po kardioanesteziologii* / Red. Bunatjan A.A., Trekova N.A. M.: 2005. S. 688. (In Russian)
3. Gharagozloo F., Bulkley B.H., Hutchins G.M. et al. Potassium-induced cardioplegia during normothermic cardiac arrest. Morphologic study of the effect of varying concentrations of potassium on myocardial anoxic injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77(4): 602–607.
4. Drewnowska K., Clemo H.F., Baumgarten C.M. Prevention of myocardial intracellular edema induced by St. Thomas Hospital cardioplegic solution. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23(11): 1215–1221.
5. Masse L., Antonacci M. Low cardiac output syndrome: Identification and management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2005; 17(4): 375–383.
6. С.В. Кузнецов, В.В. Давыденко, О.Ю. Мочалов, др. Защита миокарда при операциях на открытом сердце. Санкт-Петербург.: СПбГМУ, 2009. С.13–18. / S.V. Kuznecov, V.V. Davydenko, O.Ju. Mochalov, dr. *Zashhita miokarda pri operacijah na otkrytom serdce*. Sankt- Peterburg.: SPbGMU, 2009. S.13–18. (In Russian)
7. Szokodi I., Tavi P., Foldes G. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91 (5): 434–440.
8. Simpkin J.C., Yellon D.M., Davidson S.M. et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007; 102: 518–528.
9. Zeng X.J., Zhang L.K., Wang H.X. et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009; 30: 1144–1152.
10. Zhang Z, Yu B, Tao G. Apelin protects against cardiomyocyte apoptosis induced by glucose deprivation. *Chin Med J* 2009; 122:2360–2365.
11. О.И. Писаренко, В.С. Шульженко, Ю.А. Пелогейкина, др. Влияние экзогенного пептида апелина-12 на восстановление функции и метаболизма изолированного сердца крысы после ишемии. *Кардиология*. 2010; 50 (10): 44–49. / O.I. Pisarenko, V.S. Shul'zhenko, Ju.A. Pelogejkina, dr. *Vlijanie jekzogennoho peptida apelina-12 na vosstanovlenie funkicii i*

- metabolizma izolirovannogo serdca krysy posle ishemii. *Kardiologija*. 2010; 50 (10): 44–49. (In Russian)
12. О.И. Писаренко, Л.И. Серебрякова, Ю.А. Пелогейкина, др. Участие NO-зависимых механизмов действия апелина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. *Кардиология*, 2012; 52(2): 52–58.
 13. Weir RA, Chong KS, Dalzell JRet al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:551–558.
 14. JappA.G., CrudenN.L., AmerD.A. et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am CollCardiol* 2008; 52(11): 908–913.
 15. Wang W, McKinnie SM, Patel VB et al. Loss of Apelin Exacerbates Myocardial Infarction Adverse Remodeling and Ischemia-reperfusion Injury: Therapeutic Potential of Synthetic Apelin Analogues. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4): e000249.
 16. JiaZ.Q., HouL., LegerA. et al. CardiovasculareffectsofaPEGylate apelin. *Peptides* 2012; 38(1): 181–188.
 17. Писаренко О.И., Шульженко В.С., Пелогейкина Ю.А., др. Додекапептиды, обладающие кардиопротекторными свойствами. Патент РФ №2457216 (27.07.2012). / Pisarenko O.I., Shul'zhenko V.S., Pelogeikina Ju.A., dr. Dodekapeptidy, obladajushhie kardioprotekturnymi svojstvami. Patent RF №2457216 (27.07.2012). (In Russian)
 18. Pisarenko O, Shulzhenko V, Studneva I et al. Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischaemia reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 2015; 172:2933–2945.
 19. Павлович Е.Р. Сравнительный количественный ультраструктурный анализ основных отделов проводящей системы и приузлового рабочего миокарда в сердце интактной крысы. *Морфологические ведомости*, 2006; 3-4: 42–44. / Pavlovich E.R. Sravnitel'nyj kolichestvennyj ul'trastrukturnyj analiz osnovnyh otdelov provodjashhej sistemy i priuzlovogo rabochego miokarda v serdce intaktoj krysy. *Morfologicheskie vedomosti*, 2006; 3-4: 42–44. (In Russian)
 20. Bergmeyer H.U. *Methods of enzymatic analysis*. N.Y.: Academic Press. Vol. 3, P. 1464–1467; V. 4, P. 1777–1781, 2127–2131.
 21. Bergmeyer HU, Bernt E. Lactate dehydrogenase. UV-assay with pyruvate and NADH. In: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer HU. 3d ed., N.Y.: Academic Press, 1974. P. 574–578.
 22. Bansal P., Gupta S.K., Ojha S.K. et al. Cardioprotective effect of lycopene in the experimental model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2006; 289: 1–9.
 23. Jia Y.X., Pan C.S., Zhang J. et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *RegulPept* 2006; 133(1-3): 147–154.
 24. Pisarenko O.I., Tskitishvili O.V., Studneva I.M. et al. Metabolic and antioxidants effects of R(±)-N6-(2-phenylisopropyl)-adenosine following regional ischemia and reperfusion in canine myocardium. *BiochimBiophysActa* 1997; 1361: 295–303.
 25. Ramzy D, Rao V, Weisel R. Clinical applicability of preconditioning and postconditioning: The cardiothoracic surgeons' view. *Cardiovasc Res* 2006; 70:174–180.
 26. Rastaldo R, Cappello S, Folino A et al. Effect of apelin-apelin receptor system in postischemic myocardial protection: A pharmacological postconditioning tool? *Antioxid Redox Signal* 2011; 14:909–922.
 27. Smith CC, Mocanu MM, Bowen J. Temporal changes in myocardial salvage kinases during reperfusion following ischemia: studies involving the cardioprotective adipocytokine apelin. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21:409–414.
 28. Azizi Y, Faghihi M, Imania A et al. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides* 2013; 46:76–82.
 29. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *RegulPept* 2001; 99:87–92.
 30. Jia YX, Lu ZF, Zhang J et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas. *Peptides* 2007; 28:2023–2029.
 31. Shultz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 2004; 61: 402–413.
 32. O'Donnell VB, Chumley PH, Hogg N et al. Nitric oxide inhibition of lipid peroxidation: kinetics of reaction with lipid peroxyl radicals and comparison with alpha tocopherol. *Biochemistry* 1997; 36:15216–15223.
 33. Balakirev M.Y., Khramtsov V.V., Zimmer G. Modulation of the mitochondrial permeability transition by nitric oxide. *European Journal of Biochemistry*, 1997; 246: 710–718.
 34. Foussal C., Lairez O., Calise D. et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Letters* 2010; 584:2363–2370.
 35. Pisarenko OI, Lankin VZ, Konovalova G et al. Apelin-12 and its structural analogue enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Biochem* 2014; 391:241–250.
 36. Wang C, Du JF, Wu F et al. Apelin decreases the SR Ca²⁺ content but enhances the amplitude of [Ca²⁺]_i transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2008; 294:H2540–2546.
 37. Zhang BH, Guo CX, Wang HX et al. Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction. *Heart Vessels* 2014; 29: 679–89. doi: 10.1007/s00380-013-0425-z.
 38. Pisarenko O.I., Shulzhenko V.S., Pelogeikina Y.A. et al. Enhancement of crystalloid cardioplegic protection by structural analogues of apelin-12. *Journal of Surgery Research* 2015; 194(1): 18–24.
 39. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:725–732.



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

XII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ»

Тезисы принимаются до 1 февраля 2016 г.

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

*23-25 марта 2016 года
г. Москва*



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Протопопов А.В., Кочкина К.В., Немик Д.Б., Малышкин Д.А., Кочкина Т.А., Евтягин С.Е.

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Краевая клиническая больница"
г. Красноярск

CLINICAL EFFICACY OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION

State Clinical Hospital, Krasnoyarsk

Protopopov A.V., Kochkina K.V., Nemik D.B., Malishkin D.A., Kochkina T.A., Evtyagin S.E.

РЕЗЮМЕ

Пациенты с резистентной артериальной гипертензией находятся в группе очень высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эндоваскулярная денервация почечных артерий является эффективным методом лечения данной патологии.

Цель: представить опыт нашего лечебного учреждения по выполнению эндоваскулярной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Материалы и методы: в период с февраля 2012 года по ноябрь 2014 года в нашем лечебном учреждении обследовано 95 пациентов с диагнозом резистентная артериальная гипертензия в соответствии с протоколом. Диагноз подтвержден 39 пациентам, которым выполнена денервация почечных артерий с применением системы Symplicity (Medtronic, США).

Результаты: технический успех был достигнут во всех 39 случаях. 28 из 39 пациентов (71.8%) продемонстрировали значительное снижение артериального давления, 11 пациентов (28.2%) не ответили на денервацию почечных артерий. Среднее систолическое артериальное давление в группе пациентов, ответивших на процедуру денервации через 12 месяцев составило 140.2±24.1 мм рт.ст., снижение от исходного на 34.7 мм рт. ст. (исходное 174.9±14.52 мм рт.ст.); среднее диастолическое давление в этой группе пациентов снизилось на 14.9 (с 98.2±14.5 до 83.3±9.4 мм рт.ст.).

Выводы: денервация почечных артерий с применением системы Symplicity (Medtronic, США) продемонстрировало достоверное снижение артериального давления в группе пациентов с резистентной артериальной гипертензией по результатам 12 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия.

SUMMARY

Patients with resistant arterial hypertension are in the group of very high risk of adverse cardio-vascular events. Endovascular renal denervation is a safe and effective treatment of resistant hypertension.

Aim: to perform a single centre experience of renal denervation procedure in patients with resistant arterial hypertension.

Methods and materials: From February 2012 to November 2014 95 patients with initial diagnosis of resistant arterial hypertension were examined in our centre due to the protocol. The diagnosis was confirmed and procedure was successfully performed to 39 patients with the use of Symplicity System (Medtronic, USA).

Results: the technical success was achieved in all cases. 28 from 39 patients (71.8%) demonstrated significant decrease of arterial pressure, 11 patients didn't respond to renal denervation. Patients from the responder's group demonstrated decrease on 34.7 mm Hg of systolic pressure, from 174.9±14.52 to 140.2±24.1 mm Hg; decrease on 14.9 mm Hg of diastolic pressure from 98.2±14.5 to 83.3±9.4 mm Hg.

Conclusions: Renal denervation with the use of Symplicity System (Medtronic, USA) demonstrated significant decrease of arterial pressure in the patients with resistant hypertension during 12 month of follow-up.

Key words: renal denervation, resistant hypertension.

Сведения об авторах

Протопопов
Алексей Владимирович

д.м.н., проф. кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, заведующий отделением РХМДЛ, КГБУЗ ККБ.
aprotopopov@yandex.ru

Немик
Дмитрий Борисович

врач, отделение Кардиология №3, КГБУЗ «Краевая клиническая больница». drnemik@yandex.ru
+79535850785

Мальшкин Дмитрий Александрович	врач, отделение РХМДЛ, КГБУЗ «Краевая клиническая больница». malyshkind@mail.ru +79631918494
Кочкина Татьяна Анатольевна	к.м.н., врач, отделение РХМДЛ, КГБУЗ «Краевая клиническая больница». +79233551628
Евтягин Сергей Евгеньевич	врач, отделение РХМДЛ, КГБУЗ «Краевая клиническая больница». evtyaginse@yandex.ru +79135546687

Ответственный за связь**с редакцией:****Кочкина****Ксения Владимировна**

к.м.н., врач, отделение РХМДЛ, КГБУЗ «Краевая клиническая больница». kksenya@yandex.ru +79233551629. 660022, г.Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 А

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются первой причиной смертности во всем мире [1]. К 2010 году доля смертей в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей смертности достигла 57,1% [2]. К 2030 году около 23,3 миллионов человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти [3]. 9,4 миллиона ежегодных случаев смерти, или 16,5% всех случаев смерти, может быть обусловлено повышенным кровяным давлением [4]. В связи со старением населения и повышением уровня ожирения во всем мире встречаемость артериальной гипертонии возрастает [5]. В 2000 году количество пациентов с гипертонией составило 972 миллиона человек по всему миру, рассчитано, что к 2025 это число увеличится до 1.56 миллиардов человек [6]. В категорию больных очень высокого сердечно-сосудистого риска попадают в первую очередь пациенты с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), которая регистрируется у 10% пациентов. Подавляющее большинство пациентов с резистентной артериальной гипертонией получают от 3 до 5 классов антигипертензивных препаратов, что подразумевает прием более 4 препаратов в день, и впоследствии приводит к развитию ряда побочных эффектов, негативно влияющих на качество жизни.

Симпатическая нервная система занимает центральное место в патогенезе формирования резистентной артериальной гипертонии [7]. Ранние исследования демонстрировали эффективность хирургической симпатэктомии у пациентов с неконтролируемой АГ, но часто развивались ортостатические расстройства кровообращения [8, 9].

Эндоваскулярная денервация почечных артерий как метод лечения резистентной артериальной гипертонии успешно применяется в более чем 80 странах мира [10].

Материалы и методы

С 2012 года в Краевой клинической больнице проходили обследование 95 пациентов с диагнозом РАГ. Для всех пациентов применялся следующий план обследования: 1) Анамнез (исключить псевдо-резистентность, уточнить наличие апноэ во сне); 2) Развернутый анализ крови, биохимический анализ – (исключить гипокалиемию, азотемию), подсчет СКФ по СКД-ЕРІ, общий анализ мочи, гормоны щитовидной железы и надпочечников; 3) ЭХО – КГ, ДС с ЦДК БЦА, УЗИ брюшной полости и щитовидной железы; 4) СМАД (исключить псевдо-резистентность); 5) МРТ или МСКТ брюшной полости (ис-

ключить образования надпочечников, патологию почек); 6) Консультация эндокринолога, невролога – сомнолога (при подозрении на ночное апноэ), нефролога (по показаниям). Процедура денервации почечных артерий выполнялась пациентам, соответствующим следующим критериям: возраст старше 18 лет; систолическое артериальное давление выше 160 (150 для пациентов с сахарным диабетом) мм рт.ст. на фоне приема ≥ 3 гипотензивных препаратов, один из которых диуретик (по СМАД); систолическое артериальное давление <150 мм рт.ст. на фоне приема ≥ 4 препаратов (среднее по СМАД). Критериями исключения из группы эндоваскулярной коррекции РАГ являлись: низкая скорость клубочковой фильтрации (менее 45 мл/мин/1.73м³), наличие сахарного диабета I типа, симптоматический характер гипертензии, беременность, анатомические особенности почечных артерий (диаметр менее 4 мм, артерия менее 20 мм до паренхиматозной части, стенотическое поражение, кальциноз, ФМД, РЭД почечных артерий в анамнезе), ОНМК или ОКС в течение 6 месяцев до процедуры. Процедура денервации выполнялась квалифицированными операторами в условиях рентгеноперационной с применением ренальной системы денервации Symplicity (Medtronic, США). Радиочастотное воздействие мощностью 7-8 Вт наносилось на 4-6 точек (в зависимости от анатомии почечной артерии) почечной артерии по окружности длительностью по 2 минуты каждое до падения импеданса на 15-25% от исходного. При развитии болевого симптома выполнялось внутривенное введение обезболивающих препаратов. Контрольное суточное мониторирование артериального давления выполнялось всем пациентам через 1, 3, 6 и далее через каждые 6 месяцев наблюдения. Процедура денервации оценивалась как успешная при снижении средних цифр систолического артериального давления на ≥ 10 мм рт. ст., диастолического на ≥ 8 мм рт. ст.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы Statistica, версии 6.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений средних (σ). Значимость различий определяли с помощью парного и непарного критерия t Стьюдента для параметрических переменных. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Из 95 обследованных пациентов, направленных на эндоваскулярное лечение с диагнозом РАГ, процедура выполнена в 39 случаях (41%). 36 пациентов (37.9%) определены как псевдо-резистенты, при грамотном подборе дозировок совре-

менных оригинальных антигипертензивных препаратов, а так же при повышении мотивации к медикаментозному лечению получено достоверное снижение артериального давления. У 5 пациентов выявлены атеросклеротические поражения почечных артерий (5.3%) и у 5 фибромускулярная дисплазия (5.3%). В 9 случаях причиной неконтролируемой артериальной гипертонии явились эндокринопатии (9.5%). Онкологическая патология выявлена в 2 случаях (1.9%), пациенты перенаправлены в специализированный стационар.

Средний возраст пациентов, которым выполнена абляция почечных артерий составил 56.5 ± 6.55 лет. Из пролеченных пациентов 59% составили женщины (23 человека), 41% - мужчины (16 человек) (табл. 1). Среднее время проведения процедуры денервации почечных артерий составило 48.87 ± 3.19 минуты, технический успех вмешательства был достигнут во всех 39 случаях (табл. 2).

к дальнейшему снижению артериального давления, однако без достижения статистически значимых показателей относительно результатов через 3 месяца. Среднее дневное систолическое артериальное давление через 12 месяцев составило 144.5 ± 12.6 , диастолическое – 83.4 ± 9.4 мм рт.ст. ($p=0.0021$ для САД и $p=0.00069$ для ДАД).

28 из 39 пациентов (71.8%) продемонстрировали значительное снижение артериального давления, 11 пациентов (28.2%) не ответили на денервацию почечных артерий. К 12 месяцам наблюдения еще у 4 пациентов показатели АД вернулись к прежним значениям. Среднее систолическое артериальное давление в группе пациентов, ответивших на процедуру денервации через 12 месяцев составило 140.2 ± 24.1 мм рт.ст., снижение от исходного на 34.7 мм рт. ст.; среднее диастолическое давление в этой группе пациентов снизилось на 14.9 (с 98.2 ± 14.5 до 83.3 ± 9.4 мм рт.ст.).

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных

Параметры	Значения (n=39)
САД, мм рт. ст.	174.9 ± 14.5
ДАД, мм рт. ст.	98.2 ± 14.5
Возраст, лет	56.5 ± 6.55
Женщины, n (%)	23 (59)
ИМТ	29.3 ± 4.6
СД II тип, n (%)	20.5
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	18.4
Гиперхолестеринемия, n (%)	71.8 (28)
ЧСС, уд/мин	74 ± 16
Мочевина, ммоль/л	5.6 ± 0.31
Креатинин, мкмоль/л	97 ± 6.71

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ЧСС- частота сердечных сокращений

Таблица 2. Технические характеристики вмешательства

Показатель	Значения
Время процедуры, мин, \pm SD	48.87 ± 3.19
Успех вмешательства, n (%)	39 (100)
Количество контраста, мл, \pm SD	45.6 ± 8.2
Выраженный болевой синдром, n (%)	34 (87.2)
Диссекция почечной артерии, n (%)	1 (2.6)
Перфорация почечной артерии, n (%)	0
Гематома в месте пункции, n (%)	2 (5.1)

Все 39 пациентов были доступны медицинскому наблюдению. Средний срок после проведения процедуры составил 14.31 ± 3.99 месяца. В представленной группе пациентов с резистентной артериальной гипертонией исходное дневное систолическое давление составило 174.9 ± 14.52 ммрт.ст., исходное диастолическое 98.2 ± 14.5 мм рт.ст. По результатам 3 месяцев наблюдения зафиксировано достоверное снижение дневных показателей систолического и диастолического давления до 145.9 ± 13.1 и 85.3 ± 11.9 мм рт.ст. соответственно ($p=0.00023$ для САД и $p=0.00074$ для ДАД). Через 12 месяцев после процедуры денервации почечных артерий отмечается тенденция

Обсуждение

Денервация почечных артерий с применением системы Symplicity (Medtronic, США) продемонстрировала достоверное снижение артериального давления в группе пациентов с резистентной артериальной гипертонией по результатам 12 месяцев наблюдения, что согласуется с результатами рандомизированных исследований по эффективности применяемой методики SymplicityHTN-1 и SymplicityHTN-2 [11, 12]. Через месяц после процедуры среднее дневное артериальное давление снизи-

Таблица 3 Динамика изменения систолического артериального давления

Показатель	Исходно	Через 3 месяца(п=39)	Через 12 месяцев(п=28)	р
Дневное САД, мм рт. ст., ± SD	174.9±14.5	145.9±13.1	144.5±12.6	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Ночное САД, мм рт. ст., ± SD	168.2±20.9	141.3±13.7	138.9±12.2	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Дневное ДАД, мм рт. ст., ± SD	98.2±14.5	85.3±11.9	83.4±9.4	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Ночное ДАД, мм рт. ст., ± SD	93±17.5	80.5±11.9	79.6±9.9	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Снижение дневного САД, мм рт. ст.		29.3	31.3	
Снижение ночного САД, мм рт. ст.		24.7	26.8	
Снижение дневного ДАД, мм рт. ст.		16.1	18.1	
Снижение ночного ДАД, мм рт. ст.		14.8	15.3	

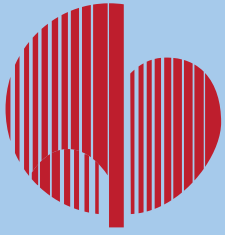
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

лось с 174.9 до 149.7 мм рт.ст., постепенно снижаясь к 3, 6 и 12 месяцам с достижением статистически значимых показателей по сравнению с исходными. В нашей клинике проводилось тщательное предоперационное обследование пациентов в соответствии с протоколом, резистентная артериальная гипертония подтвердилась лишь у 41% пациентов направленных на процедуру денервации. Осложнения, связанные с процедурой, зафиксированы в 3 случаях, при этом 2 из них – гематомы в области пункции – не вызывали жалоб пациентов и не требовали дополнительных лечебных манипуляций, разрешились самостоятельно до выписки пациентов из стационара. В 1 случае возникла диссекция почечной артерии после нанесения радиочастотного воздействия на 5 точек (технический успех был достигнут), осложнение было купировано незамедлительно, путем имплантации почечного стента 6х17 мм, с полным сохранением кровотока и отсутствием жалоб пациента. Во всех рандомизированных исследованиях SymplicityHTN осложнения, связанные с процедурой регистрировались так же редко и быстро купировались.

Учитывая возрастающее количество пациентов с артериальной гипертонией, и, как следствие, пациентов с резистентной артериальной гипертонией, денервация почечных артерий может быть успешным методом ее лечения у данной группы пациентов. Целесообразность и безопасность повторных процедур денервации для пациентов, не ответивших снижением артериального давления на первую, требует дальнейшего изучения.

Список литературы

- Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. P.448–457.
- Доклад Общественной палаты Российской Федерации о состоянии гражданского общества в Российской Федерации за 2010 год. – М.: Общественная палата Российской Федерации, 2010. 123 с. / *Doklad Obshhestvennoj palaty Rossijskoj Federacii o sostojanii grazhdanskogo obshhestva v Rossijskoj Federacii za 2010 god.* – М.: Obshhestvennaja palata Rossijskoj federacii, 2010. 123 s. (In Russian)
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. // *PLoS Med.* – 2006. Vol. 3. – e442.
- Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. // *Lancet*– 2012. – Vol. 380. P.2224–2260.
- Sarafidis P.A., Georgianos P., Bakris G.L. Resistant hypertension - its identification and epidemiology. // *Nat. Rev.Nephrol.* – 2013. – Vol. 9. P.51–58.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. P.217–223.
- Bakris G., Nathan S. Renal denervation and left ventricular mass regression: a benefit beyond blood pressure reduction? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. P.1924–1925.
- Smithwick R.H., Thompson J.E. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. // *J. Am. Med. Assoc.* – 1953. – Vol. 152. P.1501–1504.
- Grimson K.S., Orgain E.S., Anderson B. et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. // *Ann. Surg.* – 1949. – Vol. 129. P.850–871.
- Myat A., Redwood S.R., Qureshi A.C., et al. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 6. P.184–197.
- Krum, H.Schlaich, M.P.Sobotka, P.A.Bohmet al.Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study.//*Lancet.* – 2014. – Vol. 383. P.622–629.
- Esler M.D., Krum H., Schlaich M. et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized, controlled trial. // *Circ.* – 2012. – Vol. 126. P.2976–2982.

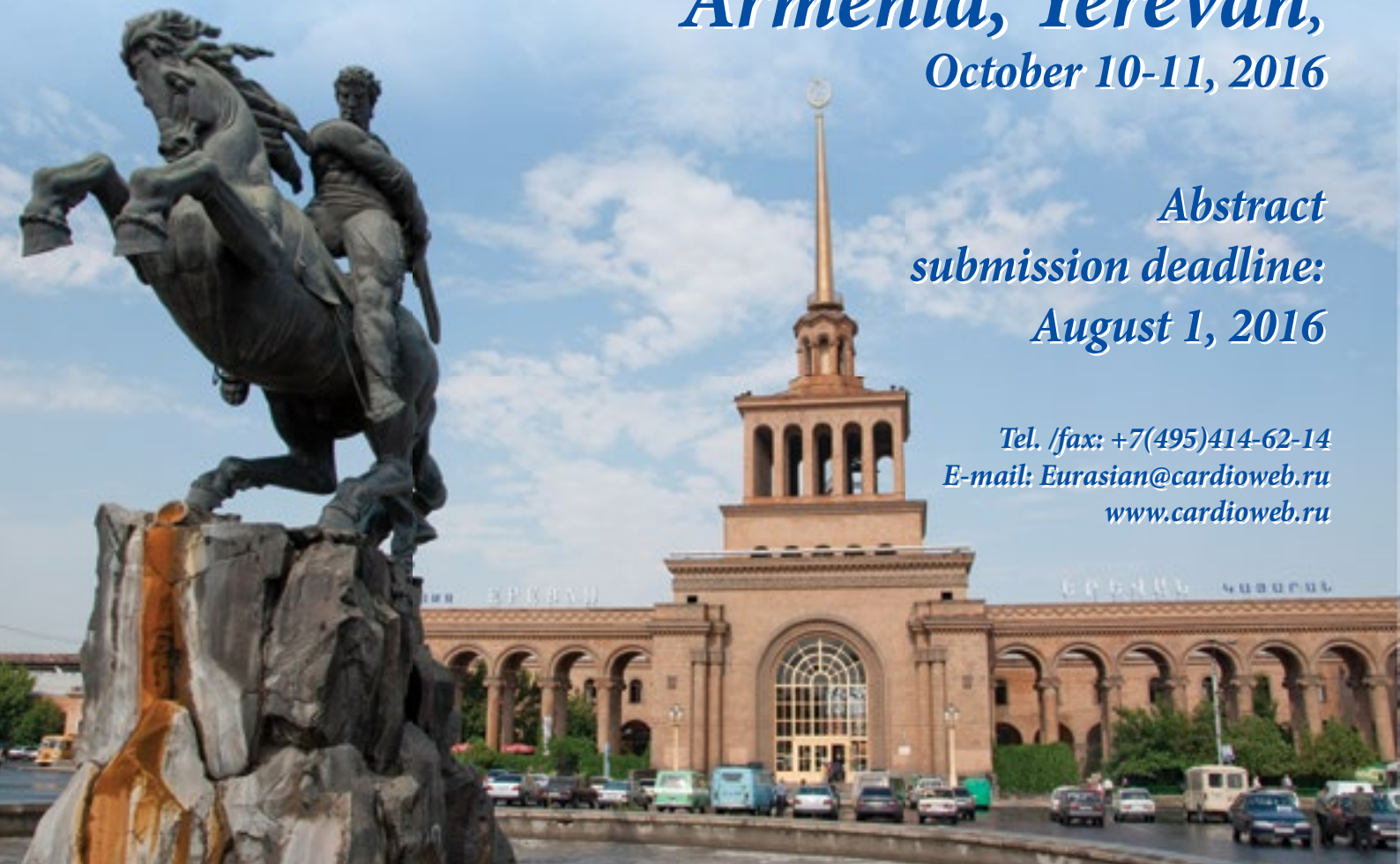


IV Eurasian congress of cardiology

*Armenia, Yerevan,
October 10-11, 2016*

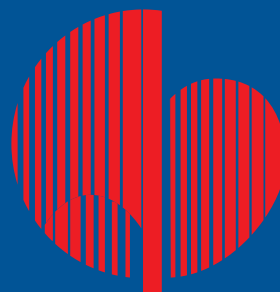
*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

*Tel. /fax: +7(495)414-62-14
E-mail: Eurasian@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru*



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



Достижения современной кардиологии

Всероссийская
научно-практическая конференция
(56 ежегодная сессия РКНПК)

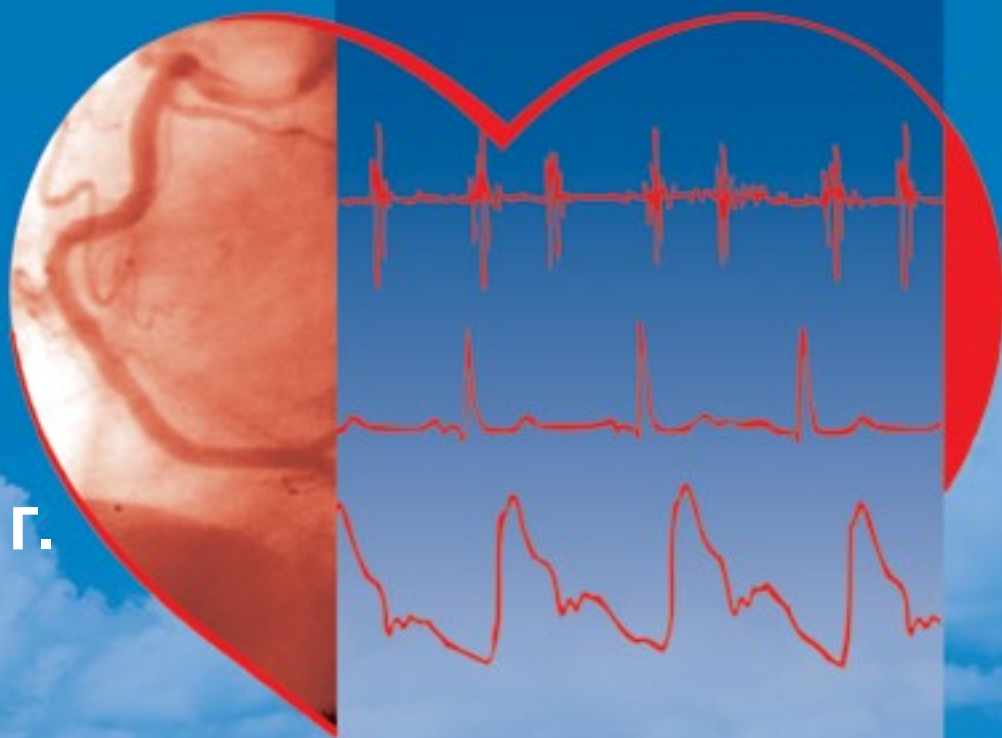
Приём тезисов
до 15 апреля 2016 г.
на сайте
www.cardioweb.ru

2-3 июня 2016 г.
г. Москва

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

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

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



АЭРОПОЛЛЮТАНТЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ СИБИРИ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

О.М. Поликутина^{1,2}, Ю.С. Слепынина¹, Е.Д. Баздырев¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

1 - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

2 - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

AIR POLLUTANTS AND MYOCARDIAL INFARCTION IN A LARGE INDUSTRIAL REGION. IS THERE A RELATIONSHIP?

O.M. Polikutina^{1,2}, Y.S. Slepynina¹, E.D. Bazdyrev¹, O.L. Barbarach^{1,2}

1- Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

2- State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить связь госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ) с уровнем загрязнения окружающей среды в крупном промышленном центре.

Материалы и методы: проведен анализ основных показателей, характеризующих загрязнение окружающей среды в городе Кемерово и учет числа дней с неблагоприятными погодными условиями за период 01.12.2010 по 30.11.2014 гг. Проанализированы все экстренные сердечно-сосудистые госпитализации и госпитализации по поводу ИМ в кардиологический центр г. Кемерово за данный период времени. Результаты представлены в виде коэффициента регрессии B и коэффициента корреляции R. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: установлена ассоциация между увеличением числа госпитализаций по поводу первичного ИМ и повышением уровня оксида и диоксида азота в зимний период по сравнению с летом. Увеличение концентрации оксида азота на 10% от ПДК было связано с увеличением числа госпитализаций по поводу ИМ на 1,4 случая, а увеличение концентрации диоксида азота - на 0,9 случаев. В зимний период превышение средней концентрации оксида азота на 10% от ПДК было связано с увеличением числа госпитализаций по 2,9 случаев.

Заключение: установлена связь частоты госпитализаций пациентов с первичным инфарктом миокарда и повышением концентрации в атмосферном воздухе оксида и диоксида азота. Эта закономерность имеет наиболее яркое проявление в зимний период времени и в дни, неблагоприятные для рассеивания примесей в атмосфере.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аэрополлютанты, сердечно-сосудистые заболевания.

SUMMARY

Aim: to study the relationship between hospital admissions for acute myocardial infarction (MI) and environmental pollution in a large industrial region of Siberia (Kemerovo city).

Materials and methods: during the period from December 2010 to November 2014 the analysis of the main indicators characterizing the environmental pollution in Kemerovo and the number of hospital admissions for MI in the cardiology center of Kemerovo was carried out. The effect and the number of days per year with adverse weather conditions were also taken into the account. Assessment of relation and construction of equations depending on quantitative indicators were carried out by regression analysis method. Results are expressed as the regression coefficient B and correlation coefficient R. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: the associations between the increase in the number of hospitalizations for primary myocardial infarction and increased levels of oxide and nitrogen dioxide in the winter period compared to the summer period are revealed. It was found that during the entire observation period the increase in the concentration of nitrogen oxide in 10% of the MPC increases the number of hospital admissions for MI by 1.4 case, and the excess concentration of nitrogen dioxide by 0.9 cases. In winter period the excess of the average concentration of nitrogen oxide by 10% of the MPC was associated with an increase in the number of hospitalizations by 2.9 cases.

Conclusion: thus, there is a relationship between the frequency of hospitalizations of patients with primary myocardial infarction and environmental pollution (increasing of oxide and nitrogen dioxide, phenol concentration in the air). This pattern is more striking manifestation in winter period.

Key words: myocardial infarction, air pollution, cardiovascular disease.

Сведения об авторах

Слепынина Юлия Сергеевна	научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; E-mail: yulia-42@rambler.ru; тел. 8-3842-64-35-81.
Баздырев Евгений Дмитриевич	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; E-mail: edb624@mail.ru; тел. 8-906-924-93-50
Барбараш Ольга Леонидовна	д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России; E-mail: reception@cardio.kem.ru; тел. 8-3842-64-32-79
Ответственный за связь с редакцией: Поликутина Ольга Михайловна	к.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов ФГБНУ «НИИ КПССЗ», ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России, г. Кемерово; тел. 8-905-900-20-55; E-mail: omropol@rambler.ru; г. Кемерово, 650002, Сосновый бульвар, 6

Введение

В последние годы среди новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все чаще звучит загрязнение атмосферного воздуха разнообразными поллютантами, и эта проблема является актуальной для всех стран мира [1].

В крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что ингаляции РМ (particulate matters - твердых частиц) являются триггерами развития острых сердечно-сосудистых событий [2]. По данным Американской Ассоциации кардиологов воздействие повышенных уровней аэрополлютантов от нескольких часов в неделю увеличивает смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также число нефатальных сердечно-сосудистых событий. Эта взаимосвязь особенно четко прослеживается при ишемической болезни сердца (ИБС), включая госпитализации и летальность по поводу инфаркта миокарда (ИМ) [1-3].

Несмотря на то, что в России с 2004 года наблюдается тенденция к сокращению числа проб атмосферного воздуха с превышением гигиенических нормативов, эта доля по-прежнему остается высокой в Сибирском и Уральском федеральных округах. Кемеровская область, являясь регионом с развитой промышленной инфраструктурой, относится к «субъектам Российской Федерации с выраженными санитарно-эпидемиологическими проблемами» [4-6].

Неутешительным является и тот факт, что крупные популяционные эпидемиологические исследования по изучению влияния аэрополлютантов на здоровье населения были проведены в странах Европы, Америки и Юго-Восточной Азии, в России же такие проекты на сегодняшний день носят разрозненный характер и их результаты не систематизированы.

Приведенные факты явились основанием к проводимым в нашем учреждении исследованиям, основной целью которых явилось изучение региональных экологических факторов, их ассоциации с распространенностью ишемической болезни

сердца и ее острых форм, а также смертностью от данной патологии в Кузбассе. К настоящему времени получен ряд результатов, в различной мере свидетельствующих о роли аэрополлютантов в развитии и исходах сердечно-сосудистых заболеваний. Продемонстрирована взаимосвязь между загрязнением окружающей среды в урбанизированном районе с развитой химической промышленностью и развитием патологии сердечно-сосудистой системы среди молодого населения, не имеющих традиционных факторов риска развития ССЗ. Выявлена неоднородная заболеваемость острым инфарктом миокарда среди городского населения в разных районах проживания, наряду с этим проведено структурирование химических загрязнений атмосферного воздуха и экологическое районирование промышленного региона. Доказано, что загрязнение атмосферного воздуха, а также комплекс определенных погодных условий могут рассматриваться в качестве факторов риска неблагоприятного исхода инфаркта миокарда у пациентов старших возрастных групп [7-10].

Целью настоящего исследования явилось изучение связи госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ) с уровнем загрязнения окружающей среды в крупном промышленном центре.

Материалы и методы

В исследовании представлен анализ частоты экстренных госпитализаций, связанных с ССЗ, в том числе по поводу первичного инфаркта миокарда в МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер (ККД), и показателей, характеризующих загрязнение окружающей среды в течение 4-х календарных лет - с декабря 2010 по ноябрь 2014 гг. (табл. 1). Структура организации кардиологической помощи пациентам с ССЗ в г. Кемерово предполагает госпитализацию более 85% пациентов с инфарктом миокарда в одно учреждение - ККД.

Сведения о превышении среднемесячной концентрации

Таблица 1. Экстренные госпитализации в Кемеровский кардиологический диспансер с декабря 2010 по ноябрь 2014 гг. (данные по годам)

Показатели	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Общее число экстренных госпитализаций	5761	5710	5536	4886
Всего госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда	718	878	816	769
Q-образующий ИМ	489	592	564	541
Повторные ИМ	211	263	198	187

Таблица 2. Превышение среднесуточных предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в городе Кемерово (доли ПДКсс, усредненные данные по годам)

Наименования загрязняющих веществ	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Диоксид азота	1,5	1,6	1,3	1,5
Аммиак	0,9	0,8	0,6	0,7
Пыль	0,5	0,4	0,2	0,2
Хлорид водорода	0,4	0,4	0,3	0,3
Оксид углерода	0,7	0,7	0,4	0,4
Сажа	1,2	1,0	0,7	0,7
Диоксид серы	0,1	0,1	0,1	0,1
Оксид азота	0,7	0,8	0,6	0,7
Фенол	0,3	0,3	0,2	0,2
Формальдегид	2,7	3,3	3,2	3,1
Бенз(а)пирен	3,3	3,1	2,4	2,3

Таблица 3. Показатели качества атмосферного воздуха в г. Кемерово

Показатели	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
СИ max	5,5 (высокий)	5,1 (высокий)	3,05 (повышенный)	2,4 (повышенный)
НП max, %	24 (высокий)	22 (высокий)	11,2 (повышенный)	12,2 (повышенный)

СИ max – максимальные значение стандартного индекса загрязнения.

НП max – максимальные значения наибольшей повторяемости превышения предельно допустимых концентраций.

загрязняющих веществ в атмосфере г. Кемерово за аналогичный период были сформированы на основании данных центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Кемеровской области (табл. 2).

Для определения уровня загрязнения атмосферного воздуха учитывались среднесуточные доли предельно допустимых концентраций (ПДКсс) основных загрязняющих веществ в городе Кемерово. Число, указанное в таблице 2, показывает, во сколько раз была превышена ПДКсс по конкретному загрязнителю.

Учитывались также максимальные значение стандартного индекса загрязнения (СИ max) и максимальные значения наибольшей повторяемости превышения предельно допустимых концентраций (НП max) контролируемых загрязнителей (табл. 3).

Кроме этого, учитывалось влияние зимнего периода года на заболеваемость острым инфарктом миокарда. За зимние месяцы принимались: декабрь, январь, февраль, а также ноябрь как идентичный зимнему времени года для исследуемого региона с резко континентальным климатом.

Выбор зимних месяцев для детального анализа госпитализаций обусловлен региональными и климатическими особенностями г. Кемерово. Так, повышенное атмосферное давление, установление инверсионного распределения температур и слабый ветер, особенно в зимнее время, способствуют скоплению воздуха, загрязненного продуктами сгорания двигателей транспорта, котельных и прочих источников загрязнения. При этом в Кемерово загрязнение воздушного бассейна происходит постоянно как за счет стационарных источников, так и транспорта [5]. Таким образом, именно в зимний период года долговременный застой воздуха неблагоприятно отражается на состоянии здоровья населения, проживающего на территории города.

Также учитывались количество дней в году с неблагопри-

ятными метеорологическими условиями, которые представляют собой краткосрочное сочетание метеорологических факторов (штиля, слабого ветра, ветра неблагоприятного направления, тумана, инверсии), которые способствуют накоплению загрязняющих веществ в приземном слое атмосферного воздуха [5]. В 2011 году число таких дней составило 70, в 2012 – 55, в 2013 – 31, в 2014 – 25 (данные Гидрометеоцентра).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Оценка связи и построение уравнений зависимости количественных показателей выполнены методом регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной принималось число госпитализаций по поводу ИМ, независимой переменной – доля ПДКсс. Результаты представлены в виде коэффициента регрессии В и коэффициента корреляции r. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Котловинный характер рельефа города, большая повторяемость антициклонов и атмосферных инверсий в значительной мере затрудняют рассеивание вредных примесей и определяют повышенный потенциал загрязнения [5]. Итогом этого является факт, что загрязнение атмосферного воздуха в Кемерово по значениям СИ и НП, % остается высоким (табл. 3).

В 2011 – 2014 гг. наибольшее количество проб с превышением ПДК отмечено по диоксиду азота, бенз(а)пирену, формальдегиду (табл. 2). К 2014 году наблюдалось некоторое снижение уровня фенола, водорода хлористого, аммиака, пыли, оксида углерода, сажи, в то же время в 2014 году по сравнению с 2013 годом уровень оксида азота, наоборот, увеличился. Концентрация диоксида серы в течение 4-х лет не изменялась.

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений в сравнении с варфарином

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности по сравнению с варфарином

ЭЛИКВИС®
аликсабан

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (Функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **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 с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 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. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компаний Bristol-Myers Squibb или Пфайзер. 1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

WRUQLQM015095



Bristol-Myers Squibb



Бристол-Майерс Сквибб
Россия, 105064, Москва, Земляной Вал, д. 9
тел.: +7 (495) 755 92 67, факс: +7 (495) 755 92 62
www.bms.com

Пфайзер
Россия, 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00
www.pfizer.com

432RUC15PR05832-01

Анализ связи суммарного показателя загрязнения атмосферного воздуха – СИ тах и общего числа экстренных сердечно-сосудистых госпитализаций в клинику за период 2011-2014 гг. не выявил значимых ассоциаций ($B=9,31$, $p=0,3920$). Не обнаружено влияния стандартного индекса загрязнения и на число экстренных госпитализаций по поводу первичного ($B=-0,19$, $p=0,9374$), а также повторного инфаркта миокарда ($B=-0,47$, $p=0,7217$).

При оценке влияния отдельных аэрополлютантов не выявлена взаимосвязь между их концентрацией и числом госпитализаций по поводу повторного инфаркта миокарда. Вместе с тем была установлена ассоциация между числом экстренных госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда и концентрациями оксида, диоксида азота в течение всего изучаемого периода времени (рис.1).

Сравнительный анализ выявил наличие ассоциаций между увеличением числа госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда и повышением уровня оксида и диоксида азота в зимнее время по сравнению с летним периодом и отсутствием четких закономерностей в весенне-летний период года.

Как следует из рисунка 1, наибольшие концентрации исследуемых загрязнителей регистрируются в зимние месяцы, летом их уровень снижается в 2-2,5 раза. В 2011 и 2014 годах эта динамика ассоциировалась с зимним увеличением госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда: так, в 2011 году количество ИМ в зимние месяцы в 1,6 раза превышало количество таковых в летнее время, а в 2014 году – в 1,2 раза. Однако в 2013 году, несмотря на летнее снижение уровней загрязнителей, количество ИМ в зимнее и летнее время оказалось сопоставимым. В 2012 году сложилась обратная ситуация – летних инфарктов оказалось даже больше, чем зимних. Вероятно, одной из причин являлись более высокие, чем обычно, среднемесячные температуры воздуха в июне-августе 2012 г. [5]. Кроме того, в этом году отмечались самые высокие концентрации оксида и диоксида азота, в том числе и в летний период, а также регистрировалось высокое содержание оксида углерода (табл.2). Данный факт требует дальнейшего детального изучения. Однако и по другим регионам России количество ИМ в некоторые летние периоды было чрезмерно высоким, что объяснялось аномально высокой температурой атмосферного воздуха [11].

При проведении линейного регрессионного анализа установлено, что на протяжении всего периода наблюдения увеличение концентрации оксида азота на 10% от ПДК повышает число госпитализаций по поводу ИМ на 1,4 случая ($B=14,78$, $r=0,3592$, $p=0,0121$), а превышение концентрации диоксида азота – на 0,9 случаев ($B=9,01$, $r=0,3104$, $p=0,0336$).

В зимний период превышение среднемесячной концентрации оксида азота на 10% от ПДК было связано с увеличением числа госпитализаций на 2,9 случая ($B=29,41$, $r=0,6668$, $p=0,0066$), (рис.2).

Во время дней, неблагоприятных для рассеивания вредных примесей, сохранялось негативное влияние концентрации оксида азота на число госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда, однако степень связи была более выраженной ($B=29,65$, $r=0,6890$, $p=0,0015$). Необходимо отметить, что приведенные выше закономерности отсутствовали при анализе пациентов с повторными инфарктами миокарда.

Далее проанализирована взаимосвязь между концентрациями поллютантов и глубиной инфаркта миокарда. Распределение Q-образующих и Q-необразующих инфарктов за исследуемый период представлено в таблице 1.

Выявлены связи между концентрацией оксида азота и числом госпитализаций по поводу Q-образующего ИМ независимо от времени года и увеличение силы связи в зимние месяцы. Так, увеличение концентрации оксида азота на 10% повышает число госпитализаций на протяжении всего периода наблюдения на 1,7 случая ($B=17,11$, $r=0,3834$, $p=0,0071$), а зимой – на 2,4 случая ($B=24,21$, $r=0,6571$, $p=0,0077$), (рис. 3).

При анализе связи концентраций аэрополлютантов и госпитализаций по поводу Q-необразующего ИМ определено большее количество связей. Так, при повышении на 10% уровня диоксида азота число инфарктов увеличивалось на 0,4 случая ($B=4,29$, $r=0,2881$, $p=0,0495$), оксида углерода – на 0,9 случая ($B=9,61$, $r=0,3235$, $p=0,0249$), фенола – на 1,2 случая ($B=11,92$, $r=0,3269$, $p=0,0265$).

В сравнении с летом в зимние месяцы регистрировалось усиление негативного влияния повышения концентрации оксида углерода на число госпитализаций по поводу Q-необразующего ИМ до 1,6 случая ($B=16,61$, $r=0,6373$, $p=0,0105$), что подтверждает негативное влияние сезонных изменений концентраций аэрополлютантов в воздухе (рис.4).

Рисунок 1. Госпитализации по поводу первичного инфаркта миокарда и концентрации оксида азота, диоксида азота за период 2011 – 2014 гг.

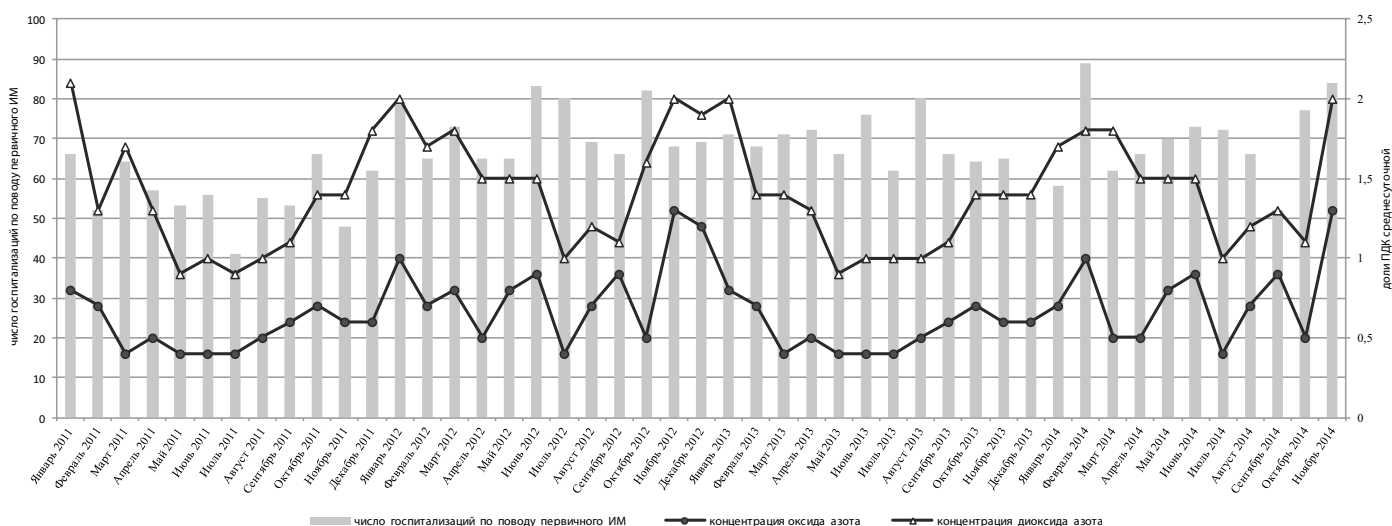


Рисунок 2. Связь концентрации оксида азота и числа экстренных госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда

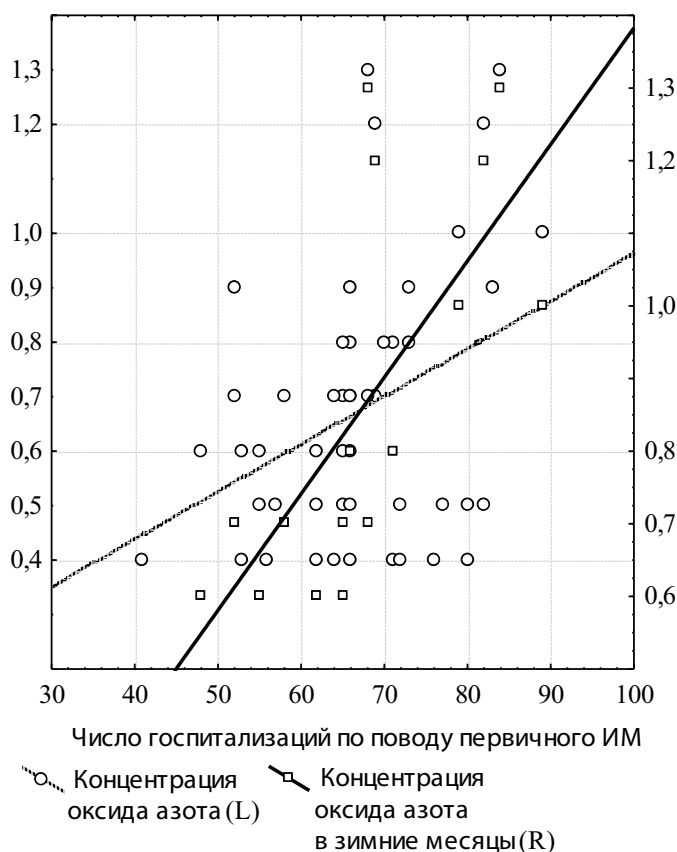
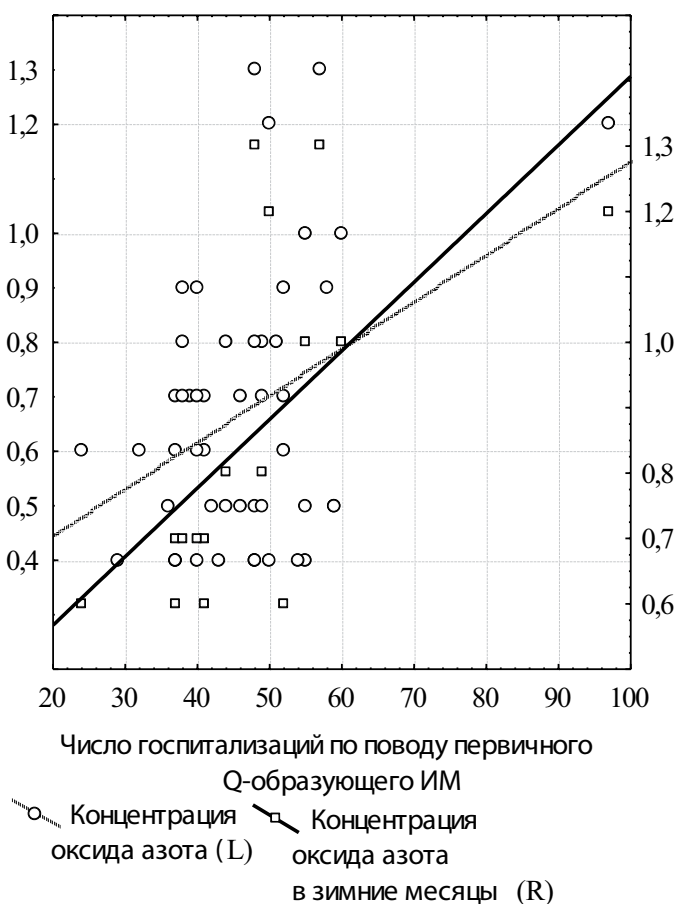


Рисунок 3. Связь концентрации оксида азота и числа экстренных госпитализаций по поводу первичного Q-образующего инфаркта миокарда



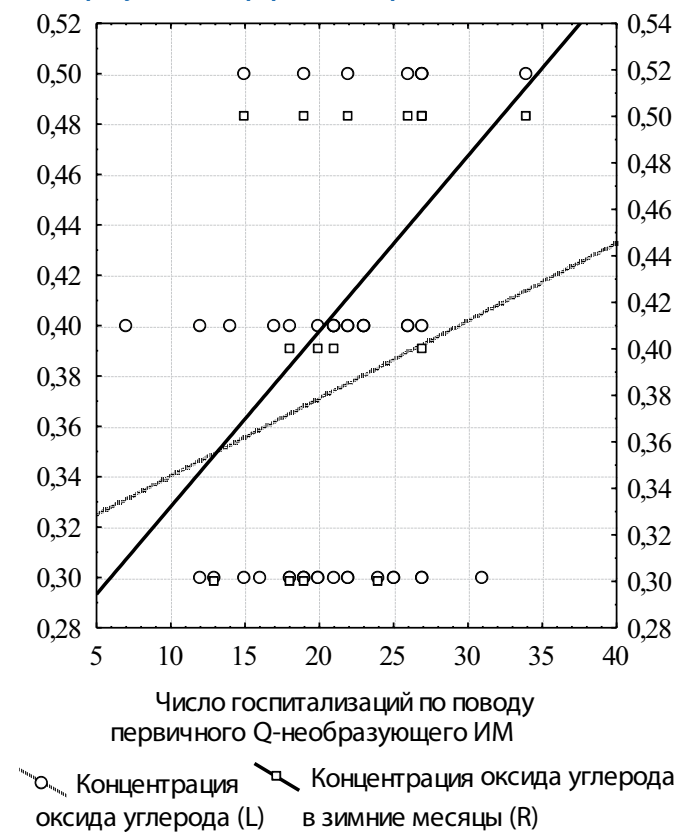
Таким образом, выявлена связь между частотой госпитализаций по поводу первичного инфаркта миокарда и загрязнением окружающей среды (повышением концентрации в воздухе оксида и диоксида азота). Эта закономерность наиболее выражена в зимний период времени, характеризующийся низкими температурами воздуха, слабым ветром и туманом.

Обсуждение

Анализ результатов большого количества эпидемиологических исследований показал, что влияние загрязняющих веществ на здоровье в значительной степени определяется региональными, климатическими, социально-экономическими особенностями изучаемых групп [1,2,3,12]. В связи с этим модель Кемеровской области как региона с развитой промышленной инфраструктурой и особенностями резко континентального климата является наиболее показательной. Особенности климата и географического расположения Кемеровской области способствуют тому, что большая часть промышленных выбросов не рассеивается в атмосферном воздухе, а осаждается, образуя при этом фотохимический смог, который оказывает негативное влияние на здоровье населения [5].

Вероятно, именно этот факт объясняет выявленное в настоящем исследовании наличие ассоциаций между значимым увеличением случаев числа инфаркта миокарда в городе Кемерово и увеличением концентрации аэрополлютантов в зимний период. Этому могут способствовать дни, неблагоприятные для рассеивания вредных примесей, вследствие

Рисунок 4. Связь концентрации оксида углерода и числа экстренных госпитализаций по поводу первичного Q-необразующего инфаркта миокарда



которых изменяются концентрации аэрополлютантов и их взаимодействие, а также экстремально низкие температуры воздуха. Нельзя исключить и увеличение длительности воздействия загрязнителей из-за преобладания антициклонов и низкой скорости ветра в холодный период года.

Увеличение числа госпитализаций и смертности по причине ССЗ в зимнее время года констатирует ряд исследователей в различных регионах мира [1, 13-20]. С.А. Бойцов с соавторами выявили более высокие показатели смертности как от всех причин, так и в результате сердечно-сосудистых заболеваний в центральном регионе Российской Федерации (Архангельской, Ивановской и Саратовской областей) в зимние месяцы [21]. К.Metzger с соавторами [22] показали увеличение обращаемости в зимний сезон в приемные отделения кардиологических клиник в Атланте, штат Джорджия, США. Эта же группа авторов показала наличие значимых связей между неотложными госпитализациями и содержанием в воздухе оксида азота, окиси углерода, органического углерода и кислородсодержащих углеводородов. Низкая температура была связана с увеличением числа инфарктов миокарда и в крупном исследовании в Германии [23]. Наступление холодов и отрицательные температуры воздуха в Тайване были связаны с увеличением количества неотложных вызовов по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Недавнее исследование в Голландии также определило низкую температуру воздуха как предиктор увеличения распространенности острого инфаркта миокарда и разрывов аневризм брюшной аорты [25]. Китайские исследователи [26], изучая взаимосвязь кардиореспираторной смертности и температурных колебаний на северо-востоке страны в течение 3-х лет, показали увеличение числа ССЗ со смертельным исходом до 2,3% при снижении температуры воздуха на каждый градус.

В настоящем исследовании не выявлена ассоциация между сезонными колебаниями температур, концентрациями отдельных аэрополлютантов и числом госпитализаций по поводу повторного инфаркта миокарда. В то же время в исследовании MONICA было показано более значимое влияние низких температур на развитие повторных инфарктов миокарда по сравнению с первичными [27].

Различная связь поллютантов с инфарктами миокарда в зависимости от их глубины. В настоящем исследовании выявлены ассоциации между количеством госпитализаций по поводу Q-образующего инфаркта миокарда с концентрацией только оксида азота. Установлено большее количество связей поллютантов (диоксида азота, оксида углерода и фенола) с частотой развития Q-необразующего инфаркта. В зимние месяцы продемонстрировано увеличение степени влияния загрязнителей на частоту ИМ – увеличение уровня оксида азота ассоциировалось с увеличением Q-образующих ИМ, а оксида углерода - с Q-необразующими ИМ. В то же время, В. Gardner с соавторами [28] из Рочестера, штат Нью-Йорк, США, показали, что ассоциация между аэрополлютантами и инфарктом в большей степени характерна для трансмуральных поражений миокарда. Исследователи выявили увеличение риска развития Q-образующего ИМ на 18% при повышении концентрации аэрополлютантов на 7,1 мкг/м³ и подчеркнули отсутствие подобной взаимосвязи для Q-необразующих инфарктов. По мнению авторов, это объясняется разными звеньями патогенеза данных коронарных событий. Кроме того, было замечено, что под влиянием аэрополлютантов в большей степени подвержены риску развития инфаркта миокарда лица старше

65 лет, некурящие, женщины, представители белой расы, а также пациенты, имеющие артериальную гипертензию до возникновения ИМ.

Напротив, исследователи из Лондона [29] при анализе базы данных Великобритании и Уэльса, состоящей из 400000 случаев инфарктов миокарда и 2-х миллионов случаев неотложной госпитализации, указали на больший риск развития Q-необразующего инфаркта миокарда при увеличении концентрации оксида азота на 3,6% при отсутствии такового для трансмуральных поражений миокарда. По-видимому, неоднозначность влияния загрязнений атмосферного воздуха на частоту Q-образующего и Q-необразующего ИМ объясняется различиями в механизмах развития острых коронарных синдромов и многообразием механизмов неблагоприятного воздействия аэрополлютантов на сердечно-сосудистую систему.

Предполагается, что воздействие ингаляционных частиц на сердечно-сосудистую систему происходит за счет влияния на вегетативную нервную систему, прямого попадания ультра-тонких частиц в системный кровоток и инициации процессов системного воспаления [30]. Доказано, что ингаляции РМ нарушают вегетативную регуляцию сердца. Многочисленные исследования [1, 2, 14] показали, что за счет снижения вариабельности сердечного ритма РМ может увеличить риск сердечных аритмий и внезапной смерти. Кроме того, увеличение концентрации поллютантов было связано с эпизодами депрессии сегмента ST, артериальной гипертензией и увеличением диастолического артериального давления [30, 31]. Точные механизмы этой связи остаются до конца невыясненными, но предполагается, что происходит стимулирование рецепторов дыхательных путей с последующей рефлекторной активацией нервной системы, а также вероятны прямые воздействия РМ на ионные каналы сердца.

Второй механизм действия включает в себя попадание вдыхаемых частиц в системный кровоток. Прямые эффекты могут возникать через ультратонкие частицы, которые легко пересекают легочный эпителиальный барьер, а также растворимые компоненты, освобождаемые из более крупных частиц. Системная транслокация частиц была продемонстрирована и в экспериментальной модели на животных [32].

Третий механизм – системное воспаление и оксидативный стресс. РМ-индуцированное воспаление способствует высвобождению воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , ИЛ-6, гранулоцитов, макрофагального стимулирующего фактора, в результате чего высвобождаются нейтрофилы и моноциты. Генерирование системного воспалительного ответа демонстрирует также увеличенный уровень С-реактивного белка (СРБ), который играет большую роль в патогенезе сердечно-сосудистых событий [33, 34].

С позиции этого представляют интерес результаты исследований наших коллег. Так, в эксперименте на крысах изучены механизмы морфологических изменений сердца и коронарных сосудов при экспериментальном антракосиликозе – хроническом заболевании легких, вызываемым систематическим вдыханием угольной пыли с частицами свободной двуокиси кремния. Доказано, что патологическая дисфункция эндотелия, диффузные микроциркуляторные расстройства, активация медиаторов воспаления, развивающиеся при данном патологическом процессе, являются элементами системной воспалительной реакции, что приводит к поражению миокарда, дистрофии и апоптозу кардиомиоцитов, атрофии мышечных волокон, интерстициальному и периваскулярному фиброзу [35].

Список литературы

Рассматривая нежелательные эффекты аэрополлютантов, следует также отметить влияние увеличенных концентраций оксида азота на уровень фибриногена, тромбоцитов, а также их аритмический эффект, связанный, как предполагается, со снижением показателей вариабельности ритма сердца [36, 37]. Кроме этого, оксид азота вызывает воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [38]. Ряд эпидемиологических исследований указывает на ассоциацию долгосрочного воздействия NO с неотложной госпитализацией в кардиологические стационары, а также с сердечно-сосудистой смертностью [36, 39], однако в американском исследовании NMMAPS данный факт не получил подтверждения [40]. Ограниченное число исследований на сегодняшний день по этому вопросу не позволяет сделать окончательные выводы. Влияние фенола на сердечно-сосудистую систему также до конца не определено, однако имеются данные о значительном увеличении смертности от ишемической болезни сердца у рабочих фенольных производств [41].

Воздействие оксида углерода на сердечно-сосудистую систему связано с развитием гипоксии тканей, что особенно негативно проявляется у лиц с атеросклерозом и имеющейся патологией органов кровообращения [12]. В экспериментальных исследованиях воздействие окиси углерода было связано со снижением толерантности к физической нагрузке как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС [42]. Кроме этого было установлено, что воздействие CO ассоциируется с более продолжительными приступами стенокардии и снижением фракции изгнания левого желудочка [43].

Считая воздействие аэрополлютантов фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нельзя не учитывать важную особенность. Так, традиционные факторы риска, например, курение, ожирение и другие реализуют свое влияние на ограниченную группу населения – у тех лиц, у которых они зарегистрированы. Загрязнение же воздуха оказывает влияние на все население.

Этот факт подтверждают работы, по результатам которых установлена связь загрязнений окружающей среды в развитии патологии сердечно-сосудистой системы среди молодого населения. Исследователи полагают, что причины формирования первичных атеросклеротических бляшек у лиц молодого возраста отличаются от таковых у лиц среднего и старшего возраста, а патоморфологическим субстратом, предопределяющим в большинстве случаев развитие ишемической симптоматики у лиц молодого возраста, является не классический атеросклероз, а стенозирующий артериосклероз, обусловленный длительным повреждающим воздействием чужеродных химических веществ [44-46].

Таким образом, полученные данные, а также анализ литературы свидетельствуют о том, что вклад загрязнения окружающей среды в развитие сердечно-сосудистых заболеваний может быть неодинаковым в условиях разных стран и регионов, поэтому для разработки стратегических направлений профилактики заболеваний необходимо оценивать как популяционные, так и региональные факторы риска развития данной патологии.

1. Brook R., Rajagopalan S., Pope C. et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2010. Vol. 121. P. 2331-2378.
2. Gold D., Mittleman M. New Insights Into Pollution and the Cardiovascular System: 2010 to 2012. *Circulation* 2013. Vol. 127. P. 1903-1913.
3. Emmerechts J., Jacobs L., Hoylaerts M. Air Pollution and Cardiovascular Disease. DOI: 10.5772/21587. <http://www.intechopen.com/books/the-impact-of-air-pollution-on-health-economy-environment-and-agricultural-sources/air-pollution-and-cardiovascular-disease>
4. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год. / *Doklad o sostojanii zdorov'ja naselenija i organizacii zdravoochranenija po itogam dejatel'nosti organov ispolnitel'noj vlasti sub#ektov Rossijskoj Federacii za 2013 god.* (In Russian) <http://market-access-solutions.ru/analytics/epidemiology/1762-doklad-o-sostojanii-zdorovya-naseleniya-i-organizacii-zdravoochranenija-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-subektov-rf-za-2013-god.html>
5. Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2013 году. Департамент природных ресурсов и экологии Кемеровской области. Кемерово 2014: 1-584. / *Doklad o sostojanii i ohrane okružhajushhej sredy Kemerovskoj oblasti v 2013 godu.* Departament prirodnyh resursov i jekologii Kemerovskoj oblasti. Kemerovo 2014: 1-584. (In Russian)
6. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition.* European Heart Network and European Society of Cardiology, September 2012. www.ehnheart.org.
7. Табакаев М.В., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В. Структурирование химических загрязнителей атмосферного воздуха и экологическое районирование для оценки здоровья населения крупного промышленного центра. *Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН* 2013; №6 (94): 102-107. / *Tabakaev M.V., Maksimov S.A., Shapovalova Je.B., Artamonova G.V. Strukturirovanie himicheskikh zagrjaznitelej atmosfernogo vozduha i jekologicheskoe rajonirovanie dlja ocenki zdorov'ja naselenija krupnogo promyshlennogo centra.* *Bjulleten' VSNC SO RAMN* 2013; №6 (94): 102-107. (In Russian)
8. Максимов С.А., Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Первичный инфаркт миокарда и экология крупного промышленного центра. *Материалы 4 съезда кардиологов СФО «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике».* Кемерово 2011: 108. / *Maksimov S.A., Krjuchkov D.V., Artamonova G.V. Pervichnyj infarkt miokarda i jekologija krupnogo promyshlennogo centra.* *Materialy 4 s#ezda kardiologov SFO «Serdechno-sosudistye zabolevanija: ot pervichnoj profilaktiki do vysokih tehnologij v povsednevnoj praktike».* Kemerovo 2011: 108. (In Russian)
9. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Крючков Д.В. и др. Популяционные закономерности инфаркта миокарда в условиях антропогенного загрязнения. *Материалы XLVII научно-практической конференции с*

- международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». Новокузнецк 2012: 191-193/ Shapovalova Je.B., Maksimov S.A., Krjuchkov D.V. i dr. Populjacionnye zakonomernosti ninfarkta miokarda v uslovijah antropotehnogenного zagrjaznenija. Materialy XLVII nauchno-praktičeskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Gigiena, organizacija zdorvoohranenija i profpatologija». Novokuzneck 2012: 191-193. (In Russian)
10. Табакаев М.В., Артамонова Г.В. Загрязнение атмосферного воздуха города Кемерово в качестве фактора риска неблагоприятного исхода инфаркта миокарда. Материалы 10 международной научно-практической конференции "Становление современной науки – 2014". Прага 2014: 39-40. / Tabakaev M.V., Artamonova G.V. Zagrjaznenie atmosfernogo vozduha goroda Kemerovo v kachestve faktora riska neblagoprijatnogo ishoda infarkta miokarda. Materialy 10 mezhdunarodnoj nauchno-praktičeskoj konferencii "Stanovlenie sovremennoj nauki – 2014". Praga 2014: 39-40. (In Russian)
 11. Бойцов С.А., Кузнецов А.С., Лукьянов М.М. Влияние аномально высоких температур и загрязнения воздуха в летние месяцы на смертность населения Москвы и возможности прогнозирования смертности с помощью моделей линейного регрессионного анализа. Профилактическая медицина 2013; 6: 63-70. / Bojcov S.A., Kuznecov A.S., Luk'janov M.M. Vlijanie anomal'no vysokih temperatur i zagrjaznenija vozduha v letnie mesjacy na smertnost' naselenija Moskvy i vozmozhnosti prognozirovanija smertnosti s pomoshh'ju modelej linejnogo regressionnogo analiza. Profilaktičeskaja medicina 2013; 6: 63-70. (In Russian)
 12. Brook R., Franklin B., Gascio W. et al. Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 2655–2671.
 13. Barnett A., Dobson A., McElduff P. et al. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J. Epidemiol Community Health*. 2005. Vol. 59. P. 551–557.
 14. Stewart S., McIntyre K., Capewell S. et al. Heart Failure in a Cold Climate: Seasonal Variation in Heart Failure-Related Morbidity and Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 39. P. 760-766.
 15. Концевая А.В., Лукьянов М.М., Худяков М.Б. Сезонные и помесячные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. Российский кардиологический журнал 2013; 11: 25-30. / Koncevaja A.V., Luk'janov M.M., Hudjakov M.B. Sezonnnye i pomesjachnyje izmenenija smertnosti v regionah Rossijskoj Federacii s razlichnymi klimato-geograficheskimimi harakteristikami. Rossijskij kardiologičeskij zhurnal 2013; 11: 25-30. (In Russian)
 16. Barnett A., Hajat S., Gasparini A. et al. Cold and heat waves in the United States. *Environ Res*. 2012. Vol. 112. P. 218–224.
 17. Rocklöv J, Ebi K, Forsberg B. Mortality related to temperature and persistent extreme temperatures: a study of cause-specific and age-stratified mortality. *Occup. Environ Med*. 2011. Vol. 68. P. 531–536.
 18. Kyselý J., Plavcová E., Davidkovová H. et al. Comparison of hot and cold spell effects on cardiovascular mortality in individual population groups in the Czech Republic. *Climate Res*. 2011. Vol. 49. P. 113–129.
 19. Miron I., Montero J., Criado-Alvarez J. et al. Intense cold and mortality in Castile-La Mancha (Spain): study of mortality trigger thresholds from 1975 to 2003. *Int J. Biometeorol*. 2012. Vol. 56. P. 145–152.
 20. Kyselý J., Pokorná L., Kynčl J. et al. Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic. *BMC Public Health*. 2009. Vol. 9. P. 19.
 21. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; том 9 №6: 627-632 / Bojcov S.A., Luk'janov M.M., Koncevaja A.V. Osobennosti sezonnoj smertnosti naselenija ot boleznej sistemy krovoobrashhenija v zimnij period v regionah Rossijskoj Federacii s razlichnymi klimato-geograficheskimimi harakteristikami. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2013; tom 9 №6: 627-632. (In Russian)
 22. Metzger K, Tolbert P., Klein M. Ambient Air Pollution and Cardiovascular Emergency Department Visits. *Epidemiology*. 2004. Vol. 15. P. 46–56.
 23. Wolf K., Schneider A., Breitner S. et al. Air temperature and the occurrence of myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 735–742.
 24. Wang Y., Lin Y., Chuang C. et al. Associating emergency room visits with first and prolonged extreme temperature event in Taiwan: a population-based cohort study. *Sci Total Environ*. 2012. Vol. 416. P. 97–104.
 25. Verberkmoes N., Hamad S., Woorst T. et al. Impact of temperature and atmospheric pressure on the incidence of major acute cardiovascular events. *Neth Heart J*. 2012. Vol. 20. P. 193–196.
 26. Liqun L., Susanne B., Xiaochuan P. et al. Associations between air temperature and cardiorespiratory mortality in the urban area of Beijing, China: a time-series analysis. *Environmental Health* 2011. 25;10:51.
 27. Danet S., Richard F., Montaye M. et al. Unhealthy Effects of Atmospheric Temperature and Pressure on the Occurrence of Myocardial Infarction and Coronary Deaths : A 10-Year Survey: The Lille-World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1-7.
 28. Gardner B, Ling F, Hopke PK et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study. *Particle and Fibre Toxicology*. 2014. Vol. 11. P. 1-11.
 29. Milojevic A., Wilkinson P., Armstrong B. et al. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart*. 2014;100(14):1093-1098.
 30. Mills N., Tornqvist M., Gonzalez E. et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. P. 1075-1082.
 31. Urch B., Silverman F., Corey P. et al. Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environ Health Perspect*. 2005. Vol. 113. P. 1052-1055.

32. Pery A., Brochot C., Hoet P. et al. Development of a physiologically based kinetic model for 99m-technetium-labelled carbon nanoparticles inhaled by humans. *Inhal Toxicol.* 2009. Vol. 21. P. 1099-1107.
33. Mutlu G., Green D., Bellmeyer A. et al. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway. *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 2952-2961.
34. Kido T., Tamagawa E., Bai K. et al. Particulate matter induces translocation of IL-6 from the lung to the systemic circulation. *Am J. Respir. Cell Mol Biol.* 2011. Vol. 44. P. 197-204.
35. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н., Головкин А.С. Ремоделирование сосудов и сердечной мышцы при экспериментальном антракосиликозе. Сборник материалов международной научной конференции Россия, г. Москва, 26-28 июня 2014 г. Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия: 112 – 118. / Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Mihajlova N.N., Golovkin A.S. Remodelirovanie sosudov i serdechnoj myshcy pri jeksperimental'nom antrakosilikoze. Sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii Rossiya, g. Moskva, 26-28 ijunja 2014 g. Klinicheskaja i profilakticheskaja medicina: opyt i novye otkrytija: 112 – 118. (In Russian)
36. Santos U., Terra-Filho M., Lin, C.A. et al. Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in Sao Paulo, Brazil. *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2008. Vol. 62. P. 267-272.
37. Chan C., Chuang K., Su T. et al. Association between nitrogen dioxide and heart rate variability in a susceptible population. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005. Vol. 12. P. 580-586.
38. Cyrus J. et al. Variation of NO₂ and NO_x concentrations between and within 36 European study areas: results from the ESCAPE study. *Atmospheric Environment.* 2012. Vol. 62. P. 374-390.
39. Chen R., Samoli E., Wong C.M. et al. Associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality in 17 Chinese cities: the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES). *Environment Int.* 2012. Vol. 45. P. 32-38.
40. Zeka A., Schwartz J. Estimating the independent effects of multiple pollutants in the presence of measurement error: an application of a measurement-error-resistant technique. *Environmental Health Perspectives.* 2004. Vol. 112, N 17. P. 1686-1690.
41. Wilcosky T., Tyroler H. Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. *J. Occup. Med.* 1983. Vol. 25. P. 879-885.
42. Newby T., Blomberg A., Gonzalez M. et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. P. 395-400.
43. Air Quality Guidelines for Europe, 2-nd edition, WHO Regional publications, European Series, no. 91. Copenhagen. P. 288. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
44. Табакаев М.В., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В. Структурирование химических загрязнителей атмосферного воздуха и экологическое районирование для оценки здоровья населения крупного промышленного центра. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2013; 6 (94): 102-107. / Tabakaev M.V., Maksimov S.A., Shapovalova Je.B., Artamonova G.V. Strukturirovanie himicheskikh zagrjaznitelej atmosfernogo vozduha i jekologicheskoe rajonirovanie dlja ocenki zdorov'ja naselenija krupnogo promyshlennogo centra. *Bulleten' VSNC SO RAMN* 2013; 6 (94): 102-107. (In Russian)
45. Максимов С.А., Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Первичный инфаркт миокарда и экология крупного промышленного центра. Материалы 4 съезда кардиологов СФО «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике». Кемерово 2011: 108. / Maksimov S.A., Krjuchkov D.V., Artamonova G.V. Pervichnyj infarkt miokarda i jekologija krupnogo promyshlennogo centra. *Materialy 4 s#ezda kardiologov SFO «Serdechno-sosudistye zabolevanija: ot pervichnoj profilaktiki do vysokih tehnologij v povsednevnoj praktike».* Kemerovo 2011: 108. (In Russian)
46. Артамонова Г.В., Шаповалова Э.Б., Максимов С.А. и др. Окружающая среда как фактор риска развития ишемической болезни сердца в урбанизованном регионе с развитой химической промышленностью. *Кардиология* 2012; 10: 86-90. / Artamonova G.V., Shapovalova Je.B., Maksimov S.A. i dr. Okruzhajushhaja sreda kak faktor riska razvitiya ishemichejskoj bolezni serdca v urbanizovannom regione s razvitoj himicheskoi promyshlennost'ju. *Kardiologija* 2012; 10: 86-90. (In Russian)

ПЛАЗМЕННЫЙ АПЕЛИН У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

А.В. Федотова, Т.Н. Панова, А.А. Демидов, Е.Н. Чернышева

Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ

APELIN PLASMA LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

A.V. Fedotova, T.N. Panova, A.A. Denidov, E.N. Chernysheva

The department of hospital therapy of Astrakhan State Medical University of Health Care Ministry, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Актуальность: большой вклад в суммарный риск сердечно-сосудистой смертности имеет повышенное артериальное давление. Открываются все новые аспекты патогенеза гипертонии. В гуморальной регуляции артериального давления, помимо прочего, участвует пептид апелин, синтезирующийся жировой клетчаткой.

Цель: исследовать уровень плазменного апелина у пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия у них артериальной гипертонии.

Материалы и методы: было отобрано 80 мужчин с ожирением, группу контроля составили 30 мужчин с нормальной массой тела и нормальным уровнем артериального давления. Испытуемым проводился комплекс обследования: антропометрическое обследование (рост, вес, расчет индекса массы тела, обхват талии, обхват бедер, расчет обхвата талии/обхвата бедер), измерение артериального давления, исследование уровня плазменного апелина методом иммуноферментного анализа.

Результаты: оказалось, что уровень плазменного апелина у лиц с ожирением выше, чем у здоровых добровольцев. Достоверного отличия уровня плазменного апелина у пациентов с ожирением, а также с повышенным артериальным давлением и без такового, обнаружено не было, но выявилась тенденция к нарастанию данного показателя с увеличением цифр артериального давления. Также имеет место статистически значимое увеличение уровня плазменного апелина при нарастании артериальной гипертонии от 1 ко 2 степени, а при переходе от 2 к 3 степени плазменный апелин снижается, но остается выше физиологического уровня.

Выводы: Уровень плазменного апелина у лиц с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Уровень плазменного апелина при ожирении ниже у лиц с артериальной гипертонией, чем у лиц без артериальной гипертонии. При нарастании степени артериальной гипертонии от 1 ко 2 происходит увеличение содержания плазменного апелина, при 3 степени происходит его снижение - срыв защитных механизмов.

Ключевые слова: апелин, гипертония, ожирение.

SUMMARY

Actuality: the great contribution to total cardiovascular risk is high blood pressure. New aspects of the pathogenesis of hypertension are opening each day. In humoral regulation of blood pressure, among other things, involved apelin- peptide synthesized by fatty tissue.

Objective: to investigate apelinplasma levels in patients withobese, depending on hypertension.

Design and Methods: we examined 80 obese men. The control group was composed of 30 men with normal weight and normal blood pressure levels. Patients carried out a complex examination: anthropometric examination (height, weight, BMI calculation, waist circumference, hip circumference, calculation of OT/OB), blood pressure measurement, ELISA measurement of plasma apelin.

The Results: it was found that the plasma levels of apelin in obese patients is higher than in healthy volunteers. Reliable differences plasma level apelin obese patients, as well as high blood pressure, and without it, was found, but was revealed tendency to increase this index to increase blood pressure numbers.

Also, there is a statistically significant increase in plasma apelin with an increase in hypertension from 1 to 2nd degree, and in passing from 2 to 3 degrees AG plasma apelin decreases, but remains higher than the physiological level.

Conclusions: the level of plasma apelin in obese patients was significantly higher than in those with normal weight. The level of plasma apelin in obese is lower in people with hypertension than in those without hypertension. With an increase in the degree of hypertension from 1 to 2 is an increase in the content of the plasma apelin at 3 degrees is its reduction - failure of protective mechanisms.

Key words: apelin, hypertension, obesity.

Сведения об авторах

Панова Тамара Николаевна	д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ
Демидов Алексей Александрович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ГБОУ ВПО Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ
Чернышева Елена Николаевна	к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ
Ответственный за связь с редакцией: Федотова Алена Владимировна	аспирант кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ Адрес: г. Астрахань, ул. М. Максаковой 39/10, кв. 69. Тел.: 8-909-376-19-48. E-mail: fedotova_alena_v@mail.ru

Введение

Как известно, патология сердечно-сосудистой системы многие годы удерживает за собой первое место в мире среди других причин смертности. Это объясняет повышенный интерес к данной проблеме.

Среди факторов риска сердечно-сосудистой патологии особое место занимают гипертония и ожирение, так как являются изолированными факторами риска высокой смертности. Клиническими особенностями течения артериальной гипертонии при сопутствующих метаболических нарушениях являются: частое формирование рефрактерной гипертонии, раннее поражение органов-мишеней – развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящей к дисфункции миокарда, почечной гиперфильтрации и микроальбуминурии, снижение эластичности аорты и артерий [1].

Несмотря на изучение патогенетических механизмов гипертонии, вопрос о функционировании системы по снижению АД в физиологических условиях остается открытым. Механизмы действия современных гипотензивных препаратов основаны на ослаблении активности патогенетических путей артериальной гипертонии. Препаратов, воздействующих на активизацию физиологических гипотензивных механизмов сегодня не существует в связи с низкой изученностью данного вопроса. Но исследования в этом направлении не прекращаются.

Особый интерес вызывает недавно открытая система апелин – APJ. В большинстве научных работ указывается на выраженный гипотензивный ответ на экзогенный апелин [2]. На модели лабораторного животного показан эндотелий – зависимый NO – опосредованный механизм сосудорасширяющего эффекта эндогенного апелина [3].

Известно, что одним из основных источников синтеза эндогенного апелина является жировая клетчатка. Уровни плазменного апелина у пациентов с ожирением выше, чем у здоровых людей без ожирения [4]. Не вызывает сомнения связь избыточной массы тела с повышением уровня артериального давления.

На основании этого была сформулирована цель нашего исследования: изучить уровень плазменного апелина у пациентов с различной степенью ожирения в зависимости от наличия или отсутствия у них артериальной гипертонии.

Материалы и методы

Проведение данного исследования было одобрено Этическим комитетом (протокол заседания №7 от 11 декабря 2012 года). На условиях добровольного информированного согласия нами было обследовано 80 мужчин с ожирением в возрасте от 25,0 до 60,0 лет – 51,0 (46,0; 56,0) год.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25 лет и старше 60 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, инфаркт миокарда в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, декомпенсация сахарного диабета, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, острые и хронические заболевания почек.

Группу контроля составили 30 мужчин без ожирения и артериальной гипертонии в возрасте 47,0 (43,0; 54,0) лет.

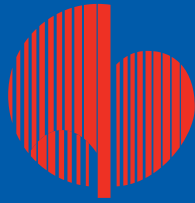
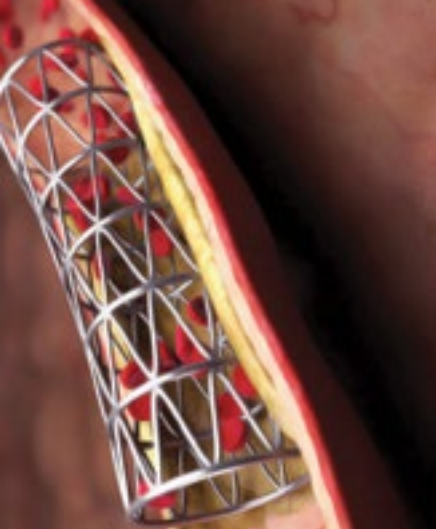
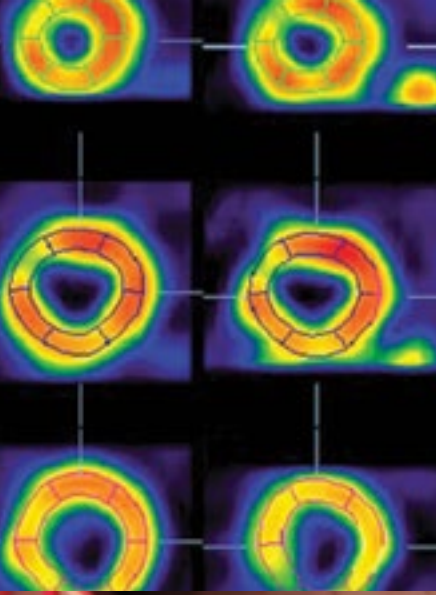
Протокол исследования включал антропометрическое обследование: измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ, см) и окружности бедер (ОБ, см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); вычисление индекса массы тела (ИМТ = вес/рост², кг/м²). Также всем испытуемым проводилось трехкратное измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, мм рт.ст.) в положении сидя по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций ВНОК [5].

Методом ИФА исследовали уровень плазменного апелина – набор Apelin – 12 (Human, Rat, Mouse, Bovine) EIAK от Phoenix Pharmaceuticals Inc., USA – референсный интервал от 0,2 до 0,7 нг/мл и инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin Accu Bind Elisa».

Как видно из таблицы 1, имеют место статистически значимые различия по всем исследуемым показателям, кроме возраста и роста, между пациентами с ожирением и группой контроля, $p < 0,05$.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ STATISTICA 7,0 (StatSoft, версия 7, USA). Распределение количественных признаков было проверено с использованием критерия Шапиро – Уилкса.

В связи с тем, что распределение отличается от нормального, для описания этих признаков использовались непараметрические методы статистики. Межгрупповые отличия оценивались при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

24 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

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

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

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

Таблица 1. Характеристика клинико – лабораторных показателей исследуемых групп

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n=30)	Больные с ожирением (n=80)
Возраст (года)	51,0 (46,0; 56,0)	47,0 (43,0; 54,0)
Рост, см	174,0 (168,0;178,0)	175,0 (172,0;178,0)
Вес, кг	73,0 (55,0;84,0)	98,0 (90,0;110,0)*
Индекс массы тела, кг/м ²	24,0(22,0;28,0)	32,0 (29,0;35,0) *
Окружность талии, см	87,0(84,0;92,0)	113,0 (103,0;122,0) *
Окружность бедер, см	100,0(92,0;107,0)	112,0(94,0;110,0) *
Индекс ОТ/ОБ	0,8 (0,82;0,95)	1,01 (0,97;1,06)*
Уровень САД (мм рт. ст.)	120,0 (115,0;125,0)	150,0 (125,0;165,0)*
Уровень ДАД (мм рт. ст.)	75,0 (70,0;80,0)	80,0 (80,0;90,0)*

Примечание:* - по данному признаку имеется статистически значимое межгрупповое различие ($p < 0,05$ - при сравнении исследуемой группы и контроля).

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика групп с ожирением с артериальной гипертензией и без неё

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	группа 1 (n=37)	группа 2 (n=43)
Рост, см	173,5 (170,0;179,0)	176,0 (173,0;178,0)
Вес, кг	105,0 (97,0;114,0)	98,0 (90,0;100,0)*
Индекс массы тела, кг/м ²	35,0 (33,0;37,0)	32,0 (28,0;35,0)*
Аполип, нг/мл	0,99 (0,46;1,69)	1,05 (0,36;1,60)
Окружность талии, см	121,0 (113,5;123,5)	111,0 (102,0;120,0)*
Окружность бедер, см	113,0 (108,5;119,0)	112,0 (110,0;117,0)
Индекс ОТ/ОБ	1,04 (1,00;1,09)	1,0 (0,96;1,04)*
Уровень САД (мм рт. ст.)	167,5 (150,0;185,0)	120,0 (110,0;125,0)*
Уровень ДАД (мм рт. ст.)	90,0 (85,0;95,0)	70,0 (65,0;75,0)*

Примечание:* $p < 0,05$ - при сравнении исследуемых групп

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика групп с ожирением в зависимости от степени повышения артериального давления

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы		
	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=12)	Группа 3 (n=11)
Рост, см	173,5 (170,0;178,0)	175,0 (171,5;180,0)	172,0 (171,0;176,0)
Вес, кг	108,5 (98,0;120,0)	106,5 (100,0;110,0)*	101,5 (96,0;115,0) **
Индекс массы тела	36,0 (33,0;38,0)	34,5 (32,0;36,5)*	34,5 (33,0;35,0)**
Аполип, нг/мл	0,87 (0,37;1,83)	1,43 (0,7;1,61)*	1,06 (0,26;1,3)**
Окружность талии, см	121,0 (105,0;123,0)	119,0 (115,0;123,5)*	121,5 (111,0;125,0)
Окружность бедер, см	114,5 (103,0;120,0)	114,0 (111,0;118,5)	111,5 (108,0;118,0)
Индекс ОТ/ОБ	1,02 (0,95;1,19)	1,04 (1,01;1,09)*	1,07 (1,0;1,09)**
Уровень САД (мм рт. ст.)	150,0 (145,0;155,0)	170,0(165,0;172,5)*	195,0 (182,5;200,0)**
Уровень ДАД (мм рт. ст.)	80,0 (80,0;85,0)	90,0 (85,0;90,0)*	95,0 (90,0;100,0)**

Примечание:

* достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$) при сравнении групп с 1 и 2 степени гипертензии

** достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$) при сравнении групп с 2 и 3 степени гипертензии

Различие считалось достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

Показатель плазменного апелина в группе с ожирением составил 0,87 (0,37;1,53) нг/мл, в контрольной группе - 0,69 (0,31; 2,21) нг/мл. По данному показателю имеют место статистически значимые межгрупповые отличия ($p < 0,05$), помимо этого в группе с ожирением показатель плазменного апелина выше физиологической нормы.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь средней силы между плазменным уровнем апелина и объемом талии ($r=0,39$; $p < 0,05$), а также между показателем апелина и индексом ОТ/ОБ ($r=0,41$; $p < 0,05$). Достоверной взаимосвязи между уровнем САД и ДАД и уровнем плазменного апелина на этом этапе не получено.

Далее мы разделили пациентов на две группы: с ожирением и повышенным АД (подгруппа 1), а также с ожирением без повышенного АД (группа 2).

Как видно из таблицы 2, у лиц с ожирением уровень апелина достоверно не различался как при наличии, так и при отсутствии артериальной гипертензии, однако отмечена тенденция к снижению плазменного апелина по мере увеличения уровня АД. Это вполне согласуется с литературными данными - апелин в организме лабораторных животных действовал как периферических вазодилататор в системе защиты организма от повреждающего действия артериальной гипертензии.

При проведении корреляционного анализа выяснилось, что уровень плазменного апелина имеет прямую взаимосвязь средней силы с объемом талии и индексом ОТ/ОБ. Это также согласуется с литературными данными о том, что апелин синтезируется абдоминальной жировой клетчаткой и косвенно отражает количество висцеральных жировых отложений.

Для дальнейшего анализа мы разделили всех пациентов с повышенным АД по степени артериальной гипертензии на группы: с 1 степенью (САД – 140-159 мм рт. ст., ДАД – 80-89 мм рт. ст.), со второй степенью (САД – 160-179 мм рт. ст., ДАД – 90-99 мм рт. ст.), и с третьей степенью (САД > 180 мм рт. ст., ДАД > 100 мм рт. ст.) артериальной гипертензии в соответствии с рекомендациями ВНОК по артериальной гипертензии [5].

Как видно из таблицы 3, имеет место статистически значимое увеличение уровня плазменного апелина при нарастании АД от 1 ко 2 степени повышения АД, а при переходе от 2 к 3 степени АД плазменный апелин снижается, но остается выше физиологического уровня. Этот феномен можно рассматривать как активизацию защитной системы при увеличении давления, а при дальнейшем нарастании артериальной гипертензии как срыв работы защитного механизма апелина. Полученные результаты вполне согласуются с данными исследований на лабораторных животных.

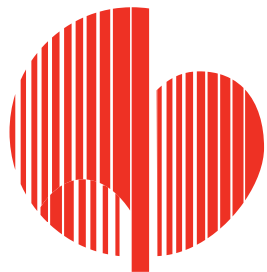
Выводы:

1. Уровень плазменного апелина у лиц с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела.
2. Уровень плазменного апелина при ожирении ниже у лиц с артериальной гипертензией, чем у лиц без артериальной гипертензии.
3. При нарастании степени артериальной гипертензии

от 1 ко 2 происходит увеличение содержания плазменного апелина, при 3 степени происходит его снижение - срыв защитных механизмов.

Список литературы

1. *Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации, Москва, 2013, стр. 9. / Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendacii, Moskva, 2013, str. 9. (In Russian)*
2. Lee D. K., Saldivia V. R., Nguyen T., Cheng R. et al. *Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonize its hypotensive action. Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, № 1. – P. 231–236.*
3. Brame A, Maguire J., Yang P., Dyson A. et al. *Design, Characterization, and First-In-Human Study of the Vascular Actions of a Novel Biased Apelin Receptor Agonist. Hypertension. – 2015. – Vol. 65, №. – P. 834–840.*
4. Boucher J., Masri B., Daviaud D., Gesta S. et al. *Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology - 2005; №146: P. 1764-1771.*
5. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Москва, 2009 – стр. 3-4. / Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii, Moskva, 2009 – str. 3-4. (In Russian)*



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



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПРИ ДИФфуЗНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Р.С. Акчурин, Д.В. Саличкин, А.В. Емельянов, Д.М. Галаяутдинов, В.П. Васильев, А.А. Ширяев

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

CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING FOR DIFFUSE AND DISTAL LESIONS OF CORONARY ARTERIES

R.S. Akchurin, D.V. Salichkin, A.V. Emelianov, D.M. Galyautdinov, V.P. Vasilev, A.A. Shiryayev

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

РЕЗЮМЕ

Особую категорию среди больных ишемической болезнью сердца составляют пациенты с диффузным поражением коронарных артерий. В последнее время, широкое внедрение чрезкожных коронарных вмешательств привело к увеличению количества больных с диффузным коронарным атеросклерозом при операциях коронарного шунтирования. Дистальные и диффузные поражения КА ассоциируются с худшими результатами вмешательства. В настоящее время не существует общепринятых критериев и классификации диффузного поражения коронарного русла, что мешает объективной оценке предполагаемых результатов оперативного лечения. Интеграция диффузного поражения в шкалу оценки риска операции могла бы увеличить точность прогноза.

Ключевые слова: диффузное поражение коронарных артерий, коронарное шунтирование.

SUMMARY

Patients with diffuse coronary disease is a special category among those who are underwent coronary artery bypass grafting. Currently, increasing of number of percutaneous coronary interventions has led to a growing percentage of patients with diffuse disease in coronary bypass surgery. This type of lesion is associated with worsening of outcomes and mortality. There are no standard criterions and classification of diffuse lesion of coronary arteries presently. It negatively impact on expected results. Diffusely coronary disease inclusion in models of patient-specific risk may improve their accuracy of prognosis.

Key words: coronary bypass grafting, diffuse lesions of coronary arteries.

Сведения об авторах

Акчурин Ренат Сулейманович	Зам. директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Академик РАН, проф., руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Емельянов Александр Владимирович	аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Галаяутдинов Дамир Мажитович	д.м.н. старший научный сотрудник лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Васильев Владислав Петрович	к.м.н. старший научный сотрудник лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ширяев Андрей Андреевич	д.м.н., проф., руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Саличкин Дмитрий Владимирович	аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, dmitrij-salichkin@yandex.ru, тел 8-925-374-28-80, 8 (495) 414-51-15, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

Введение

На сегодняшний день наиболее эффективным хирургическим методом лечения пациентов с трехсосудистым поражением является коронарное шунтирование. Однако, с широким внедрением в клиническую практику чрезкожных методов реваскуляризации миокарда, в последнее время, по тем или иным причинам, эндоваскулярному методу отдается предпочтение [1], несмотря на то, что пятилетняя выживаемость больных, перенесших коронарное шунтирование превосходит результаты коронарной ангиопластики [2-4]. В конечном счете, коронарному шунтированию чаще подвергаются больные с тяжелым поражением коронарного русла, которым невозможно выполнить чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и высоким индексом коморбидности. Особую категорию среди этих больных представляют пациенты с диффузным поражением коронарного русла. По данным некоторых авторов диффузный характер поражения венечных артерий является независимым предиктором плохих результатов и смертности у пациентов, которым выполняется операция коронарного шунтирования [5].

Хотя распространенный коронарный атеросклероз ассоциируется с худшими результатами оперативного лечения, оценка состояния дистального русла не входит в существующие шкалы оценки хирургического риска [6-12], так как не существует однозначных, общепринятых объективных критериев диффузного поражения коронарного бассейна и большинство существующих определений неоднозначны и субъективны. В результате отсутствует единая классификация диффузного поражения, определяющая наличие и степень тяжести процесса, а также отсутствуют общепринятые рекомендации по лечению.

Несмотря на высокий современный уровень коронарной хирургии, возможности адекватного восстановления кровоснабжения миокарда при диффузном коронарном атеросклерозе ограничены. Поэтому, особое значение приобретают сложные реконструктивные операции (эндартерэктомия, пластика стенки коронарной артерии (КА) аутовеной, шунт-пластика КА, секвенциальное шунтирование, гибридный подход), позволяющие восстановить кровоток в измененных сосудах сердца [13-19].

Диагностика диффузного поражения коронарных артерий

Коронарная ангиография остается основным методом оценки состояния сосудов сердца [20-22], однако, данные ее не всегда позволяют определить степень поражения артерии. По ангиографии трудно оценить начальные признаки атеросклероза и состояние стенки.

Mintz и соавт. (1995 г.) провели сравнительный анализ внутрисосудистого ультразвукового исследования и коронароангиографии. Лишь 6.8% сегментов КА, состояние которых по данным ангиограммы расценивали как удовлетворительное, оказались интактными [23].

По данным аутопсий (E.N. Arnett и соавт., (1979 г.)), артерии, имеющие ангиографические стенозы до 50% и 75%, фактически были сужены до 75% и 95%, что объясняется сужением просвета артерии на фоне диффузного поражения [24]. Некоторые авторы отмечают, что у половины больных

поражение коронарного русла при интраоперационной ревизии более выражено, чем при коронароангиографии [25-28].

Немаловажное значение в диагностике диффузного атеросклероза занимает мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ангиография КА. Основное значение метода заключается в определении толщины стенок, а также в верификации атеросклеротических изменений на протяжении сосуда, которые могут быть не выявлены на ангиограмме [29,30], но имеют значение при выборе места формирования дистального анастомоза или прогнозировании эндартерэктомии.

Особая роль диагностики диффузного поражения отмечается у больных с сахарным диабетом. В ранних исследованиях, которые были направлены на определение роли диабета в развитии типа поражения, прямой связи между диффузным атеросклерозом коронарных артерий и сахарным диабетом выявлено не было [31,32]. Однако в дальнейших исследованиях выяснилось, что сахарный диабет ассоциируется с более тяжелым поражением венечных артерий по числу пораженных сосудов и дистальному уровню изменений, отмечены худшие результаты оперативного лечения, по сравнению с эффективностью лечения больных без сахарного диабета [33-37].

Особенности коронарного кровотока и перфузии миокарда при диффузном поражении коронарных артерий

При диффузных поражениях развитие протяженных стенозов и окклюзии КА ведет к блокированию коронарного русла, кровоснабжающего жизнеспособный миокард. Множественные поражения основных КА на протяжении приводят к изменению коронарного русла с функционированием коллатералей и формированием градиентов перфузионного давления. Эти механизмы компенсации обеспечивают лишь около 25% необходимой коронарной перфузии. Поэтому сократительная способность миокарда и функциональные резервы у больных с диффузным поражением артерий сердца заведомо снижены [38-40].

В отличие от локального поражения коронарного бассейна, когда дефекты перфузии миокарда имеют сегментарный характер и проявляются при наличии гемодинамически значимого стеноза, при диффузном коронарном поражении отмечается снижение перфузии миокарда даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов. Таким образом, ишемия миокарда может развиваться при менее выраженных стенозах (<70%), поэтому определение показаний к оперативному лечению при таком типе поражения является более сложной задачей [41].

Существующие классификации диффузного и дистального поражения коронарных артерий

Впервые термин диффузное поражение упоминается в классификации типов поражения коронарных артерий американской ассоциации кардиологов в 1988, на основании которой прогнозировалась вероятность успеха операции коронарного шунтирования. В рамках этой классификации выделяется 3 типа (А, В и С) поражения коронарной артерии. Тип поражения С включает в себя повышенную извитость, ангуляцию более 90 градусов и диффузное поражение артерии (протяженностью более 2 см) [42].

Таблица 1. Классификация тяжести поражения дистального русла

Состояние дистального русла	Интраоперационная оценка
Нормальное дистальное русло	Зонд 2 мм проходит без сопротивления.
Легкая степень тяжести	Проведение 1,5 мм зонда без сопротивления или 2 мм зонда с сопротивлением и наличием незначимых стенозов.
Средняя степень тяжести	Свободное проведение 1 мм зонда или 1,5 мм зонда с сопротивлением и наличием 1 или более значимых стенозов, которые невозможно шунтировать в следствии их дистального расположения.
Тяжелое поражение дистального русла	Невозможность зондирования артерии 1 мм зондом или проведение 1 мм бужа с сопротивлением и наличие диффузного поражения или кальциноза.

Таблица 2. Разделение коронарного дерева на сегменты

Коронарный сегмент	Вес	
	Правый тип	Левый тип
Проксимальная часть ПНА включая 1 септальную ветвь	1,5	1,5
Дистальная часть ПНА	1,5	1,5
ДА 1	1	1
ДА 2	0	0
ДА 3	0	0
АТК 1	1	1
АТК 2	1	11
ЗБВ от ОА	0	0,5
ЗМЖВ от ОА	0	1,5
ЗМЖВ от ПКА	1,5	0
ЗБВ от ПКА	0,5	0
Сумма	8	8

ПНА – передняя нисходящая артерия; ДА1 - 1-я диагональная артерия; ДА2 - 2-я диагональная артерия; ДА3 -31-я диагональная артерия; АТК1 – 1-я артерия тупого края; АТ2 – 2-я артерия тупого края; ЗБВ – заднее-боковая ветвь; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 3. Количественная оценка в баллах сегмента коронарной артерии

Количество баллов	Описание
0	Отсутствие значимого поражения
1	Нормальная артерия, диаметр >2мм
2	1,5-2,0 мм
3	1,0-1,5 мм
4	0,5-1,0 мм
5	< 0,5 мм или тотальная окклюзия с плохо визуализируемым руслом.

В настоящее время не существует единой, общепринятой классификации, которая бы содержала критерии наличия и степени тяжести данного вида поражения у больного.

Согласно шкале Syntax Score производится оценка коронарного русла дистальнее места стеноза и оно считается диффузным в случае малого диаметра сосуда (менее 2 мм) на протяжении 75% сегмента артерии дистальнее поражения, независимо от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения артерии этого участка [43].

Некоторыми авторами была предложена классификация тяжести поражения дистального русла, основанная на интраоперационном измерении диаметра коронарной артерии методом ее зондирования градуированными пробниками дистальнее анастомоза. Согласно этой методике состояние дистального русла оценивалось как нормальное, легкой, средней и тяжелой степени тяжести в зависимости от результатов измерения (табл. 1) [44].

В настоящий момент, единственной шкалой, позволяющей дать дооперационную, количественную оценку степени диффузного и дистального поражения коронарного русла является метод квантификации дистального коронарного русла, предложенный канадскими исследователями [45]. Принцип указанного метода заключается в разделении левого желудочка на 8 приблизительно одинаковых областей (аналогично принципу, разработанному в рамках исследования CASS [42]). Коронарный бассейн также разделяется на сегменты, каждому из которых присваивается условный вес на основании области желудочка, которую он кровоснабжает. С учетом анатомии каждого пациента (тип кровоснабжения, варианты ветвления и размер артерий), присваиваемый сегменту вес корректируется с шагом 0,5 таким образом, что суммарный

вес коронарных сегментов составляет 8. Пример разделения коронарного русла на сегменты представлен в табл. 2. Гемодинамически значимыми считаются стеноз 50% ствола ЛКА и стеноз 70% магистральной коронарной артерии. Затем проводится количественная оценка сегмента в баллах в зависимости от стеноза и диаметра коронарной артерии дистальнее поражения (табл. 3).

Размер диагностического катетера используется как ориентир для измерения диаметра сосуда ($6F=2$ мм). Последним этапом проводится умножение веса каждого сегмента на соответствующее количество баллов с последующим суммированием всех сегментов. Таким образом, максимальное значение шкалы достигает 40, а минимальное – 8. Авторы классификации рассматривали цифру 18 и более как диффузное поражение дистального русла, не предлагая при этом оценки тяжести поражения и не сравнивая результат с интраоперационной картиной.

Заключение

Несмотря на очевидность того, что проблема диффузного поражения коронарных артерий существует, в настоящий момент отсутствует определение, классификация и показания к тому или иному методу реваскуляризации, которые бы отвечали как требованиям интервенционных кардиологов, так и требованиям коронарных хирургов. Нет сомнения, что диффузные и дистальные поражения венечных артерий негативно влияют на результаты хирургического лечения, поэтому необходима разработка общепринятой классификации указанного вида поражения с интеграцией ее в шкалу оценки риска оперативного вмешательства.

1. Epstein A.J., D.I. Polsky, F. Yang, et al. Coronary Revascularization Trends in the United States: 2001–2008 MS. *JAMA*. 2011.305(17): 1769–1776.
2. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med*. 2009.360:961–972.
3. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur. Heart J*. 2011.32: 2125–2134.
4. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013.381:629–638.
5. Michael McNeil, Karen Buth, Alan Brydie, et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007.31:827–833.
6. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989.79:13-12.
7. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister KE. Calculating risk and outcome: the Veterans Affairs database. *Ann Thorac Surg*. 1996.62:S6-11.
8. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, et al. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol*. 1996.28:1478-1487.
9. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, et al. ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg*. 1997.64:1050-1058.
10. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, et al. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score. *JAMA* 1992.267:2344-2348.
11. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation*. 1995.91:677-684.
12. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996.28:1147-1153.
13. Власов Г.П. Аорто-коронарное шунтирование у больных ИБС с множественным атеросклеротическим поражением венечных артерий: Диссертация док. мед. наук –М.-1987. / Vlasov G.P. Aorto-koronarnoe shuntirovanie u bol'nyh IBS s mnozhestvennym ateroskleroticheskim porazheniem venechnyh arterij: Discertacija dok. med. nauk –М.- 1987. (In Russian)
14. Михеев А.А., Залесов В.Е. Кранин Д.Л. и др. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с множественным поражением коронарных артерий. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1998. 9:39-40. / Miheev A.A., Zalesov V.E. Kranin D.L. i dr. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca s mnozhestvennym porazheniem koronarnyh arterij. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. – 1998. 9:39-40. (In Russian)
15. Barra J., Bezon E., Mondine P. et al. Surgical angioplasty with exclusion of atheromatous plaques in case of diffuse disease of the left anterior descending artery: 2 years' follow-up. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2000.17:509-514.
16. Follquet T.A., Laborde F., Temkine T. et al. Coronary artery revascularization without extracorporeal circulation. Indications and results. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg*. 1997.VII:870-875.
17. Fundaro P., Di Biasi P., Sertoli C Technical progress in coronary surgery. *Curr. Opin. Cardiol*. 1991.6(6): 892-897.
18. Santini F., Casali G., Lusini M. et al. Mid-term results after extensive vein patch reconstruction and internal mammary grafting of the diffusely diseased left anterior descending coronary artery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2002. 21:1020-1025.
19. Tasdemir O., Kiziltepe U., Haldun Y. et al. Long-term results of reconstructions of the left anterior descending coronary artery in diffuse atherosclerotic lesions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*.1996.112:745-754.
20. Keogh B.E., Bidstrup B.P. et. al. Angioscopic evaluation of intravascular morphology after coronary endarterectomy. *Ann. Thorac. Surg*. 1991. 52:766-771.
21. Rankin J.S., Newman G.E., Bashore T.M. et al. Clinical and angiographic assessment of complex mammary artery bypass grafting. *J. Thorac Cardiovasc. Surg*. 1986.92:832-846.
22. Terstein P.S., Warth D.C. Hag N. et al. High-speed rotational coronary atherectomy for patients with diffuse coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1991.18:1694-1701.
23. Mintz G.S., Painter J.A., Pichard A.D. et al. Atherosclerosis in angiographically “normal” coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995. 25:1479-1485.
24. Arnett E.N., Isner J.M., Redwood D.R. et al. Coronary

- artery narrowing in coronary artery disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann. Intern. Med.* 1979.91:350-356.
25. Работников В.С., Казаков Э.Н., Василидзе Т.В. и др. Эндартерэктомия с аортокоронарным шунтированием в хирургическом лечении ишемической болезни сердца. *Клиническая хирургия.* 1979. 9:49-52. / *Rabotnikov V.C., Kazakov Je.N., Vasilidze T.V. i dr. Jendarterektomija s aortokoronarnym shuntirovaniem v hirurgicheskom lechenii ishemicheskoi bolezni serdca. Klinicheskaja hirurgija.* 1979. 9:49-52. (In Russian)
 26. Сусеков А.Н. Некоторые аспекты атеросклероза - по итогам двух конгрессов. *Кардиология.* 1995. Т.35, № 7:61-67. / *Susekov A.N. Nekotorye aspekty ateroskleroza - po itogam dvuh kongressov. Kardiologija.* 1995. Т.35, № 7:61-67 (In Russian)
 27. Allen S.J. The pathophysiology of myocardial edema. *Principles of myocardial fluid balance. Curr. Opin. Anesthesiol.* 1994.7:12-17.
 28. Chilian W.M., Macrus M.L. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circulat. Res.* 1982.50:775-781.
 29. Armin Arbab-Zadeh, John Hoe. Quantification of Coronary Arterial Stenoses by Multidetector CT Angiography in Comparison With Conventional Angiography *J Am. Coll. Cardio. Img.* 2011;4(2):191-202.
 30. Gabija Pundziute, Joanne D. Schuijf, J. Wouter Jukema, et al. Prognostic Value of Multislice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007.49:62-70.
 31. Anthoni C. Dortimer, Prakash N. Shenoy, Robert A. Shiroff, et al. Diffuse Coronary Artery Disease in Diabetic Patients Fact or Fiction? *Circulation.* 1978.57:133-136.
 32. C. S. Wilson, G. T. Gau, R. E. Fulton, et al. Coronary Artery Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients: A Clinical and Angiographic Comparison. *Clin. Cardiol.* 1983.6:440-446.
 33. Kamal Ahmed Marghany, Mohmed Salem El Baz, Abou Bakr El Seddik Tammam et al. Comparison of coronary angiographic findings in diabetic and non diabetic women in Upper Egypt with non ST segment elevation myocardial infarction. *Journal of American Science* 2013;9(1)
 34. Laxman Dubey, Sogunuru Guruprasad, Gangapatnam Subramanyam. Relationship between type 2 diabetes mellitus and coronary artery lesion characteristics: a single center study. *Nepalese Heart Journal.* 2013.10.
 35. Trevor J. Orchard, Tina Costacou, Adam Kretowski, et al. Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2006.29:2528-2538.
 36. José M González Santos, Mario Castaño Ruiz Coronary Artery Surgery in Diabetic Patients *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1311-1322.
 37. François Ledru, Pierre Ducimetière, Salvatore Battaglia et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1543-1550.
 38. Dumanian V. Endarterectomy of the branch of the left coronary artery in combination with an aorta-to-coronary reversed saphenus vein graft. *J. Cardiovasc. Surg.* 1974.15:154-157.
 39. Fundaro P., Santoli C. Endarterectomia coronarica istato delliarte . *J. Ital. Cardiol.* 1986.16:835-844.
 40. Gale A.W., Chang V.P., Shanahan M.X., et al. Right coronary endarterectomy. A procedure with increased risk of perioperative infarction *Aust. NS. J. Surg.* 1977.47. № 4:515-518.
 41. K. Lance Gould, Yuko Nakagawa, Keiichi Nakagawa, et al. Frequency and Clinical Implications of Fluid Dynamically Significant Diffuse Coronary Artery Disease Manifest as Graded, Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Abnormalities by Noninvasive Positron Emission Tomography. *Circulation.* 2000; 101:1931-1939.
 42. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988;78:486-502.
 43. Georgios Sianos, Marie-Angèle Morel, Arie Pieter Kappetein, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease *EuroInterv.* 2005.1:219-227.
 44. Anjum Jalal. An objective method for grading of distal disease in the grafted coronary arteries. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2007.6: 451-455.
 45. Michelle M. Graham, R. Jane Chambers, Richard F. Davies. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: reliability and prognostic value for bypass operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1999.4: 618-627.

РАЗЛИЧИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ЕДИНЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ «СОВЕРШЕНСТВО» И НЕСОГЛАСОВАННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА IN VIVO

В.Н. Титов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

DIFFERENCE IN FILOGENEZE ETIOLOGICAL FACTORS AND UNIVERSAL PATHOGENESIS OF METABOLIC PANDEMIAS. RELATIVE BIOLOGICAL "PERFECTION" AND INCONSISTENCY OF METABOLIC REGULATION IN VIVO

V.N. Titov

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

АННОТАЦИЯ

Становление регуляции метаболизма in vivo можно понять при рассмотрении становления на ступенях филогенеза функции гуморальных, гормональных медиаторов, вегетативных регуляторов отдельно: а) на уровне клеток; б) в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС), органах и системах и в) на уровне организма. Каждый из уровней регуляции сформировался на разных ступенях филогенеза; завершение уровней происходило, мы полагаем, при достижении «относительного биологического совершенства». Образование органов и систем органов завершилось тоже, мы полагаем, на уровне этого совершенства. Когда три уровня, достигнутые последовательно, анализировали у Homo sapiens, при использовании системного подхода, выявлено: сквозь «относительное биологического совершенства» на уровне организма проглядывают «регуляторные несоответствия» метаболизма. Филогенетические несоответствия регуляции метаболизма на трех уровнях «относительного биологического совершенства», мы полагаем, являются этиологическими факторами «метаболических пандемий», каждой из «болезней цивилизации». Все «метаболические пандемии», включая атеросклероз, метаболическую АГ, состояние ИР, ожирение метаболический синдром и неалкогольную жировую болезнь печени являются нарушениями одной, поздней в филогенезе биологической функции локомоции. Этиологической основой метаболической (эссенциальной) артериальной гипертензии является регуляторное несоответствие: а) локальная компенсация нарушений биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция в дистальном отделе артериального русла при действии эндотелийзависимой вазодилатации и только системная компенсация на уровне организма в проксимальном отделе. Миллионы лет функционально связано, филогенетически

ABSTRACT

Regulation of metabolism in vivo can be better understood when phylogenesis of humoral, hormonal and vegetative regulatory factors is considered individually at the level of a) cells, b) paracrine regulated cell communities (PC), internal organs and their systems and c) the entire body. We suppose that each of these regulatory levels had formed at different stages of phylogenesis and terminated as "relative biological perfection" had been achieved. In our view, formation of internal organs and their systems also terminated at the level of this perfection. A systemic approach analysis of the three levels which were achieved consecutively in Homo sapiens has revealed regulatory discrepancies "visible through" relative biological perfection. We think that phylogenetic discrepancies in metabolic regulation at three levels of relative biological perfection are etiological factors of metabolic pandemics (diseases of civilization). All metabolic pandemics, including atherosclerosis, metabolic arterial hypertension, insulin resistance, obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease are caused by a discrepancy in phylogenetically late biological function of locomotion. Etiological basis of metabolic (essential) arterial hypertension is laid by a regulatory discrepancy leading to local compensation of an impaired biological reaction metabolism ↔ microcirculation in distal region of arterial bed involving endothelium-dependent vasodilation and systemic compensation at the entire organism level in proximal region of arterial bed. Two pools of phylogenetically separated fat cells (early visceral fat cells and late subcutaneous adipocytes) have been metabolically associated for millions of years. Insulin blocks hydrolysis of triglycerides and release of nonesterified fatty acids into circulation only in adipocytes but it cannot block lipolysis in phylogenetically early visceral fat cells and inhibit phylogenetically early hormones. An increase in plasma content of nonesterified

раздельно сосуществуют два пула жировых клеток: более ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) и более поздние подкожные адипоциты. Инсулин же блокирует гидролиз ТГ и освобождение НЭЖК в плазму крови только из адипоцитов; гормон не может блокировать липолиз в филогенетически ранних ВЖК и ингибировать действие на них филогенетически ранних гормонов. Повышение в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот (ЖК) при биологической реакции стресса *in vivo* не сопровождается пропорциональное возрастание концентрации альбумина. Функция филогенетически ранних оседлых макрофагов и моноцитов ↔ макрофагов дифференцированных в интима артерий *in situ* и *ex tempore* не является одинаковой. Биологическая реакция депонирования в адипоциты ЖК происходит в форме неполярных триглицеридов в составе липопротеинов, а освобождаются ЖК - только в форме полярных НЭЖК.

Ключевые слова: *филогенез, артериальная гипертония, атеросклероз, резистентность к инсулину, метаболический синдром, жирные кислоты.*

fatty acids in the biological reaction of stress *in vivo* does not coincide with a proportional increase in albumin concentration. Function of phylogenetically early resident macrophages and monocytes ↔ macrophages differentiated in arterial intima *in situ* and *ex tempore* is not the same. Adipocytes deposit fatty acids as nonpolar triglycerides in lipoproteins, while fatty acids are released in a polar nonesterified form.

Key words: *phylogenesis, arterial hypertension, atherosclerosis, insulin resistance, metabolic syndrome, fatty acids.*

Сведения об авторах

Ответственный за связь с редакцией:
Титов Владимир Николаевич

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов НИИ клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, тел. 414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru

Филогенетическая теория общей патологии (2012 г.) - современное продолжение гуморальной теории К. Рокитанского (1826 г.) и клеточной теории патологии Р. Вирхова (1846 г.). Она позволяет сделать следующий шаг в желании (необходимости) познать этиологию и патогенез столь распространенных в популяции всех стран мира заболеваний, которые мы именуем «метаболические пандемии», болезни «цивилизации». Чем выше индустриальное развитие страны, тем больше в популяции частота распространения «метаболических пандемий». К ним относят: атеросклероз, метаболическую (эссенциальную) артериальную гипертонию (АГ), синдром резистентности к инсулину (ИР), метаболический синдром (МС), ожирение и неалкогольную жировую болезнь печени.

Согласно филогенетической теории общей патологии, если частота неинфекционного заболевания в популяции человека превышает 5-7%:

- а) основу этиологии и патогенеза составляет нарушение биологических функций и биологических реакций;
- б) для каждого из заболеваний патогенез рационально выстраивать в аспекте этиологических факторов филогенеза,
- в) суммируя при этом нарушения этиологии, которые сформировались на разных ступенях филогенеза при воздействии, в частности, неблагоприятных факторов внешней среды.

В основу филогенетической теории общей патологии, единого алгоритма формирования афизиологических процессов, становления патогенеза «метаболических пандемий» мы заложили:

- а) достижения гуморальной и клеточной патологии XIX века;
- б) сформированную теорию биологических функций и биологических реакции *in vivo* и
- в) представления XX века о параллельном, одновременном

формировании физиологических и афизиологических процессов — «метаболических пандемий» на ступенях филогенеза [1].

Филогенетическая теория общей патологии: единение патогенеза метаболических пандемий

Если онтогенез это «анамнез» особи, то филогенез - единый анамнез последовательного становления на ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии каждого из видов животных, включая и *Homo sapiens*. Основными методологическими приемами биологии являются:

- а) единение структуры и функции;
- б) единение основных этапов фило- и онтогенеза;
- в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и
- г) использование системного подхода для объяснения того, что происходит *in vivo*. Мы предлагаем дополнить перечень еще двумя методологическими приемами: а) преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций и б) прием «биологической субординации».

Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций генов, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях; это методологический прием биологической преемственности Согласно же биологической «субординации», новый гуморальный, нейрогормональный, нервный регулятор *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, логично с ними взаимодействует, но изменить (блокировать) регуляторное действие филогенетически более раннего гуморального медиатора, более поздний регулятор не может.

В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза, далеко не одновременно, сформировались: 1. биологическая функция трофологии, функция питания; 2. функция гомеостаза; 3. биологическая функция эндозологии («чистоты» межклеточной среды); 4. функция адаптации; 5. биологическая функция продолжения вида; 6. функция локомоции (движения) и 7. биологическая когнитивная функция, функция интеллекта. Становление биологических функций на ступенях филогенеза происходило не одновременно; между отдельными функциями проходили, порой, миллионы лет.

Биологическая функция гомеостаза реализует условие: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда, всего достаточно. Функция гомеостаза - не допускает снижения концентрации субстратов, каталитических аналитов, (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют биологическую функцию гомеостаза сотни биологических, физико-химических, биохимических и физиологических реакций.

Биологическая функция эндозологии - не превышение верхнего предела физиологического интервала концентрации ни одним из аналитов, физико-химическим параметром, эндогенными флоготенами (инициаторами биологической реакции воспаления), экзогенными патогенами и ксенобиотиками. Функция эндозологии - поддержание «чистоты» единого и локального пулов межклеточной среды, «фрагмента» третьего мирового океана, который приватизировала каждая особь и в котором, как и миллионы лет ранее в пермском периоде, продолжают жить все клетки *in vivo*. Все, что оказывается в межклеточной среде в концентрации выше верхней границы физиологического интервала, организм рассматривает как «биологический мусор», который подлежит удалению.

Согласно филогенетической теории общей патологии, становление каждой из биологических функций, биологических реакций на разных ступенях происходило на трех последовательных уровнях: а) на аутокринном (клеточном) уровне; б) в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС), структурных и функциональных единиц каждого органа и в) на уровне организма. Каждое ПС состоит из трех функционально разных пулов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию ПС; б) единая структура локального перистальтического насоса – артериола мышечного типа и в) пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ), которые регулируют функцию ПС.

Каждый из трех уровней, сформирован на основе разных физико-химических, биохимических, физиологических реакций, при разных способах регуляции. Завершало каждый из уровней в филогенезе, мы полагаем, состояние «относительного биологического совершенства». Достижения этого состояния инициировало формирования следующего уровня «относительного биологического совершенства», включая достижение этого состояния на третьем уровне, в организме, в том числе и у вида *Homo sapiens*.

Однако по истечению миллионов лет, на разных ступенях филогенеза с интервалами в миллионы лет, заложенные в филогенезе изначально:

а) различия физико-химических, биохимических и физиологических реакций на каждом из уровней «относительного биологического совершенства»;

б) разные способы регуляции биологических функций и биологических реакций в условиях воздействия афизиологических факторов внешней среды и

в) спонтанно происходящие мутации генов привели к тому, что сквозь «относительное биологического совершенства» на уровне организма у *Homo sapiens* начали проглядывать отдельные «регуляторные несоответствия» метаболизма.

Мы полагаем, что «регуляторные несоответствия» метаболизма на трех уровнях «относительного биологического совершенства» являются этиологическими факторами «метаболических пандемий», каждой из «болезней цивилизации». Одновременно патогенез «метаболических пандемий» является во многом сходным. Что же, с позиций филогенетической теории общей патологии, дает нам основание говорить о различии факторов этиологии и общности патогенеза болезней «цивилизации»?

На протяжении миллионов лет, на разных ступенях филогенеза, на первом аутокринном (клеточном) уровне и на втором уровне ПС, органов и систем произошло формирование биологической функции трофологии (питания), биологической функции гомеостаза; биологической функции эндозологии, биологической функции адаптации и продолжения вида. И только одна соматическая, биологическая функция локомоции (движение за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов) сформировалась на последнем, третьем уровне, на уровне организма. «Несоответствия» сформировались раздельно на трех уровнях «относительного биологического совершенства». Формирование логичной, сочетанной регуляции метаболизма произошло раздельно на каждом из трех уровней «относительного биологического совершенства», но, к сожалению, не между уровнями, особенно между вторым и третьим.

Согласно филогенетической теории общей патологии, все «метаболические пандемии», включая атеросклероз, метаболическую АГ, состояние ИР, ожирение и неалкогольную жировую болезнь печени являются нарушениями всего-то одной, поздней в филогенезе биологической функции, функции локомоции. И если этиологические факторы индивидуальны для каждой из метаболических пандемий, то патогенез для всех «болезней цивилизации» является, во-многом, сходным. Чем позднее на ступенях филогенеза произошло становление биологической функции:

а) тем большее количество «регуляторных несоответствий» метаболизма проглядывает через «относительное биологическое совершенство» на уровне организма,

б) тем чаще клиницистам приходится уделять внимание коррекции этих нарушений в стремлении улучшить «качество жизни» пациентов. И естественно, «регуляторные несоответствия» метаболизма, в первую очередь, подлежат компенсации биологическими, но не лекарственными, способами.

Как пример, приведем становление на ступенях филогенеза биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, системы липопротеинов (ЛП) [2]. Миллионы лет все жирные кислоты (ЖК) в ПС, гидрофильной (водной) межклеточной среде переносили одни ЛП высокой плотности (ЛПВП) в форме полярных глицеридов и фосфолипидов (ФЛ); все клетки поглощали ЖК только пассивно путем перэтерификации между ФЛ в составе ЛПВП и ФЛ плазматической мембраны. На более поздних ступенях сформировалась система ЛП низкой плотности (ЛПНП); они стали переносить существенно больше ЖК в форме неполярных эфиров со спиртом глицерином (ТГ) и спиртом холестерина (ХС) в форме эфиров холестерина (ЭХС). Клетки стали поглощать их активно путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза [3].

При становлении биологической функции локомоции на уровне организма произошло формирование наиболее поздних в филогенезе ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Они стали переносить больше, но только насыщенных и мононенасыщенных ЖК (НЖК+МЖК) в форме ТГ и только к зависимым от инсулина клеткам. С качественными нарушениями ЛПВП мы практически не встречаемся; патология ЛПНП бывает редко – семейная гиперхолестеринемия. Нарушения же в составе ЛПОНП: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия являются важными проявлениями патогенеза «метаболических пандемий». ЖК в форме эфиров со спиртом ХС; однако все ТГ депонированы в клетках, а ЭХС (моно- и поли- ЭХС) – вне клеток.

В плазме крови ХС в несколько раз больше, чем ТГ, точнее спирта глицерина. Филогенетически же диагностическое значение, в первую очередь, имеет содержание ТГ [4] и только во вторую – ХС. Мы предлагаем объективно оценивать диагностическое значение ХС-ЛПНП только при концентрации ТГ менее 2 ммоль/л. Возрастание в плазме крови содержания ТГ, всегда, порой существенно, повышает общую концентрацию ХС в плазме крови и ХС-ЛПНП [5]. В составе ЛПНП при гипертриглицеридемии и физиологичном уровне ТГ возрастает содержание ХС в разной форме: в первом случае – незэтерифицированный ХС; во втором – ХС, которым этерифицированы полиеновые ω -3 и ω -6 ЖК (ПНЖК) в форму полиэфиров ХС.

Раздельная регуляция дистального и проксимального отделов артериального русла *in vivo*

Согласно филогенетической теории обще патологии, со сформированной на уровне организма биологической функцией локомоции, на разных ступенях филогенеза, последовательно произошло следующее. Из филогенетически ранних гладкомышечных клеток сформировались поздние, поперечнополосатые, скелетные миоциты. Далее система замкнутого кровообращения, поток крови в котором обеспечивали артериолы мышечного типа в каждом из ПС клеток, преобразовалась в систему, в которой основным движителем стало сердце. Позднее в филогенезе сердце встроилось в филогенетически раннюю систему из миллионов филогенетически ранних перистальтических насосов в каждом из ПС. Артериолы сформировали дистальный отдел артериального русла с невысоким гидродинамическим давлением.

Сердце и артерии эластического типа сформировали проксимальный отдел русла; сердце развивало куда более высокое артериальное давление (АД); оно способно воздействовать (повысить) и на гидродинамическое давление в проксимальном отделе русла. В артериолах мышечного типа интимы нет; она есть только в артериях эластического типа, в проксимальном отделе русла. Поэтому атероматоз (деструктивно-воспалительное поражение интимы) при атеросклерозе развивается в артериях только эластического и смешанного типа. Если присмотреться внимательно, предшественником многокамерного, клапанного сердца является артериола мышечного типа; сердце и сокращается то по спирали [6].

Гидродинамическое давление в дистальном отделе русла регулирует биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция на уровне ПС и органов: реализует ее биологическая

реакция эндотелийзависимой вазодилатации. Если компенсаторных возможностей дистального отдела артериального русла для компенсации нарушений биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция оказывается недостаточно, к нормализации *in vivo* в рамках биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, с уровня организма подключается проксимальный отдел артериального русла и АД. Ни один из сформированных рано в филогенезе органов не может регулировать филогенетически позднюю функцию миокарда, систему кровообращения и, естественно АД. Все гуморальные медиаторы клеток РСТ в ПС действуют на уровне паракринных сообществ и органов, в которых они синтезированы. [7]; редким исключением на уровне организма является практически малоэффективное действие лептина и адипонектина жировых клеток.

Повышение АД в проксимальном и далее дистальном отделе артериального русла нормализует биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция в органах на уровне организма. Этиологически важным является то, что гидродинамическое давление и АД регулируют биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция по разному; гидродинамическое давление в дистальном отделе осуществляет локальную регуляцию на уровне ПС и органов; АД в проксимальном отделе инициирует системную регуляцию одновременно на уровне организма, в проксимальном и дистальном отделах артериального русла.

Гибель клеток апоптозом, локальная биологическая реакция воспаления, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации

Гуморальная регуляция артериол мышечного типа, формирование волны перистальтики, отсутствие ретроградного кровотока в артериолах без клапанов – реализация функции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации [8]. Основой регуляторного действия биологической реакции явилось пассивное действие двух гуморальных медиаторов – эндотелина и оксида азота (NO). Чтобы действие гуморальных медиаторов происходило в пределах одного ПС, время жизни их, включая и NO, не превышает долей секунды. Физиологичным состоянием перистальтического насоса является сокращение; инициирует его действие эндотелина.

За синтезом NO следует реакция вазодилатации; действие NO, пересиливая активность эндотелина, расслабляет гладкомышечные клетки артериолы мышечного типа, формируя и волну сокращения. Среди химических элементов в таблице Д.И. Менделеева, окисление ↔ восстановление окислов N происходит с наиболее высокой скоростью; это цепная реакция $NO \rightarrow NO_2 \rightarrow NO_3 \rightarrow NO_2 \rightarrow NO$. Цепная реакция превращения окислов N по длине артериолы мышечного типа и формирует волну перистальтики гладкомышечных клеток.

Биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации на уровне ПС и органов регулирует биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция При гибели клеток в ПС по типу физиологичного апоптоза, не говоря уже о некрозе, межклеточную среду «замусоривают» тельца апоптоза – эндогенные активаторы биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления [9]. Утилизацию эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) *in situ* в ПС осуществляют оседлые макрофаги, ранние в филогенезе клетки РСТ.

Для физиологической денатурации погибших апоптозом клеток, как первый этап биологической реакции воспаления, клетки РСТ нарабатывают активные формы кислорода (АФК) [10].

В ПС клетки РСТ секретируют АФК с целью физиологической денатурации протеинов; одновременно происходит и окисление ЖК в липидах; определять окисление их существенно проще. Если в ПС, независимо от этиологических факторов, длительно гибнут клетки, продукция АФК в пуле РСТ может превысить оптимальный, субстратзависимый уровень. Избыток АФК блокирует биодисупность NO для гладкомышечных клеток перистальтического насоса, превращая NO в нитротриазилы (OON-). Отсутствие дилатации артериол мышечного типа, нарушает не только биологическую функцию эндозологии, но и биологическую функцию гомеостаза (гипоксия), нарушая регуляцию биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция. В ПС это активирует реализацию биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации - восстановлению микроциркуляции путем локального (in situ) повышения гидродинамического давления путем активации перистальтических насосов; однако потенциально возможности такой компенсации не велики.

Вот тогда-то и происходит формирование, уже не локальной, а системной компенсации биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция путем системного повышения АД на уровне организма, в проксимальном и во всем дистальном отделе артериального русла. Биологическая роль физического фактора давления – гидродинамического в дистальном и АД в проксимальном отделе, кроме реализации базального уровня циркуляции крови, это регуляция биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция.

Биологическая роль инсулина – повышение эффективности функции митохондрий и выработки АТФ

При становлении биологической функции локомоции на уровне организма, скелетные миоциты стали количественно доминировать in vivo. Для обеспечения их субстратами выработки энергии, синтез АТФ, β-клетки поджелудочной железы поздно в филогенезе начали синтезировать гуморальный медиатор инсулин. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции [11]. Поскольку запастись АТФ возможности in vivo АТФ нет, инсулин экспрессировал образование из РСТ подкожных адипоцитов, которые призваны запастись субстратами для выработки АТФ. Инсулинозависимые адипоциты накапливают НЖК и МЖК в цитоплазме жировых клеток в форме ТГ в «каплях» липидов. Для реализации биологической функции локомоции, инсулин уже на уровне организма сформировал пулы зависимых от инсулина клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и оседлые макрофаги Купффера [12]. Эти клетки на плазматической мембране имеют рецепторы к инсулину и инсулинозависимые глюкозные транспортеры — GLUT4.

Согласно филогенетической теории общей патологии, на самых ранних ступенях филогенеза пищевой наиболее ранних животных клеток - Архей миллионы лет являлась уксусная кислота, ацетат неорганического происхождения. В первом мировом океане температура соответствовала изоволюметрическому интервалу воды (36-42°C); клетки из ацетил-КоА

синтезировали, главным образом, пальмитиновую НЖК. Температура плавления пальмитиновой НЖК (+63°C) позволила клеткам формировать функционально активную плазматическую мембрану из бислоя ФЛ. В фосфатидилхолинах в sn-1 спирта глицерина всегда этерифицирована пальмитиновая НЖК. Глюкозы как субстрата питания, можно полагать, еще долгое время не было; Археи глюкозу не синтезировали. Археи же сформировали митохондрии с геномом, цикл Кребса и последовательность физико-химических реакций дыхательной цепи. Митохондрии по сей день - единственные органеллы, которые могут химическую энергию ацетил-КоА перевести в биохимическую энергию макроэргического АТФ [13].

С годами количество неорганического ацетата в окружающей среде уменьшалось; жизнь экзотрофов становилась более сложной. Это инициировало формирование аутотрофных одноклеточных; в течение следующих миллионов лет сформировались аутотрофы. Используя энергию солнца, они стали синтезировать глюкозу из CO₂+H₂O. Далее произошло симбиотическое слияние аутотрофных клеток с экзотрофными Археями. Филогенетически рано аутотрофы взаимодействовали у Архей: а) митохондрии с их геномом; б) сфинголипидные фрагменты (рафты) плазматической мембраны с системой поглощения НЭЖК - CD36 сквенджер-эндоцитоз и в) семейство белков цитоплазмы, которые переносят ацил-КоА от рафтов клеточной мембраны к митохондриям [14].

Различие параметров поглощения клетками ЖК и глюкозы

В филогенезе рано, еще от Архей, клетки имеют активированную систему поглощения ЖК в форме НЭЖК (CD36) и только пассивную, по градиенту концентрации, систему поглощения глюкозы через GLUT1-GLUT3. И только действие позднего в филогенезе инсулина сформировало в плазматической мембране инсулинозависимых клеток более совершенные транспортеры глюкозы - GLUT4. Однако и они не обладают высокой производительностью. На ступенях филогенеза активное поглощение клетками глюкозы так и не создано; вероятно, это невозможно по причине высокой гидрофильности глюкозы.

С ранних ступеней филогенеза, если есть возможность активированным способом поглощать из межклеточной среды НЭЖК, клетки глюкозу не поглощают. При высоком градиенте концентрации НЭЖК в плазме крови (0,5-0,8 ммоль/л) и следовых количествах НЭЖК в цитоплазме клетки быстро поглощают НЭЖК. Содержание глюкозы в межклеточной среде почти на порядок выше, чем НЭЖК, но концентрация глюкозы в цитоплазме всего лишь незначительно ниже уровня гликемии в межклеточной среде; градиент концентрации глюкозы межклеточная среда ↔ цитоплазма низкий. Напомним, что альбумин специфично (внутри молекулы) связывает две НЭЖК; еще половину этого количества он связывает неспецифично, на поверхности белка. Пока есть возможность из межклеточной среды поглощать НЭЖК, клетки не начнут поглощать глюкозу. Чтобы клетки, при действии GLUT4, стали поглощать глюкозу, в межклеточной среде содержание НЭЖК должно стать низким.

Когда поздно в филогенезе, на уровне организма β-клетки начали синтез инсулина, регуляция метаболизма глюкозы миллионами лет ранее уже завершена; для инсулина места в

ней нет. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции, снабжение филогенетически ранних митохондрий таким субстратом, который позволил бы органеллам повысить эффективность митохондрий – количество АТФ нарабатываемого митохондриями в единицу времени. Инсулин изначально биологически предназначен для регуляции метаболизма ЖК, для формирования *in vivo* такого субстрата – ЖК, который митохондрии окисляют с высокой константой скорости реакции и с высокой эффективностью нарабатывают АТФ [15].

Согласно филогенетической теории общей патологии, для активации поглощения клетками глюкозы, инсулин блокирует в большом пуле адипоцитов активность гормонзависимой липазы и освобождение НЭЖК в межклеточную среду. Понижая содержание НЭЖК в межклеточной среде, инсулин активирует поглощение клетками глюкозы через GLUT4 и филогенетически ранний синтез из нее пальмитиновой НЖК. Специфичность филогенетически позднего действия инсулина состоит в том, что каждую эндогенно синтезированную из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК инсулин превращает в оптимальную для окисления митохондриями ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Окисляя эту МЖК, характерную для животных клеток, митохондрии повышают выработку АТФ до максимальной производительности органелл; это позволяет обеспечить *in vivo* потребности в энергии при реализации биологической функции локомоции.

Инсулин экспрессирует одновременно синтез пальмитоил-КоА-элонгазы, превращая только эндогенную С16:0 пальмитиновую НЖК в С18:0 стеариновую НЖК. Далее инсулин, вероятно разными путями, экспрессирует синтез стеарил-КоА-десатуразы, превращая С18:0 стеариновую НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую НЖК. Ключевым в действии инсулина, мы полагаем, является экспрессия стеарил-КоА-десатуразы и синтез гепатоцитами ω -9 С18:1 олеиновой МЖК. Ингибирование *in vivo* активности пальмитоил-КоА-элонгазы сопряжено с образованием в гепатоцитах афизиологичных ТГ, как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП) с температурой плавления +49°C.

При низкой экспрессии синтеза, при ингибировании активности стеарил-КоА-десатуразы возможен синтез таких афизиологичных ТГ как стеарил-стеарил-стеарат глицерол (ССС) с явно афизиологичной точкой плавления +73°C. Первое из двух нарушений мы рассматриваем в свете патогенеза неалкогольной жировой болезни печени; второе – в формировании такого нарушения метаболизма ЖК и липидов как образование ксантом. Напомним, что оливковое масло – это ω -6 С18:1 олеиновая МЖК: ω -9 С18:1 – специфичный субстрат действия инсулина только *in vivo* в животных клетках.

В то же время, филогенетически поздний инсулин не может превратить в олеиновую МЖК пул экзогенной пальмитиновой НЖК. Поступление ее *in vivo* происходит при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, которая в филогенезе на миллионы лет опережает действие инсулин. «Регуляторными несогласованностями» метаболизма в условиях «относительного биологического совершенства» *in vivo* можно считать то, что поздний в филогенезе инсулин инициирует превращение в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК только эндогенной пальмитиновой НЖК, которая синтезирована в гепатоцитах *in situ de novo* из глюкозы, из экзогенных углеводов.

Экзогенную же пальмитиновую НЖК, которая с ранних

ступеней филогенеза поступает *in vivo* с пищей, инсулин в олеиновую МЖК не превращает. И чем выше содержание в пище пальмитиновой НЖК, тем более выражен потенциальный дефицит в клетках энергии по причине неоптимальных физико-химических, кинетических свойств субстрата [16]. Избыток в пище пальмитиновой НЖК является наиболее частой причиной того, что при длительной и неэффективной гиперинсулинемии, при функциональном истощении β -клеток, гибели их по типу апоптоза, формировании локальной биологической реакции воспаления, функциональный синдром ИР превращается в обусловленный нарушениями структуры β -клеток сахарный диабет первого типа. Мы считаем необоснованным объединение функционального синдрома ИР и структурно обусловленного диабета второго типа. В отношении прогноза это разные афизиологичные процессы.

Высокое содержание пальмитиновой НЖК, которая поступает с пищей, как и при формировании сахарного диабета первого и второго типа (структурное нарушение действия инсулина), формирует *in vivo* пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. Основной ЖК, которую вынуждены окислять митохондрии, является пальмитиновая НЖК. В проведенных нами экспериментах, в условиях *in vitro*, в треххлористом углероде окисление озоном пальмитиновой НЖК происходит с константой скорости реакции на несколько порядков ниже, чем окисление ω -6 олеиновой МЖК [17]. Это дает нам основание полагать, что при высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в составе ЛПОНП и ЛПНП, при высоком ХС-ЛПНП, при реализации пальмитинового варианта метаболизма ЖК, *in vivo* постоянно существует потенциальный дефицит энергии, недостаток АТФ.

Диабет и синдром ИР – состояние постоянного недопроизводства АТФ, низкий уровень энергообеспечения *in vivo*, когда дефицит макроэргов возникает при активации даже физиологичных процессов. Оптимальным в прогностическом отношении *in vivo* является только олеиновый вариант метаболизма ЖК, когда митохондрии имеют возможность окислять в матриксе эндогенную ω -9 олеиновую МЖК, которую инсулин образует из глюкозы, из углеводов пищи [18]. Следовательно, условием физиологичного синтеза оптимальной *in vivo* для митохондрий ω -9 С18:1 олеиновой НЖК является достаточное содержание в пище углеводов при возможно сниженном уровне пальмитиновой НЖК. В этих условиях выработка митохондриями АТФ за единицу времени будет наибольшей.

Основным субстратом синтеза ω -9 С18:1 олеиновой МЖК при действии инсулина являются экзогенные углеводы, которым всегда следует доминировать в пище. При этом, чем выше в пище содержание пальмитиновой НЖК, тем в большей мере формируется синдром ИР. С позиций филогенетической теории общей патологии, лучшей пищей при сахарном диабете является та, которой миллионами лет питались животные, которые еще не синтезировали инсулин. Это животные пермского периода, которые решили для себя жить на суше, но питались еще пищей из третьего мирового океана. При низкой температуре мирового океана – 4-6°C, содержание тугоплавкой пальмитиновой НЖК в пище не могло быть выше 15% всего количества ЖК [19], при доминировании *in vivo* олеинового варианта метаболизма ЖК. При современном питании (fast food) содержание пальмитиновой НЖК в пище превышает 40%. *In vivo* доминирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и постоянен потенциальный дефицит энергии, выработки АТФ. Оптимальное питание пациента с сахар-

ным диабетом изложено еще на страницах Библии, в форме диеты Святого Петра.

Филогенетическое, функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов

Миллионы лет *in vivo* функционально сочетанно, филогенетически раздельно сосуществуют два пула жировых клеток: а) висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и б) подкожные адипоциты [20]. Сформировались они на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза; призваны они обеспечивать субстратами энергии клетки, которые реализуют разные биологические функции. Энтероциты и ВЖК (ранее это одно ПС клеток) призваны реализовать: а) биологическую функцию трофологии (питания), биологическую реакцию эндотрофии; б) обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологические функции и биологические реакции *in vivo*. Число ВЖК в сальнике ограничено; они могут стать гипертрофированными, но они не реализуют биологическую реакцию пролиферации.

Будучи в филогенезе ранними, они на плазматической мембране не имеют рецепторов к инсулину; инсулин на метаболизм ВЖК регуляторного действия не оказывает. ВЖК как источник ЖК физиологично функционируют только вне приема пищи, в биологической реакции эндотрофии, обеспечивая стабильность содержания ЖК в биологической функции гомеостаза. Локальной патологией пула ВЖК является метаболический синдром, синдром переедания пищи, которая физиологична по всем параметрам, включая переедание и оливкового масла – олеиновой МЖК. Олеиновая МЖК всегда *in vivo* востребована, но депонировать, однако, негде. Патологией филогенетически ранних ВЖК является формирование эндоплазматического стресса, нарушение синтеза, «фолдинга» протеинов, формирование асептической биологической реакции воспаления. Фактором, который противостоит афизиологичному накоплению ЖК в составе ВЖК, является синтезированный ими гуморальный медиатор лептин.

Адипоциты - поздние в филогенезе, зависимые от инсулина клетки, которые сформировались при становлении биологической функции локомоции. Среди всех ЛП, регуляторному действию инсулина подвержены поздние в филогенезе олеиновые и пальмитиновые апоВ-100 ЛПОНП. Гормон активирует образование в гепатоцитах, секрецию и поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП только инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Число адипоцитов *in vivo* не ограничено; они в равной мере становятся гипертрофированными при избытке субстрата (ЖК в форме неполярных ТГ в составе ЛПОНП) и активно реализуют, при индукции субстратом, биологическую реакцию пролиферации.

Инсулин блокирует активность гормонзависимой липазы и освобождение в межклеточную среду (плазму крови) НЖК+МЖК в форме полярных НЭЖК только в адипоцитах. Если количество субстратов при реализации биологической реакции экзотрофии (приеме пищи) не вмещается в ВЖК, запасание экзогенных ЖК происходит в адипоцитах. Основной патологией адипоцитов является ожирение. Причина - переедание даже физиологичной по всем параметрам пищи, тем более, если пища афизиологична по составу ЖК, особенно при избытке пальмитиновой НЖК. Позднее формирование

подкожных адипоцитов в филогенезе сопровождается более высокой частотой мутаций; они экспрессируют наследственные формы ожирения. В стремлении уменьшить индукцию субстратом, понизить аппетит на уровне организма, адипоциты секретируют гуморальный медиатор адипонектин; действует же он на уровне организма.

Для активации поглощения клетками глюкозы из межклеточной среды в условиях постпрандиальной, алиментарной гипергликемии, поздний в филогенезе инсулин: а) блокирует липолиз в инсулинозависимых адипоцитах, понижая в плазме крови содержание НЭЖК и б) активирует выставление клетками на мембрану дополнительное число GLUT4 и в) поглощение клетками глюкозы. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы, главным образом, чтобы: а) превратить гидрофильную глюкозу в гидрофобную ω -9 олеиновую МЖК; б) депонировать ЖК в составе инсулинозависимых адипоцитов в форме олеиновых ТГ; в) использовать далее ЖК как субстрат для наработки клетками энергии в реализации биологической функции локомоции. В течение миллионов лет *in vivo*, пока не было секреции инсулина, клетки РСТ в ПС локально синтезировали инсулиноподобный фактор роста, который обладал некоторыми свойствами инсулина.

Длительное повышение содержания ЖК в плазме крови в форме НЭЖК, в ассоциации с липидпереносящим белком альбумином, формирует биологическую реакцию «переедания на уровне клеток» - пассивное (вынужденное) накопление ТГ в цитоплазме клеток, которые для депонирования ЖК не предназначены. Так развивается пассивный, афизиологичный липоидоз; накопление ТГ происходит и в β -клетках поджелудочной железы. И если в клетках произошла этерификация ЖК с образованием пальмитиновых ТГ, они надолго остаются в цитоплазме в форме «липидных капель», а по сути - инородных тел. Длительное «пассивное переедание» клеток на уровне организма нарушает специализированную функцию клеток.

Филогенетические, функциональные особенности жировых клеток

Жировыми являются специализированные клетки РСТ, которые исполняют одновременно три филогенетически разные, ранние биологические реакции: а) активированное поглощение ЖК в форме неполярных ТГ; б) длительное, активное депонирование ТГ в форме липидов: малые «капли» → большие «капли» → малые функционально активные «капли» и в) освобождение ЖК в межклеточную среду в форме полярных НЭЖК. Все три реакции регулированы гуморальным путем на аутокринном, паракринном и уровне организма (лептин ВЖК и адипонектин адипоцитов). Длительное депонирование ТГ в жировых клетках осуществляет большое семейство специфических белков перилипинов. Чем мельче капли липидов, тем выше функциональная активность ВЖК или адипоцитов. Если почти весь объем цитоплазмы занят одной каплей ТГ, такие клетки находятся в состоянии «эндоплазматического» стресса; погибают они обычно по типу запрограммированного, физиологичного апоптоза. В регуляции жировыми клетками *in situ* трех биологических реакций, задействовано столь большее количество синтезированных локальных гуморальных медиаторов, что дало авторам основание именовать жировые клетки - эндокринными.

Постоянно высокий уровень НЭЖК в плазме крови фило-

генетично, конкурентно блокируют поглощение клетками глюкозы. Это дало основание говорить о синдроме ИР и сахарном диабете как о патологии, в первую очередь ЖК, и только во вторую о патологии метаболизма глюкозы. ВЖК, не имея рецепторов к инсулину, на мембране они содержат рецепторы к филогенетически раннему инсулиноподобному фактору роста. Однако функцией инсулина он, в полной мере, не обладает. Фактор не инициирует в клетках синтез из пальмитиновой НЖК → ω-9 олеиновой МЖК, но активирует выставление на мембрану филогенетически ранних глюкозных транспортеров GLUT1-GLUT3 в реализации всех биологических функций, кроме биологической функции локомоции.

Высокое содержание НЭЖК в межклеточной среде - основа синдрома ИР

Пока есть возможность активированно поглощать из межклеточной среды НЭЖК, ни одна из клеток *in vivo* пассивно поглощать глюкозу не станет. Вместе с тем, важно выяснить причину повышения содержания НЭЖК в плазме крови. В эксперименте и клинике результатом введения в вену НЭЖК+альбумин всегда является гипергликемия. В свою очередь, внутривенное введение глюкозы на содержание НЭЖК в межклеточной среде не влияет. Можно полагать, что цикл Рендла (чередование окисление в митохондриях ЖК и пирувата, который образован из глюкозы), функционирует только аутокринно. В ПС же, раннее в филогенезе активированное поглощение клетками НЭЖК доминирует над глюкозой. Чтобы клетки начали поглощать глюкозу, их надо лишить возможности поглощать ЖК в форме НЭЖК. Поздний в филогенезе инсулин так и поступает.

«Регуляторные несогласованности» метаболизма при «относительном биологическом совершенстве» на уровне организма состоит в том, что инсулин блокирует гидролиз ТГ и освобождение НЭЖК только в поздних в филогенезе адипоцитах. Согласно приему «биологической субординации», инсулин не может блокировать липолиз в филогенетически ранних ВЖК. Поэтому все афизиологичные процессы, как: а) переадаптация оптимальной по всем параметрам пищи и состояние эндоплазматического стресса в ВЖК; б) нарушение биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция; в) формирование локальной биологической реакции воспаления в ВЖК становятся причиной длительного повышения содержания НЭЖК, синдрома ИР и гипергликемии. В равной мере это относится к нарушению функции желез внутренней секреции, к повышению секреции трийодтиронина, глюкокортикоидов, эстрогенов, соматотропного гормона, предсердного натрийуретического пептида и гуморального медиатора ВЖК – лептина. Все они активируют в ВЖК гормонзависимую липазу, повышая активность аденилатциклазы и синтез циклического АМФ, формируя синдром ИР. И филогенетически поздний инсулин не может блокировать их действие в ВЖК.

«Несогласованностью» регуляции метаболизма при «относительном биологическом совершенстве», мы полагаем, является и то, что при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, в плазме крови, одновременно с повышением содержания НЭЖК не происходит увеличение концентрации альбумина. В этих условиях НЭЖК, которые не смог связать альбумин, формируют фракцию свободных ЖК (СЖК), которые в крови начина-

ют циркулировать в форме прямые мицеллы. Мицеллы СЖК проявляют афизиологичное действие; они встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируют длительно существующие гидрофильные поры, увеличивают объем клеток монослоя эндотелия за счет внутриклеточной гипернатриемии [21], суживают просвет артериол и, увеличивая периферическое сопротивление кровотоку, инициируют компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Афизиологичное действие прямых мицелл, которые формируют в крови пальмитиновые и стеариновые СЖК являются разным. Столь необычным является патогенез повышения АД при МС.

Для предупреждения формирования мицелл стоит лишь повысить в плазме крови содержание альбумина, которое физиологично не велико – 0,5-0,8 ммоль/л; сделать это, однако, не получается. При формировании «относительного биологического совершенства» на уровне ПС, альбумин задействован в регуляции онкотического ↔ осмотического давление, в функции ПС нефрона и почек. Альбумин поддерживает постоянство объема того фрагмента третьего мирового океана, который в филогенезе приватизировали все особи и в которм, как и миллионами лет ранее, продолжают *in vivo* жить все клетки. Именно афизиологичное содержание в плазме крови СЖК в форме мицелл, мы полагаем, является причиной липоидоза – афизиологичного накопления ТГ в клетках и органах, которые для этого не предназначены [22].

Филогенетически обусловленное сочетание гипертриглицеридемии и гипергликемии

При выраженной патологии ЛПОНП, к высокой гипертриглицеридемии часто присоединяется гипергликемия. Происходит это в силу того, что:

а) при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (после приема пищи), повышенное содержание в крови инсулина блокирует гидролиз ТГ и освобождение в межклеточную среду НЭЖК из адипоцитов;

б) в биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, инсулин обеспечение клеток ЖК осуществляет при использовании экзогенных субстратов; после еды, все клетки поглощают НЭЖК, которые освобождаются при гидролизе ТГ в крови, в составе секретированных гепатоцитами пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ);

в) при доминировании пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП, гидролиз ТГ в крови происходит со столь низкой скоростью, что нарушает биологическую функцию гомеостаза, снижая содержания НЭЖК в плазме крови до уровня явного дефицита субстратов при нагрузке клетками энергией;

г) в условиях нарушенной биологической функции гомеостаза, происходит компенсаторная активация биологической функции адаптации, усиление секреции адреналина; последний, реализуя биологическую реакцию стресса, активирует гидролиз ТГ одновременно в ВЖК и в адипоцитах;

д) столь выраженное повышение в плазме крови НЭЖК надолго блокирует поглощение клетками глюкозы. На фоне выраженной гипертриглицеридемии вторично формируется еще и гипергликемия. Это доказательство того, что синдром ИР - филогенетически поздняя «метаболическая пандемия»,

которая сформирована на уровне организма; первично это нарушение метаболизма ЖК и вторично – глюкозы.

Филогенетические факторы и этиология метаболических пандемий

Этиологической основой метаболических пандемий, мы полагаем, являются сформированные на разных ступенях филогенеза «регуляторные несоответствия» метаболизма при достижении трех уровней «относительного биологического совершенства». Это: а) аутокринный уровень клеток; б) уровень паракринных сообществ клеток - структурных и функциональных единиц каждого из органов и в) уровень организма. На первом и втором уровнях «относительного биологического совершенства», больших «регуляторных несоответствий» метаболизма не сформировано. Все они касаются регуляции метаболизма при «относительном биологическом совершенстве», которое достигнуто на втором и третьем уровне.

Этиологической основой метаболической артериальной гипертензии является регуляторное несоответствие: а) локальной компенсации нарушения биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция в ПС и б) только системная компенсация биологической реакции на уровне организма [23]. Компенсация на уровне организма происходит путем не локального, а системного повышения АД одновременно во всем проксимальном и дистальном отделах артериального русла. Физиологичная компенсация при системном повышении АД, устраняет локальные нарушения биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция *in situ* в ПС, но нарушает функцию органов, которые *in vivo* регулируют локальные системы гидродинамики. Ими являются: а) почки с локальным пулом первичной мочи; б) головной мозг с пулом спинномозговой жидкости и в) легкие с локальным пулом малого круга кровообращения.

В условиях системной компенсации с уровня организма, в ПС нефрона, фильтрация в клубочках может превысить возможности пассивной реабсорбции первичной мочи в проксимальных канальцах; прогностически это может инициировать «потерю» пула межклеточной среды. Во избежание этого, клетки нефрона синтезируют гуморальные медиаторы ренин → ангиотензин-II; они оптимизируют, понижают фильтрацию в клубочках, умеренно спазмируя афферентную артериолу нефрона. При этом в дистальном отделе артериального русла возрастает периферическое сопротивление кровотоку; за ним, с уровня организма, следует большая симпатическая эфферентная иннервация сердца и следующее повышение АД [24]. Однако почки не допустят потерю пула межклеточной среды, головной мозг не допустит повышение давления спинномозговой жидкости, а легкие - падения диффузии газов - O_2 и CO_2 . Все они, однообразно, секретирова ренин → ангиотензин-II в ПС всех органов, спазмируют локальные артериолы мышечного типа. Так в онтогенезе реализуются этиологические основы патологии органов, которые, при метаболической АГ, мы именуем органами-мишенями. Они медленно теряют свою функцию в условиях афизиологичной компенсации, длительно не допуская нарушения функции регулируемых ими органов и локальных пулов межклеточной среды [25]. И не с уровня ПС и органов, а только с уровня организма, из сосудодвигательного центра продолговатого мозга, формируется синдром патологической компенсации

при метаболической АГ [26]. Авторы указывают на частое нарушение функции почек при метаболической АГ, но уверены, что поражение почек не является первичным [27]; это вторичный инициированный первичными нарушениями патологический процесс.

Высокая смертность в популяции *Homo sapiens* от сердечно-сосудистых заболеваний, от «метаболической пандемии», от атеросклероза является не чем иным, как биологическим феноменом вымирания части популяции при адаптации видов к новым, афизиологичным воздействиям внешней среды. Согласно филогенетической теории общей патологии, высокая смертность в популяции животных на суше происходит в третий раз; этого не могло быть при жизни в водах океана. Первый раз пандемия атеросклероза разразилась в пермском периоде, когда животные вышли на сушу. Растения на суше не синтезируют ω -3 полиеновые ЖК (ПНЖК) и острый дефицит их в клетках стал причиной вымирания животных при развитии атеросклероза и атероматоза интимы артерий.

Атеросклероз – синдром внутриклеточного дефицита эссенциальных ω -3 и ω -6 ПНЖК. Атероматоз интимы артерий мышечного типа – результат неполной утилизации афизиологичных, безлигандных ЛПНП, которые содержат мало ПНЖК [28]. Вторично пандемия атеросклероза и вымирание популяции животных произошло на ступенях филогенеза при мутации (выбывании) гена белка переносящего полиеновые эфиры холестерина, точнее этерифицированные спиртом холестерина ПНЖК. Сформировался выраженный дефицит уже ω -6 + ω -3 ПНЖК. В третий раз, в наше время, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии стало причиной распространения в популяции *Homo sapiens* «метаболической пандемии», атеросклероза. Иницировано оно алиментарным дефицитом в пище ω -3 и ω -6 ПНЖК и афизиологично высоким содержанием в пище НЖК + транс-форм МЖК. Они уменьшают биодоступность ПНЖК и для всех клеток *in vivo*, даже при физиологичном содержании их в пище.

Частое формирование атероматоза коронарных артерий в возрасте 40–50 лет, сопряжено со снижением физической активности, нарушенным питанием, синтезом гепатоцитами ТГ, которые афизиологичны по составу ЖК. В течение десятилетий, небольшое количество безлигандных ЛПНП, которые в интиму из локального пула внутрисосудистой среды переносят клетки моноцита эндотелия путем биологической реакции транцитоза, утилизировали филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы [29]. Это филогенетически ранние клетки РСТ, которые функционируют в каждом ПС; однако их немного.

Когда количество выносимых в интиму безлигандных ЛПНП возросло, оседлых макрофагов для утилизации их стало недостаточно. Макрофаги стали синтезировать гуморальные медиаторы - хемиаттрактанты и «зывать» в интиму из кровотока моноциты гематогенного происхождения. Однако филогенетически поздние моноциты → макрофаги, специализированные в интиму *in situ* и *ex tempore*, овладели функциями, которые исполняют оседлые макрофаги, но не всеми [30]. Моноциты → макрофаги не имеют в лизосомах кислых гидролаз для ПНЖК этерифицированных спиртом ХС и для гемоглобина. С начала поступления в интиму большого количества безлигандных, афизиологичных ЛПНП и функции моноцитов → макрофагов в интиму формируется атероматоз

– структурная основа коронаросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Одновременно в интима развивается гемосидероз. Атероматозные массы липидов в интима артерий – это частично подвергнутые катаболизму, укороченные ω -3 и ω -6 ПНЖК. Основным фактором, который выражено увеличивает формирование в кровотоке безлигандных ЛПНП является высокое содержание в пище пальмитиновой ПНЖК и транс-форм МЖК.

И несколько слов о филогенетических, этиологических «регуляторных несоответствиях» метаболизма, которые на фоне «относительного биологического совершенства» определяют *in vivo* патологию адипоцитов – столь частое развитие в популяции ожирения [31]. Адипоциты, как специализированные инсулинозависимые жировые клетки реализуют одновременно три филогенетически разные биологические реакции:

а) активное поглощение НЖК+МЖК в форме неполярных ТГ путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП;

б) длительное, активное депонирование ЖК в форме ТГ и

в) освобождение НЖК+МЖК в межклеточную среду пассивно но уже в форме полярных НЭЖК. Существенное различие биологической реакции поглощения и освобождения из адипоцитов ЖК и составляет этиологическую основу патогенеза ожирения.

На ранних ступенях филогенеза, перенос ТГ в гидрофильной среде между клетками в рамках ПС сопряжен с большими физико-химическими трудностями. Когда в ПС энтероцитов стало необходимо переносить экзогенные ЖК в форме ТГ от энтероцитов, которые всосали ЖК из пищи, к клеткам РСТ (будущим ВЖК сальника), которые ЖК депонируют, соединение канальцев эндоплазматической сети энтероцитов и клеток РСТ сформировали специальные канальцы. На более поздних ступенях филогенеза *in vivo* они превратились в многофункциональную лимфатическую систему, которая тесно связана с функцией клеток РСТ. Несмотря на функциональное многообразие лимфотока, филогенетически ранней, основной функцией его явился перенос неполярных ТГ в гидрофильной среде в отсутствие всех ЛП, в структуре липидных комплексов, наподобие хиломикрон, «конечных» липидов в молоке матери. И только филогенетически ранние структуры из ТГ лимфатическая система переносит на всем протяжении – от энтероцитов тонкого кишечника до ductus thoracicus.

Заложить в адипоциты НЖК+МЖК проще, чем позже их извлечь. Условием филогенетически позднего рецепторного поглощения адипоцитами НЖК+МЖК является формирование пальмитиновыми и олеиновыми ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганда. Именно его связывают апоЕ/В-100 рецепторы на мембране адипоцитов. Рецепторным путем лигандные ЛПОНП поглощают адипоциты как единую липидпереносящую макромолекулу *ad mass*, не контролируя, какие ЖК этерифицированы в составе ТГ. Далее адипоциты: а) проводят деструкцию ЛПОНП; б) этерифицируют полярный ХС поверхностного монослоя ЛПОНП в реакции с олеиновой МЖК с образованием моно-эфиров ХС; в) осуществляют протеолиз апоВ-100 в лизосомах и г) запасают ТГ в форме капель липидов в цитозоле [32].

Для освобождения депонированных в адипоцитах ЖК в межклеточную среду при реализации биологической функции локомоции нужно: а) все ТГ подвергнуть гидролизу; б) активировать гормонзависимую липазу и в) гидролизовать

каждый ТГ на 4 части: 3 ЖК в форме полярных НЭЖК + спирт глицерин. Если мы расставим индивидуальные ТГ, которые содержат пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в порядке возрастания скорости гидролиза ТГ при действии липазы, получится следующая последовательность: ППП – ППО – ОПО – ПОП – ООП – ПОО – ООО.

При действии гормонзависимой липазы скоростью реакции гидролиза ТГ в адипоцитах, вероятно, возрастает, как и для постгепариновой ЛПЛ, слева направо. С наиболее высокой скоростью гормонзависимая липаза гидролизует в адипоцитах депонированные ТГ как олеиол-олеил-олеат глицерол (ООО): с наименьшей скоростью – ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП). Чем больше спектр ТГ сдвинут влево, тем сложнее освободить ТГ из адипоцитов; для ППП и ППО это просто невозможно. При сложности гидролиза накопленные в гепатоцитах ТГ как ППП и ССС, утилизируются в печени проходит вместе с гепатоцитами. Клетки погибают по типу биологической реакции запрограммированного апоптоза, формируя при этом много «телец апоптоза». «Замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами, активизирует биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления, запуская патогенез неалкогольной жировой болезни печени.

Даже на самых поздних ступенях филогенеза «регуляторные несогласованности» метаболизма второго и третьего уровней «относительного биологического совершенства» продолжают существовать. Многие из них лимитированы поддержанием узких интервалов количественных параметров биологической функции гомеостаза и эндоэкологии. Можно полагать, что последняя в филогенезе когнитивная функция изначально сформирована для компенсации «регуляторных несоответствий» метаболизма на втором и третьем уровнях, которые оказались реально существующими при сложении *in vivo* трех уровней «относительного биологического совершенства» в филогенезе.

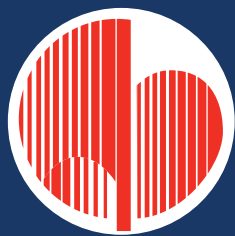
Мы живем во время смены в медицинской науке парадигм, когда устоявшиеся в течение нескольких столетий представления медленно, но все-таки начинают уступать место новым, системным филогенетическим представлениям. Основой смены парадигм является филогенетическая теория общей патологии, которая при использовании методологических подходов общей биологии, включая и системный подход, предлагает внести существенные изменения в патогенез «метаболических пандемий», этиологически и патогенетически сближая «болезни цивилизации». Новая теория для признания ее в медицине, должна быть практически значимой. Филогенетическая теория общей патологии позволяет по-новому рассмотреть не только этиологические факторы и патогенез всех «несоответствий» регуляции метаболизма, всех «метаболических пандемий», но и по новому подойти к лечению, а главное к профилактике «болезней цивилизации». Первая публикация на эту тему приведена в Пермском медицинском журнале; это дань закрепленному в истории биологии высокому развитию в пермском периоде филогенеза всего живого. На этом историческом опыте, для *Homo sapiens* легче осознать необходимость профилактики «метаболических пандемий», используя при этом, прежде всего, биологическую функцию интеллекта.

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. ИНФРА-М. М. 2014. 335 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez boleznej civilizacii. Ateroskleroz. INFRA-M. M. 2014. 335 s. (In Russian)
2. Титов В.Н., Востров И.А., Ширяева Ю.К., Каба С.И. Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности и инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов. Успехи современной биологии. 2012; 132(5): 506 – 525. / Titov V.N., Vostrov I.A., Shirjaeva Ju.K., Kaba S.I. Stanovlenie v filogeneze lipoproteinov nizkoj, ochen' nizkoj plotnosti i insulina. Lipotoksichnost' zhirnyh kislot i lipidov. Pozicionnye izomery trigliceridov. Uspehi sovremennoj biologii. 2012; 132(5): 506 – 526. (In Russian)
3. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М.-Тверь: Изд-во «Триада». 2008. 270 с. / Titov V.N. Klinicheskaja biohimija zhirnyh kislot, lipidov i lipoproteinov. M.-Tver': Izd-vo «Triada». 2008. 272 s. (In Russian)
4. Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman E.Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. Cardiovasc. Diabetol. 2014; 13: 159 – 164.
5. Ilhan F., Kalkanli S.T. Atherosclerosis and the role of immune cells. World J. Clin. Cases. 2015; 3(4): 345 – 352.
6. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндозкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертонии. М.-Тверь: Изд-во «Триада». 2009. 440 с. / Titov V.N. Biologicheskie funkcii (jekzotrofija, gomeostaz, jendojekologija), biologicheskie reakcii (jekskrecija, vospalenie, transcitoz) i patogenez arterial'noj gipertonii. M.-Tver': Izd-vo «Triada». 2009. 440 s. (In Russian)
7. Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин → ангиотензин II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 2: 4 – 13. / Titov V.N. Inversija predstavlenij o biologicheskoj roli sistemy renin → angiotenzin II → al'dosteron i funkcii arterial'nogo davlenija kak reguljatora metabolizma. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2015; 2: 4 – 13. (In Russian)
8. Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Функциональное состояние эндотелия при гепатитах и циррозах печени. Lambert Academic Publishins GmbH Saarbrucke, Германия. 2011. 128 с. / Bulatova I.A., Shhekotov V.V., Shhekotova A.P. Funkcional'noe sostojanie jendotelija pri gepatitah i cirrozah pecheni. Lambert Academic Publishins GmbH Saarbrucke, Germanija. 2011. 118 s. (In Russian)
9. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия. Эндогенное воспаление и артериальная гипертония. М.: РГГУ. 2009. 376 с. / Titov V.N., Oshhepkova E.V., Dmitriev V.A. S-reaktivnyj belok, mikroal'buminurija. Jendogennoe vospalenie i arterial'naja gipertonija. M.: RGGU. 2009. 376 s. (In Russian)
10. Gremmels H., Bevers L.M., Fledderus J.O. et al. Oleic acid increases mitochondrial reactive oxygen species production and decreases endothelial nitric oxide synthase activity in cultured endothelial cells. Eur. J. Pharmacol. 2015; 751: 67 – 72.
11. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 2014. 222 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez metabolicheskijh pandemij. Saharnyj diabet. INFRA-M. M. 2014. 222 s. (In Russian)
12. Papackova Z., Palenickova E., Dankova H. et al. Kupffer cells ameliorate hepatic insulin resistance induced by high-fat diet rich in monounsaturated fatty acids: the evidence for the involvement of alternatively activated macrophages. Nutr. Metab. 2012; 9: 22 – 37.
13. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. Издательство «Наука». Москва. 1979. 270 с. / Shnol' S.Je. Fiziko-himicheskie faktory biologicheskoj jevoljucii. Izdatel'stvo «Nauka». Moskva. 1979. 270 s. (In Russian)
14. Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н. и др. Микробиота и митобиота. Поставив знак равенства между митохондрией и бактерией. Биохимия. 2014; 79(10): 1252 – 1268. / Zorov D.B., Plotnikov E.Ju., Silachev D.N. i dr. Mikrobiota i mitobiota. Postaviv znak ravenstva mezhdu mitohondriej i bakteriej. Biohijija. 2014; 79(10): 1252 – 1268. (In Russian)
15. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. Curr. Pharm. Des. 2014; 20(35): 5507 – 5509.

16. Botham K.M., Wheeler-Jones C.P. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 52(4): 446 – 464.
17. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М.-Тверь: Изд-во «Триада». 2006. 670 с. / Titov V.N., Lisicyan D.M. Zhirnye kisloty. Fizicheskaja himija, biologija i medicina. M.-Tver': Izd-vo «Triada». 2006. 670 s. (In Russian)
18. Hoeks J., Schrauwen P. Muscle mitochondria and insulin resistance: a human perspective. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2012; 23(9): 444 – 450.
19. Riccioni G., Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J. Geriatric. Cardiol.* 2012; 9: 305 – 317.
20. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Вопросы питания.* 2015; 84(1): 15 – 24. / Titov V.N. Stanovlenie v filogeneze biologicheskoi funkcii pitaniija. Funkcional'noe razlichie visceral'nyh zhirovых kletok i podkozhnyh adipocitov. *Voprosy pitaniija.* 2015; 84(1): 15 – 24. (In Russian)
21. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. *Медицина.* 1987. 192 с. / Postnov Ju.V., Orlov S.N. Pervichnaja gipertenzija kak patologija kletochnyh membran. *Medicina.* 1987. 192 s. (In Russian)
22. Титов В.Н. Липотоксичность избытка жирных кислот в клетках: эндоплазматический стресс, афизиологичный фолдинг протеинов, белки-шапероны, биологическая реакция воспаления и апоптоз. *Кардиологический вестник.* 2014; 3: 96 – 104. / Titov V.N. Lipotoksichnost' izbytkа zhirnyh kislot v kletkah: jendoplazmaticheskij stress, afiziologichnyj folding proteinov, belki-shaperony, biologicheskaja reakcija vospalenija i apoptoz. *Kardiologicheskij vestnik.* 2014; 3: 96 – 104. (In Russian)
23. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия. *ИНФРА-М.* М. 2014. 204 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemij. *Arterial'naja gipertonija.* INFRA-M. M. 2014. 204 s. (In Russian)
24. Crowley S.D., Coffman T.M. The inextricable role of the kidney in hypertension. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(6): 2341 – 2347.
25. Johnson R.J., Lanaspa M.A., Gabriela Sánchez-Lozada L., Rodriguez-Iturbe B. The discovery of hypertension: evolving views on the role of the kidneys, and current hot topics. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2015; 308(3): F167 –F178.
26. Schiffrin E.L. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Xlin. Sci.* 2014; 126(4): 267 – 274.
27. Gupta-Malhotra M., Banker A., Shete S. et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(1): 73 – 80.
28. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.-Тверь: Изд-во «Триада». 2008. 344 с. / Titov V.N. Pervichnyj i vtovichnyj ateroskleroz, ateromatoz i aterotromboz. M.-Tver': Izd-vo «Triada». 2008. 344 s. (In Russian)
29. Dubland J.A., Francis G.A. Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2015; 3: 3 – 10.
30. Erbel C., Wolf A., Lasitschka F. et al. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability. *Int. J. Cardiol.* 2015; 186: 219 – 225.
31. Lowren F., Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31(2): 177 – 183.
32. Szatryd C., Kimmel A.R. Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie.* 2014; 96: 96 – 101.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Ноябрь 2015 г.			
IScientific session 2015 AHA	07.11.2015-14.11.2015	Орландо, США	http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScientificSessions_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-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2015
Декабрь 2015 г.			
III Всероссийский конгресс «Лёгочная гипертензия»	10.12.2015-11.12.2015	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/533-iii-vserossijskij-kongress-ljogochnaya-gipertenziya
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/
Февраль 2016 г.			
VII ежегодная международная конференция «Гибридные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний»	01.02.2016-02.02.2016	Москва, Россия	www.cardioweb.ru
Научно-практическая конференция. «Саммит по коронарным осложнениям»	25.02.2016-26.02.2016	Москва, Россия	www.cardioweb.ru
The 3rd International Conference on Heart & Brain (ICHB 2016)	25.02.2016-27.02.2016	Paris, France	www.ichb2016.kenes.com
Март 2016 г.			
The 4th International Conference on Prehypertension, Hypertension and Cardio Metabolic Syndrome (PreHT, HT & CMS 2016)	03.03.2016-06.03.2016	Venice, Italy	http://2016.prehypertension.org/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterJan11
XII Ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертонии	23.03.2016-25.03.2016	Москва, Россия	www.cardioweb.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Общество специалистов по неотложной кардиологии
Российское научное медицинское общество терапевтов
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

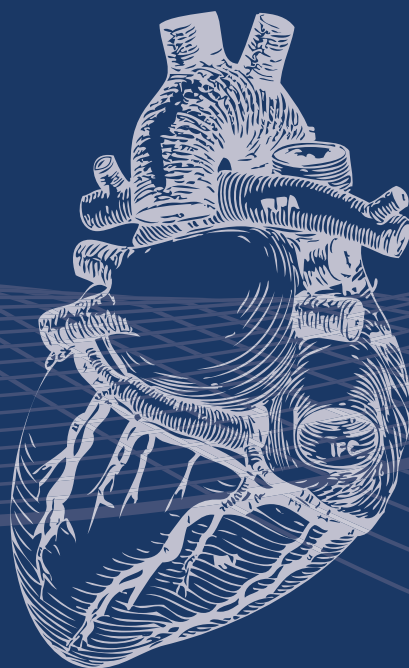


САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ 2016

Научно-практическая конференция

25 - 26 февраля 2016 г.

г. Москва



*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

ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Кардиологический вестник»

«Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Кардиологический вестник» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: vestnik@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

1) название статьи, которое должно быть информативным и д2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

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

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования

рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 200-250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

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

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией:¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

Начать и продолжить с уверенностью

Ревацио®

силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО®

Международное непатентованное название: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила), **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодистеразы-5 (ФД5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, веноокклюзионная болезнь легких, совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. итеконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартеритной ишемической невралгии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе, тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.), лактазная недостаточность, гаптоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились). **С осторожностью:** I или IV функциональные классы легочной гипертензии, анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), obstructive выходящего тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая obstructive кардиомиопатия), резко выражающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповolemия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодолом) и с-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента СYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь,

рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется, однако при легкой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью. **Побочные действия:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, боль, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, диплопия, воспаление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту, апноэ, аритмия, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом РЕВАЦИО® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпоростенолом). При совместном применении препарата РЕВАЦИО® с бозентаном или другими индукторами изофермента СYP3A4 может потребоваться коррекция дозы. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Более подробно информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г., 10.10.2013 г., 13.05.2014 г. и 05.05.2015 г.; C. Galle N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 40 Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension. SUPEP-2. Chest. Published online May 5, 2011. DOI 10.1378/chest.11040969.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г., 10.10.2013 г., 13.05.2014 г. и 05.05.2015 г.; 2. Galle N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 40 Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension. SUPEP-2. Chest. Published online May 5, 2011. DOI 10.1378/chest.11040969.



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

WURLEVAD15042

... мгновения, проведенные с близкими — это счастье неповторимых эмоций...



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший снижение общей смертности в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний¹

AstraZeneca 

*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA) Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией. Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенек Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE 879516.011 14/09/2015

ИНСТРУКЦИЯ по применению препарата для медицинского применения Регистрационный номер: П N015644/01 Состав Каждая таблетка содержит активного вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в виде розувастатина кальция. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор **Терапевтический эффект** развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** * Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. * Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемизирующей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. * Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПНП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин)* миопатия * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) Для таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя * состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина * одновременный прием фибратов * пациентам азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывая целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки. Пожилые пациенты: Не требуется коррекция дозы. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. **СРОК ГОДНОСТИ** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР — товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенек. ©ASTRAZENECA 2010


КРЕСТОР
розувастатин
объединяет поколения