

Лискова Ю. В.^{1,2}, Стадников А. А.¹, Саликова С. П.², Твердохлиб Н. В.³, Рожков В. О.³, Авченко Г. М.³, Ерхов А. Ю.³, Попов А. Б.³, Селиванов С. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

² ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

³ ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Ключевые слова: сердечная недостаточность, коронарное шунтирование, прогноз, мелатонин, фармакотерапия.

Ссылка для цитирования: Лискова Ю. В., Стадников А. А., Саликова С. П., Твердохлиб Н. В., Рожков В. О., Авченко Г. М., Ерхов А. Ю., Попов А. Б., Селиванов С. А. Прогностическое значение уровня мелатонина и структурно-функциональных изменений миокарда в развитии осложнений у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших коронарное шунтирование: возможности фармакологической кардиопротекции. Кардиология. 2017;57(10):29–38.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить значение мелатонина, N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) и морфологических маркеров реорганизации миокарда в прогнозировании риска развития осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), подвергшихся операции коронарного шунтирования (КШ). *Материалы и методы.* В исследование включены 83 пациента, подвергшихся КШ в период с сентября 2013 г. по октябрь 2014 г. Всем пациентам за 2 сут перед проведением КШ и после вмешательства определяли концентрацию мелатонина и NT-proBNP. Проводили оценку морфологических маркеров ремоделирования миокарда (экспрессия рецепторов мелатонина MT2 – MTR2, caspase-3, bcl-2) в биоптатах ушка правого предсердия, полученных в процессе КШ. *Результаты.* При анализе групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным госпитальными исходами не выявлено достоверных различий по уровню NT-proBNP в сыворотке крови. Отмечалось достоверное снижение уровня мелатонина сульфата в группе с неблагоприятным исходом КШ в сочетании с высокой коморбидной нагрузкой, высокой степенью апоптоза кардиомиоцитов на фоне умеренной и высокой экспрессии MTR2. При сравнительной оценке фармакотерапии до КШ отмечено более благоприятное воздействие на ремоделирование миокарда комбинации периндоприла и амлодипина. *Выводы.* Предоперационная оценка уровня мелатонина сульфата, маркеров апоптоза, коморбидной нагрузки может служить прогностическими факторами осложненного течения послеоперационного периода у пациентов с ХСН при выполнении операции КШ. Комбинация периндоприла и амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса показала достоверное кардиопротективное действие на миокард, способствующее снижению апоптотической доминанты.

Liskova Yu. V.^{1,2}, Stadnikov A. A.¹, Salikova S. P.², Tverdokhlib N. V.³, Rozhkov V. O.³, Avchenko G. M.³, Erkhov A. Yu.³, Popov A. B.³, Selivanov S. A.³

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

³ Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia

PROGNOSTIC VALUE OF MELATONIN LEVEL, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WHO UNDERWENT CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: THE POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL CARDIOPROTECTION

Keywords: heart failure, coronary bypass, prognosis, melatonin, pharmacotherapy.

For citation: Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., Salikova S. P., Tverdokhlib N. V., Rozhkov V. O., Avchenko G. M., Erkhov A. Yu., Popov A. B., Selivanov S. A. Prognostic Value of Melatonin Level, Structural and Functional Changes

SUMMARY

Objective. To assess the significance of melatonin, NT-proBNP and morphological markers of myocardial remodeling for predicting the risk of complications after coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (CHF). **Materials and methods.** We included in this study 83 patients who underwent CABG in the period from September 2013 to October 2014. All patients before CABG underwent standard laboratory and instrumental examination. Concentrations of melatonin and NT-proBNP were measured in 2 days before and after surgery. The evaluation of morphological markers of myocardial remodeling (expression of MT2 melatonin receptors [MTR2], caspase-3, bcl-2) was carried out in tissue samples taken at biopsies of the right atrial appendage during CABG. **Results.** Analysis of groups of patients with favorable and unfavorable hospital outcomes revealed no significant differences in serum levels of NT-proBNP. There was a significant decrease in the level of melatonin in the subgroup of patients with unfavorable outcome of CABG in combination with high comorbid load and high degree of apoptosis of cardiomyocytes at the background of moderate and high MTR2 expression. Comparative assessment of pharmacotherapy prior to CABG revealed favorable effect on myocardial remodeling of a combination of perindopril and amlodipine. **Conclusion.** Preoperative evaluation of the level of melatonin sulfate, apoptosis markers, and comorbid load can serve as prognostic factors of complicated course of the postoperative period after CABG in patients with CHF. The combination of perindopril and amlodipine in patients with heart failure with preserved ejection fraction exerted a significant cardioprotective effect on the myocardium, contributing to a decrease of the apoptotic dominant.

Поиск новых методов диагностики и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается актуальным до настоящего времени. На сегодняшний день достигнуто «плато» в классической фармакотерапии ХСН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), в то время как вопросы ведения пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) продолжают оставаться мало разработанными.

«Золотым стандартом» диагностики и стратификации риска развития ХСН является определение уровня натрийуретических пептидов в крови [1]. Однако многие маркеры, в том числе натрийуретические пептиды, не обладают рядом свойств, необходимых для выполнения медицинских задач, таких как прогнозирование среднесрочных и долгосрочных результатов фармакотерапии, исходов кардиохирургических операций [2, 3]. В последние годы активно проводятся исследования по поиску новых перспективных биомаркеров диагностики ХСН. Однако продолжает сохраняться интерес к изучению важного нейроэндокринного фактора – мелатонина, открытого А. Б. Лернером и соавт. еще в 1958 г. В работе L. Girotti и соавт. продемонстрировано, что уровень мелатонина сульфата в моче у пациентов с ХСН в среднем в 3 раза ниже, чем у здоровых обследуемых [4]. По мнению ряда исследователей, нарушение секреторной активности центральных и периферических звеньев синтеза мелатонина [5], а также изменение чувствительности мелатониновых рецепторов в миокарде могут играть важную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании ХСН [6].

Целью настоящей работы явилась оценка клинической и прогностической значимости уровня мелатонина, N-концевого фрагмента натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и морфологических маркеров реорганизации миокарда (экспрессии рецепторов

мелатонина MT2 – MTR2, caspase-3, bcl-2) в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН после операции коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Оренбургского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проанализировано течение периоперационного периода у 83 пациентов (43 мужчин и 40 женщин) с ХСН I, IIА и IIБ стадии, I–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, подвергшихся операции КШ в период с сентября 2013 г. по октябрь 2014 г. Всем пациентам перед выполнением КШ проводили определение клинико-функционального состояния (тест с 6-минутной ходьбой – ТШХ, оценка качества жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни, шкалы оценки клинического состояния – ШОКС по В. Ю. Марееву), эхокардиографию (ЭхоКГ) в одно-, двухмерном и доплеровском режимах на аппарате Acuson 128X10 (Япония), стандартное лабораторное и инструментальное обследование. Количественное определение мелатонина в ночной фракции мочи (Melatonin-Sulfate Urine, «DRG», США) и NT-proBNP («Вектор-Бест», Россия) в сыворотке крови за 2 сут до и после вмешательства осуществляли с помощью иммуноферментного анализа. Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (УПП), полученные в процессе КШ, были изучены с использованием гистологических, иммуногистохимических (оценка экспрессии синтеза белков caspase-3 – индекс апоптоза, bcl-2 – антиапоптотический внутриклеточный фактор, с использованием набора реактивов Spring Bioscience, США и антител к мелато-

ниновым рецепторам Anti-MTNR1B, «Sigma-Aldrich», США) и морфометрических методов. Экспрессию caspase-3, bcl-2 определяли как число окрашенных кардиомиоцитов (КМЦ), деленное на 1000 клеток в случайно выбранных 20 полях зрения. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции MTR2 осуществляли полуколичественным методом (+/+++) в случайно выбранных 20 полях зрения (100%) под микровизором mVizo-101. Диагноз ХСН установлен согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2012) [7]. Для анализа влияния назначенной ранее терапии на структурно-функциональное состояние миокарда пациенты были разделены на следующие группы: 1-я (n=15) получала в лечении эналаприл и гидрохлоротиазид, 2-я (n=12) – лозартан и метопролола сукцинат, 3-я (n=11) – фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина, чаще $\frac{5}{5}$ и $\frac{10}{5}$ (престанс, оригинальный препарат, АО Сервье). Пациентам всех групп по показаниям осуществляли терапию антиагрегантами, антикоагулянтами, нитратами и статинами. У всех больных операцию КШ выполняли в плановом порядке. На 10–14-е сутки после операции оценивали частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и внекардиальных осложнений. Наличие хотя бы одного из перечисленных осложнений относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода. Контрольная группа (22 женщины и 20 мужчин с артериальной гипертензией без ХСН) не отличалась от основной по возрасту. В исследование не включали пациентов с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, аутоиммунными заболеваниями и хронической патологией в стадии обострения.

При статистической обработке полученных данных проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова (при $n > 50$) или критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между опытными и контрольными группами в случае нормального распределения количественных данных использовали критерий t Стьюдента для несвязанных совокупностей, в других случаях – непараметрический критерий U Манна–Уитни. В случае альтернативных признаков определяли долю объектов в выборке, обладающих этим признаком. Доли различных выборок сравнивали друг с другом посредством критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. Исследование взаимосвязи между признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Средний возраст обследуемых составил у мужчин $57,4 \pm 7,27$ года, у женщин $61,4 \pm 7,93$ года. При этом женщины были старше мужчин ($p=0,002$), имели достоверно более тяжелое течение ХСН (по данным ШОКС; $p=0,014$) и более низкое качество жизни (по Миннесотскому опроснику; $p=0,043$). В табл. 1 представлена клиничко-анамнестическая характеристика пациентов, на рис. 1 – препараты, получаемые на догоспитальном этапе в среднем

Таблица 1. Клиничко-демографическая характеристика пациентов, подвергшихся операции КШ

Показатель	Женщины (n=40)	Мужчины (n=43)
ИБС, стенокардия, ФК:		
I	5 (12,5)	1 (2,3)
II	8 (20)	12 (28)
III	26 (65)	29 (67,4)
IV	1 (2,5)	1 (2,3)
ИМ в анамнезе	17 (42,5)	25 (58,1)
ФП		
постоянная форма	5 (12,5)	2 (4,65)
пароксизмальная форма	15 (37,5)	10 (23,3)
АГ, степень:		
1-я	0 (0)	8 (18,6)
2-я	10 (25)	3 (6,9)
3-я	30 (75)	32 (74,4)
ХСН, стадия:		
I	5 (12,5)	12 (27,9)
IIA	32 (80)	29 (67,4)
IIБ	3 (7,5)	2 (4,65)
ХСН, ФК по NYHA:		
I	2 (5)	5 (11,6)
II	13 (32,5)	29 (67,5)
III	25 (62,5)	9 (20,9)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	315±92,02	343,9±83,18
ШОКС, баллы	5,8±2,2	4,9±1,9*
ОНМК в анамнезе	1 (2,5)	5 (11,6)
ХОБЛ + БА	9 (22,5)	16 (37,2)
Заболевания ЖКТ	26 (65)	21 (48,8)
Заболевания почек	15 (37,5)	8 (18,6)
СД 2-го типа	11 (27,5)	6 (13,9)
ИМТ, кг/м ²	30,4±5,9	28,1±5,7
Миннесотский опросник, баллы	41,83±15,04	36,67±14,69*
Коморбидная нагрузка	3,86±1,69	2,88±1,42*

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Здесь и в табл. 3–6: ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ШОКС – шкала оценки клинического состояния (модификация В. Ю. Мареева, 2000); ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела. * – $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин.

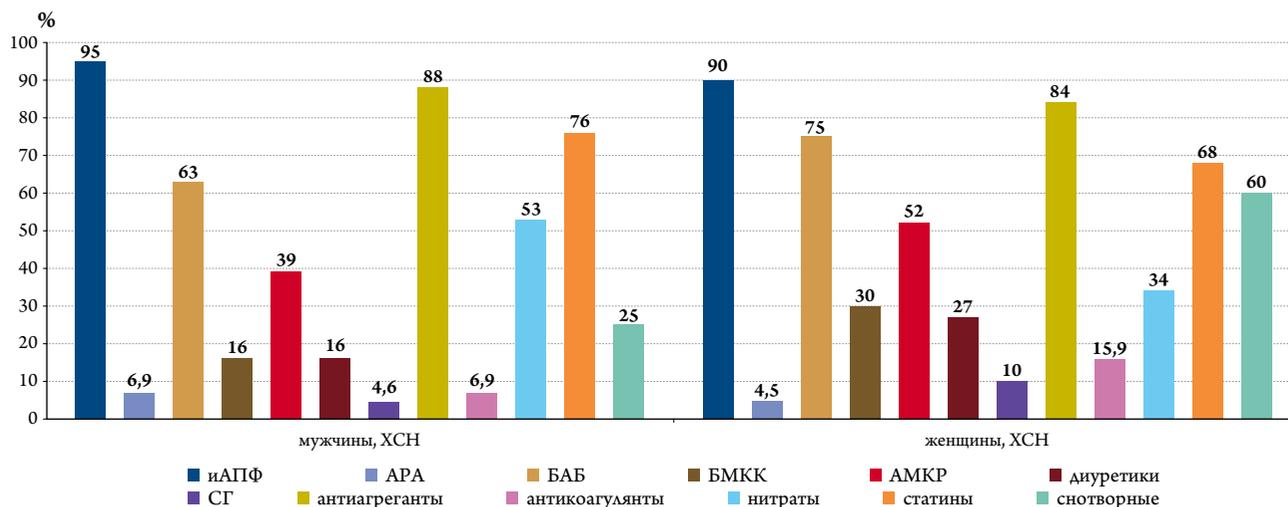


Рис. 1. Основные группы препаратов (%), принимаемые пациентами до операции КШ.

КШ – коронарное шунтирование; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – β-адреноблокаторы; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; СГ – сердечные гликозиды.

Таблица 2. Сравнительная характеристика достоверных данных ЭхоКГ у пациентов до операции коронарного шунтирования

Показатель	Женщины (n=40)	Мужчины (n=43)	p
КДР, мм	52,98±6,98	59,59±6,44	<0,001
КСР, мм	34,89±6,11	40,61±7,52	<0,001
КДО, мл	157,08±47,14	196,56±46,88	<0,001
КСО, мл	60,21±27,21	84,0±34,62	<0,001
ФВ, %	61,40±7,59	57,53±8,94	0,006
ΔS	33,09±5,79	30,15±4,96	0,005
Пик E	1,15±0,46	0,91±0,27	0,028
IVRT	112,50±10,37	85,75±13,37	0,043

Здесь и в табл. 3 данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Здесь и в табл. 4: ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса, ΔS – степень систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка; пик E – пик раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка.

за 10,4±4,8 нед до КШ. При сравнительном анализе фармакотерапии до КШ отмечалось более частое назначение женщинам β-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, антикоагулянтов и снотворных препаратов (см. рис. 1). Коморбидная нагрузка достоверно

была выше у женщин (p=0,035), при этом у 30% встречалось 5 сопутствующих заболеваний и более по сравнению с 18,6% в группе мужчин (см. табл. 1). При оценке данных ЭхоКГ, полученных до КШ, обращает внимание, что у большинства пациентов фракция выброса (ФВ) оставалась в пределах нормы. Достоверные отличия результатов по ряду показателей ЭхоКГ в группах мужчин и женщин представлены в табл. 2, из которой видно, что у женщин отмечались меньшие размеры и объемы полости левого желудочка (ЛЖ), более высокая ФВ и более выраженные нарушения диастолической функции сердца.

При анализе данных уровней кардиоспецифичных биомаркеров NT-proBNP и мелатонина у пациентов с ХСН наблюдались достоверное повышение содержания NT-proBNP и снижение мелатонина (табл. 3). Концентрация NT-proBNP увеличивалась соответственно тяжести ХСН, причем значительно у мужчин. Если у женщин отмечались внутригрупповые статистически значимо выраженные различия по уровню NT-proBNP между всеми стадиями ХСН, то у мужчин содержание NT-proBNP существенно изменялось только при переходе от I к IIa стадии (рис. 2).

Анализ результатов нашего исследования по содержанию мелатонина показал, что уже на начальных этапах развития сердечной недостаточности женщины имеют

Таблица 3. Сравнительная характеристика кардиоспецифичных биомаркеров у пациентов группы контроля и пациентов с ХСН до операции КШ

Показатель	Мелатонин, нг/мл		NT-proBNP, пг/мл	
	Контроль	ХСН	Контроль	ХСН
Мужчины (n=43)	65,28±9,20	23,91±17,46*	81,85±17,83	396,03±207,21*
Женщины (n=40)	51,25±10,73	15,63±9,38*	52,37±15,31	354,96±166,74*

* – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



Краткая справочная информация по безопасности – Периндоприла аргинин + амлодипин

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Престанс противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с почечной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; второй и третий триместр беременности (подорожная информация расположена в разделе «Применение при беременности и в период кормления грудью»), тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудка (напр. клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой. Нейтропения/гранулоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. В случае необходимости нужно назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/плевротическая обструктивная кардиомиопатия. Использовать с осторожностью. Сердечная недостаточность. Использовать с осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходимо регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Почечная недостаточность. При появлении жуткости или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Эпические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ может развиваться ангионевротический отек. Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови и пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производные, фуросемид, триамтерен, амilorид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применяющих другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гиперглицемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуются сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамусти, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты более 3 г/сут, гипогликемические средства гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулины, индукторы цитохрома CYP3A4, ингибиторы цитохрома CYP3A4, беклофен. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики (тиазидные и петлевые), симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклины, α-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амфотериин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные вещества, прокаинамид. **БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ОБТИЖИВОСТЬ:** Обратное снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩУЮ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Частот: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки/отечность, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. **Нечасто:** аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, депрессия, обморочное состояние, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, аллопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, инстиция, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боль, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Редко:** спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. **Очень редко:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипертоническая, периферическая нейропатия, гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, эозинофильная пневмония, панкреатит, гиперлипидемия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов (наиболее часто – в сочетании с холестазом), цитоплитический или холестазический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экfolиативный дерматит. **Фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Нечеточенной частоты:** гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия. **Дополнительные данные по амлодипину:** Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российский предприятие ООО «Сердикс»: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 30 флаконов в картонном поддоне с чекниками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Регистрационное удостоверение: ЛСП-000836/10.

На правах рекламы.

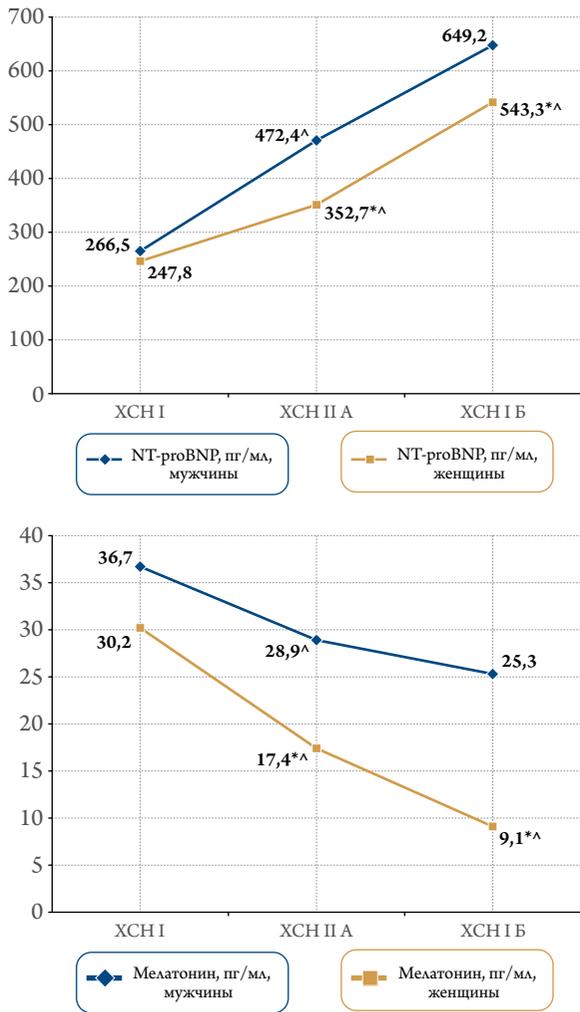


Рис. 2. Уровни мелатонина и NT-proBNP в зависимости от стадии ХСН у пациентов до операции КШ.

Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении * – групп мужчин и женщин соответствующих стадий ХСН, ^ – внутри групп между стадиями ХСН.

более низкое его значение с последующим снижением по мере прогрессирования ХСН. В группе мужчин с ХСН тоже отмечалось уменьшение уровня мелатонина, особенно у пациентов с I и II B стадиями (см. рис. 2). При оценке уровня мелатонина и NT-proBNP у пациентов с ХСН после КШ регистрировалось достоверное снижение уровня мелатонина в группе женщин с ХСН и достоверное повышение концентрации NT-proBNP в группах с ХСН независимо от пола.

При проведении корреляционного анализа между уровнем мелатонина и показателями структурно-функционального состояния сердца, по данным ЭхоКГ, как у женщин, так и у мужчин с ХСН была выявлена достоверная отрицательная связь содержания мелатонина с линейными/объемными и структурно-геометрическими параметрами ЛЖ, причем у мужчин эта связь была более сильной. Кроме того, определена связь между уровнем мелатонина и функциональным состоянием ЛЖ.

Таблица 4. Корреляция уровня мелатонина с показателями структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ХСН

Показатель	Женщины (n=40)		Мужчины (n=43)	
	Spearman R	p	Spearman R	p
КДР, мм	-0,28	0,1317	-0,49	0,0052
КСР, мм	-0,31	0,0988	-0,46	0,0093
КДО, мл	-0,28	0,1304	-0,49	0,0054
КСО, мл	-0,35	0,0583	-0,54	0,0015
ФВ, %	0,37	0,0417	0,44	0,0139
ЛП, мм	-0,47	0,0093	-0,09	0,6579
ПП, мм	-0,45	0,0195	0,13	0,5319
ЗСЛЖ, мм	-0,25	0,2082	-0,60	0,0005
Е/А	0,97	0,0048	0,55	0,1556
IVRT	-0,97	0,0012	-0,48	0,2735
рЛА, мм рт. ст.	-0,58	0,0023	-0,14	0,5169

рЛА – давление в легочной артерии. ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие. ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

У пациентов с ХСН в нашем исследовании установлена положительная средней силы связь (более сильная у мужчин) между уровнем мелатонина и ФВ ЛЖ. Обращает внимание также наличие у женщин по сравнению с мужчинами сильной связи между содержанием мелатонина и показателями диастолической функции сердца (Е/А, IVRT). Следует подчеркнуть, что у женщин четко прослеживается существование отрицательной средней силы связи между концентрацией мелатонина и, с одной стороны, размерами предсердий, с другой – систолическим давлением в легочной артерии (табл. 4).

В послеоперационном периоде стационарного лечения в группе пациентов-мужчин умерли 1,2% вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности. Общая частота развития ССО и внекардиальных осложнений представлена в табл. 5. Содержание в моче мелатонина в группах пациентов после КШ было статистически значимо снижено до $5,42 \pm 4,86$ нг/мл у женщин с неблагоприятным исходом по сравнению с группой благоприятного исхода ($11,28 \pm 7,93$ нг/мл). Достоверного различия по содержанию NT-proBNP в группах пациентов в зависимости от развития осложнений после КШ на госпитальном этапе лечения выявлено не было.

При анализе миокарда на светооптическом уровне у пациентов с ХСН обнаружены структурно-функциональные изменения, выраженность которых достоверно не зависела от стадии и ФК ХСН. При иммуногистохимическом исследовании миокарда во всех группах наблюдалась экспрессия белков caspase-3, bcl-2 и рецепторов мелатонина MTR2. Особенности экспрессии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным госпитальными исходами представлены в табл. 6. При оценке результатов иммуногистохимического исследования миокарда у пациентов с неблагоприятным госпитальным исходом отмеча-

Таблица 5. Сравнительная характеристика ССО и внекардиальных осложнений на 10–14-е сутки в группах наблюдения после КШ

Показатель	Женщины (n=40)	Мужчины (n=43)	Общее число (n=83)
ССО			
Смерть	0	1 (2,3)	1 (1,2)
ИМ	1 (2,5)	0	1 (1,2)
Пароксизм ФП	9 (22,5)	6 (14)	15 (18,1)
Пароксизм ФП с переходом в постоянную форму	4 (10)	1 (2,3)	5 (6)
Пароксизм ФЖ	1 (2,5)	0	1 (1,2)
Тампонада сердца	1 (2,5)	1 (2,3)	2 (2,4)
Полная АВ-блокада с постановкой ЭКС	1 (2,5)	1 (2,3)	2 (2,4)
Внекардиальные осложнения			
ОНМК	2 (5)	1 (2,3)	3 (3,6)
Острая энцефалопатия, ретроградная амнезия	0	1 (2,3)	1 (1,2)
Острый калькулезный холецистит	1 (2,5)	0	1 (1,2)
Пневмония	1 (2,5)	0	1 (1,2)
Неполное сращение грудины	0	2 (4,65)	2 (2,4)
Всего	21 (52,5)	14 (32,6)	35 (42,2)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭКС – электрокардиостимулятор. ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

лись достоверное увеличение числа клеток с признаками апоптоза (caspase-3) при низком уровне выраженности антиапоптотического белка (bcl-2) на фоне выявления участков миокарда с высокой степенью экспрессии MTR2.

Влияние фармакотерапии на структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов в группах, получавших различные комбинации лекарственных средств, представлено в табл. 7. Выявлено преобладание апоптотической доминанты в миокарде всех групп с ХСН с менее выраженным индексом апоптоза в группе периндоприла и амлодипина.

Обсуждение

По данным многочисленных исследований, СНсФВ составляет более 50% от всех случаев ХСН, чаще встречается у женщин и сопоставима по летальности с СНнФВ [8]. Диагностика СНсФВ сложна, так как результаты клинико-инструментального обследования таких пациентов могут не выявлять существенных отклонений [9]. По данным определения концентрации в крови BNP и NT-proBNP, являющегося «золотым стандартом» диагностики ХСН, у 30% всех пациентов с СНсФВ эти показатели находятся в пределах нормы [9]. Они также могут быть практически неизменными у пациентов с СНсФВ на фоне ожирения. При этом имеются доказательства повышения уров-

Таблица 6. Экспрессия сигнальных белков (caspase-3, bcl-2, MTR2) в миокарде УПП у пациентов с ХСН

Показатель	Группа неблагоприятного исхода КШ (n=35)	Группа благоприятного исхода КШ (n=48)
caspase-3, %	8,6±0,05	4,4±0,07*
bcl-2, %	1,2±0,02	2,5±0,08*
MTR2, %	+ / + / + (20/40/40%)	+ / + (20/80%)

* – p<0,05 при сравнении групп благоприятного и неблагоприятного исхода КШ. Здесь и в табл. 7: УПП – ушко правого предсердия.

Таблица 7. Влияние фармакотерапии на экспрессию сигнальных белков (caspase-3, bcl-2, MTR2) в миокарде УПП у пациентов с ХСН

Показатель	Э+Г (n=15)	Λ+М (n=12)	Π+А (n=11)
caspase-3, %	5,9±0,03	6,3±0,05	5,6±0,07*
bcl-2, %	1,8±0,01	1,5±0,01	2,4±0,05*
MTR2, %	++ / +++ (80/20%)	++ / +++ (70/30%)	++ / +++ (90/10%)

* – p<0,05 при сравнении групп (Λ+М) и (Π+А). Э – эналаприл; Г – гидрохлоротиазид; Λ – лозартан; М – метопролол; Π – периндоприл; А – амлодипин.

ней натрийуретических пептидов с увеличением возраста пациентов и при наличии ФП у лиц без признаков ХСН [9]. Отсутствие единого диагностического алгоритма приводит либо к гипердиагностике СНсФВ, либо к ее несвоевременному выявлению, что делает актуальным поиск более специфичных и чувствительных биомаркеров диагностики, а также прогнозирования ее прогрессирования.

В нашем исследовании для диагностики и прогнозирования течения ХСН, в том числе после операции КШ использовали оценку уровня NT-proBNP и мелатонина. Известно, что BNP секретируется в желудочках сердца при увеличении напряжения их стенок, а также в ответ на перегрузку давлением, являясь надежным критерием в диагностике и контроле эффективности терапии ХСН [2]. При анализе содержания NT-proBNP у пациентов с ХСН мы наблюдали достоверное его повышение соответственно нарастанию степени тяжести ХСН, что согласуется с результатами других исследователей [10]. Следует подчеркнуть, что если у женщин отмечались внутрigrupповые выраженные различия по уровню NT-proBNP между всеми стадиями ХСН, то у мужчин содержание NT-proBNP, достоверно увеличиваясь в целом при переходе от I к IIБ стадии, не изменялось статистически значимо между ХСН IIА и IIБ стадией. Работы, посвященные анализу гендерных особенностей концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН, в целом подтверждают выявленную нами динамику их содержания у мужчин и женщин при прогрессировании сердечной недостаточности [11], однако необходимо дальней-

шее накопление фактов, позволяющих сделать окончательные выводы по этой проблеме.

В последние годы убедительно показано значение мелатонина как важного регулятора деятельности сердечно-сосудистой системы. Доказано, что он является одним из основных антиоксидантов в организме, обладает кардиопротективными свойствами, способствуя поддержанию адекватной микроциркуляции, модулируя ритм сердца, сосудистый тонус, содержание внутриклеточного кальция, снижая активность симпатической части вегетативной нервной системы. Имеются данные об уменьшении содержания мелатонина у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, инфарктом миокарда (ИМ) [12].

Анализ результатов нашего исследования по содержанию мелатонина показал, что уже на начальных этапах развития сердечной недостаточности у женщин содержание мелатонина ниже, чем у мужчин, и снижается по мере прогрессирования ХСН. В группе мужчин с ХСН тоже отмечалось уменьшение уровня мелатонина, особенно у пациентов с I и IIБ стадиями. Исследования по оценке содержания мелатонина у пациентов с ХСН немногочисленны [13, 14]. Видимо, это можно объяснить отсутствием единых методических подходов к его определению в крови и моче.

Корреляционный анализ взаимосвязи мелатонина со структурно-функциональным состоянием миокарда выявил у женщин с ХСН достоверную положительную связь умеренной силы с ФВ ЛЖ и весьма высокой силы с отношением Е/А, достоверную отрицательную связь умеренной силы с размерами левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), заметную с давлением в легочной артерии и весьма сильную с IVRT, что можно рассматривать с позиций оценки значения мелатонина как маркера нарушения диастолической функции сердца и нарастающей легочной гипертензии. В группе мужчин корреляционный анализ взаимосвязей мелатонина и результатов ЭхоКГ продемонстрировал достоверную отрицательную связь умеренной и заметной силы с линейными и объемными параметрами ЛЖ и толщиной задней стенки ЛЖ, положительную связь умеренной силы с ФВ ЛЖ, что может свидетельствовать о важности мелатонина как маркера дезадаптивного ремоделирования сердца – нарастающей дилатации полостей и гипертрофии миокарда у мужчин с ХСН.

Работы, касающиеся оценки взаимосвязи уровня мелатонина с показателями ремоделирования и функционального состояния сердца, единичны и противоречивы. Е.В. Зуховицкая и соавт. (2009) приводят сведения о наличии слабой отрицательной корреляции между уровнем мелатонина в тромбоцитах и основными линейными и объемными параметрами ЛЖ, а также с ФВ [13]. Авторы делают предположение о различиях в синтезе мелатонина в тромбоцитах у лиц с разными формами поражения сердца, что определенным образом связано с развитием сер-

дечной недостаточности. В нашем исследовании в отличие от выше цитируемого были выявлены более сильные корреляции между уровнем мелатонина и показателями структурно-функционального состояния сердца, что, вероятно, объясняется разным содержанием мелатонина в плазме и тромбоцитах. Тонкие механизмы установленных нами гендерных различий взаимосвязи концентрации в крови мелатонина с некоторыми структурными и функциональными показателями ремоделирования сердца при ХСН до конца не выяснены. Это может быть объяснено разными этиологическими факторами, лежащими в основе развития ХСН у наблюдаемых пациентов.

При анализе результатов оценки уровня мелатонина в группах в зависимости от ФК ХСН и пола до КШ отмечалось достоверное отличие только в III ФК: у мужчин $22,39 \pm 5,34$ нг/мл, у женщин $13,18 \pm 5,75$ нг/мл. После КШ в группах отмечалось достоверное повышение содержания NT-proBNP без учета пола и тяжести ХСН, что согласуется с результатами других авторов [10]. Полагают, что уменьшение концентрации мелатонина может быть результатом торможения его синтеза из-за активации нейрогормональных систем при ХСН, включая механизм биологической защиты, проявляющийся увеличением плотности MTR2 в поврежденном миокарде [5]. Результаты, полученные в нашей работе по кардиоспецифичным биомаркерам, отражают трудность диагностики СНсФВ, вероятно, связанную с гендерными особенностями ХСН и наличием многочисленной сопутствующей патологии.

Известно, что женский пол является независимым предиктором низкой степени успеха и ранней смертности после КШ [14]. У женщин по сравнению с мужчинами наблюдается меньшая степень улучшения симптоматики в послеоперационном периоде, прогрессирование сердечной недостаточности [14]. При сравнении частоты развития осложнений после КШ в нашем исследовании в группе женщин чаще, чем у мужчин, встречались ССО, при этом количество внекардиальных осложнений в обеих группах было сопоставимо. Необходимо отметить, что пациенты с неблагоприятными госпитальными исходами независимо от пола изначально в 90% случаев имели более тяжелую стадию ХСН и признаки выраженного ремоделирования ЛЖ.

В ряде клинических исследований показано, что у пациентов с высоким риском возникновения ИМ, острой сердечной недостаточности и смерти отмечается повышенный уровень NT-proBNP и низкий уровень мелатонина [15]. Мы не выявили между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным госпитальными исходами достоверных различий по уровню NT-proBNP в сыворотке крови до и после КШ. Однако в группе с осложнениями после КШ отмечалось достоверное снижение уровня мелатонина до операции и его уменьшение в группе женщин (в 1,5–4 раза ниже исходного) после хирургического лечения. У мужчин с неблагоприятным

исходом КШ уровень мелатонина имел тенденцию к снижению. Таким образом, при оценке биомаркеров у пациентов с СНсФВ в отношении прогнозирования осложнений после КШ мелатонин оказался более чувствительным и специфичным у женщин, чем у мужчин, при этом прогностическая роль уровня NT-proBNP не подтвердилась. Высокая прогностическая значимость уровня мелатонина в отношении эффективности лечения больных с ХСН продемонстрирована в ряде последних исследований. A. Dominguez-Rodriguez и соавт. установили, что мелатонин можно рассматривать как потенциально новый биомаркер прогнозирования ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с ХСН [16].

Предполагается, что повышенная восприимчивость к апоптозу в КМЦ и дисфункция теломер являются основными молекулярно-генетическими механизмами сердечной недостаточности [17]. Известно, что степень апоптоза коррелирует с выраженностью ремоделирования миокарда [18]. При анализе морфологических предикторов неблагоприятного исхода КШ нами выявлена высокая степень апоптоза КМЦ у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода независимо от стадии ХСН, сочетающаяся с умеренной и высокой экспрессией мелатониновых рецепторов на фоне сниженного внутриклеточного антиапоптотического резерва КМЦ. Изменения в миокарде УПП у пациентов с неблагоприятным госпитальным исходом сопровождалась достоверно низкой концентрацией мелатонина сульфата в ночной фракции мочи. Можно предположить, что данный факт связан с уменьшением кардиопротективных (антиапоптотических, противовоспалительных, антиоксидантных) эффектов мелатонина, показанных в ряде экспериментальных и клинических исследований [5, 6]. Наличие мембранных и ядерных мелатониновых рецепторов на КМЦ и сосудах подтверждает сложность патогенеза ХСН, в котором участвуют не только периферические нейроэндокринные звенья, но и центральная нервная система.

При оценке влияния фармакотерапии на структурно-функциональное состояние миокарда, соотношение апоптотических и антиапоптотических маркеров и экспрессии мелатониновых рецепторов в группах отмечено более благоприятное воздействие на миокард комбинации периндоприла и амлодипина. Следует отметить

преимущество сочетания периндоприла и амлодипина в отношении повышения антиапоптотического маркера bcl-2 в миокарде по сравнению с другими группами лекарственных препаратов. Кардиопротективные эффекты периндоприла при основных сердечно-сосудистых заболеваниях и ХСН доказаны в многочисленных исследованиях. Антиатеросклеротические, противовоспалительные и антитромботические свойства относят к его дополнительным благоприятным действиям, что значительно снижает риск развития ССО [19]. В ряде последних работ отмечены важные плеiotропные эффекты амлодипина, характеризующиеся антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, а также антиальдостероновой активностью [20]. Ведение пациентов с СНсФВ не имеет четких рекомендаций, достаточной доказательной базы по фармакологическому воздействию, оставаясь спорным. Учитывая высокую коморбидность пациентов с СНсФВ, распространенность в данной группе легочной гипертензии и кардиопротективные эффекты периндоприла и амлодипина на миокард, считаем необходимыми более крупные исследования для оценки сочетанного влияния этих лекарственных препаратов на прогноз при СНсФВ.

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют рассматривать определение мелатонина сульфата в ночной фракции мочи, про- и антиапоптотических белков caspase-3/bcl-2 в миокарде ушка правого предсердия и коморбидной нагрузки (более 5 сопутствующих заболеваний) в качестве панели прогностических маркеров сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, подвергшихся операции коронарного шунтирования. Применение комбинации периндоприла и амлодипина (престанса) у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка показало ее кардиопротективное действие на миокард, способствующее снижению апоптотической доминанты.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-97000 р_поволжье_a).

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

Лискова Ю. В. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р. Г. Межебовского; докторант 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Стадников А. А. – з.д.н. РФ, д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии.

ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Саликова С. П. – д.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Санкт-Петербург.

ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Россия

Кардиохирургическое отделение

Рожков В. О. – к.м.н., зав. отделением.

Твердохлеб Н. В. – врач-кардиолог отделения.
 Авченко Г. М. – врач-кардиохирург отделения.
 Ерхов А. Ю. – врач-кардиохирург отделения.
 Попов А. Б. – врач-кардиохирург отделения.
 Селиванов С. А. – врач-кардиохирург отделения.
 E-mail: liskovaj@bk.ru

Information about the author:

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Yulia V. Liskova.V. – PhD.

E-mail: liskovaj@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Cardiology Journal* 2017;1 (141):7–81. Russian (Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал* 2017;1 (141):7–81). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
- Kramer F, Sabbah H.N., Januzzi J.J. et al. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Fail Rev* 2017;22:263–277. DOI 10.1007/s10741-017-9608-5
- Rushon C. A., Satchithananda D. K., Jones P. W., Kadam U. T. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;196:98–106. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.180
- Girotti L., Lago M., Ianovsky O. et al. Low urinary 6-sulfatoxy-melatonin levels in patients with severe congestive heart failure. *Endocrine* 2003;22 (3):245–248. DOI: 10.1385/ENDO:22:3:245
- Suna H., Gusdonb A. M., Qua S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol* 2016;27 (4):408–413. DOI:10.1097/MOL.0000000000000314
- Grossini E., Molinari C., Uberti F. et al. Intracoronary melatonin increases coronary blood flow and cardiac function through b-adrenoreceptors, MT1/MT2 receptors, and nitric oxide in anesthetized pigs. *J Pineal Res* 2011;51:246–257. Doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00886.x
- Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P. et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KHSN. *Journal of Heart Failure* 2013;7 (81):379–472. Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность* 2013;7 (81):379–472).
- Dunlay S. M., Roger V. L., Redfield M. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Rev |Cardiol* 2017;34 (10):1–12. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65
- Redfield M. M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New Engl J Med* 2016;375:1868–1877. DOI: 10.1056/NEJMcп1511175
- Goluhova E. Z., Alieva A. M., Arakelyan G. A., Polyakova E. S. Diagnosticheskie vozmozhnosti predshestvennika natrijureticheskogo peptida u bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'yu ishemičeskoj ehtiologii do i posle operacii revaskulyarizacii miokarda. *Creative Cardiology* 2012;2:21–29. Russian (Голухова Е. З., Алиева А. М., Аракелян Г. А., Полякова Э. С. Диагностические возможности предшественника натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии до и после операции реваскуляризации миокарда. *Креативная кардиология* 2012;2:21–29).
- Tepljakov A. T., Berezikova E. N., Shilov S. N. Serdechnaya nedostatochnost': Kliniko-geneticheskie aspekty ishemičeskogo remodelirovaniya i apoptoza miokarda v razvitii serdechnoj nedostatochnosti. *Tomsk. STT* 2015:151–157. Russian (Тепляков А. Т., Березикова Е. Н., Шилов С. Н. Сердечная недостаточность: Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности. *Томск. STT* 2015:151–157).
- Yang Y., Sun Y., Yi W. et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res* 2014;57 (4):357–366. Doi:10.1111/jpi.12175
- Zuhovickaya E. V., Snezhickij V. A., Pyrochkin V. M. et al. Znacheniya nekotoryh biomarkerov pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti, obuslovlennoj idiopaticheskoi dilatacionnoj i ishemičeskoj kardiomiopatiej. *Journal of the Grodno State Medical University* 2009;3 (27):68–71. Russian (Зуховицкая Е. В., Снежицкий В. А., Пырочкин В. М. и др. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2009;3 (27):68–71).
- Ostadal B., Ostadal P. Sex-based differences in cardiac ischaemic injury and protection: therapeutic implications. *Br J Pharmacol* 2014;171:541–554. DOI:10.1111/bph.12270
- Dzida G., Prystupa A., Lachowska-Kotowska P. et al. Alteration in diurnal and nocturnal melatonin serum level in patients with chronic heart failure. *Ann Agricultural Environmental Med* 2013;20 (4):745–748.
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. et al. Melatonin is associated with reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular dyssynchrony. *Int J Cardiol* 2016;221:359–363. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.056
- Yeh J. K., Wang C.-Y. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes* 2016;7 (58):1–18. DOI:10.3390/genes7090058
- Kuznecov G. E., Salikova S. P., Stadnikov A. A., Polyakov V. P. Kliniko-morfologicheskie paralleli remodelirovaniya serdca i apoptoz kardiomiocitov pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. *Morphological Newsletter* 2008;1 (1–2):258–262. Russian (Кузнецов Г. Э., Саликова С. П., Стадников А. А., Поляков В. П. Клинико-морфологические параллели ремоделирования сердца и апоптоз кардиомиоцитов при хронической сердечной недостаточности. *Морфологические ведомости* 2008;1 (1–2):258–262).
- Brugts J. J., Roberto F., Simoons M. L. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7 (4):345–360. DOI:10.1586/erc.09.2
- Sueta D., Tabata N., Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases. *Hypertens Res* 2017;40 (5):1–6. DOI:10.1038/hr.2016.183

Поступила 20.06.17 (Received 20.06.17)