

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

3'2019
Том 59

ЦЕНТРАЛЬНОЕ
АОРТАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ:
РЕФЕРЕСНЫЕ
И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
ЗНАЧЕНИЯ

ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ
СЕМЕЙНАЯ
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:
ТЕРАПИЯ

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОСТЛУЧЕВОМ
ПОРАЖЕНИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ СПЕРМИНА.
ДЕЙСТВИЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ
ИШЕМИИ В СЕРДЦЕ

ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ
ПРАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ –
ПРИЧИНА ДИСФУНКЦИИ
КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1, #}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*, **, †, †}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{‡, †}



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{§, 3, 4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{†, 5, 6}

^{*}В сравнении с варфарином; ^{**}Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥ 3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла); [†]Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; [‡]При КЛКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КЛКр ≥ 50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д; [§]Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточнике.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^а), лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
^б наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.
ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018, 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

3'2019

Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый
научно-практический журнал,
основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная
общественная организация
популяризации научно-медицинской
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется
и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)
Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)	

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.03.2019. Тираж 5 000 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine
Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"
Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,
tel.: +7 495 7652428
(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.
Scientific editors:
Laykichev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors,
and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Мельникова Л. В., Осипова Е. В., Левашова О. А.
Полиморфизм A1166C гена AGTR1
и состояние внутривисцерального кровотока
у больных эссенциальной артериальной
гипертензией 1–2-й степени

Кузнецов А. А., Цветкова Е. Е.,
Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Воевода М. И.
Центральное аортальное давление:
референсные и диагностические значения

Борисова Е. В., Кочетков А. И., Остроумова О. Д.
Фиксированная комбинация индапамида
и периндоприла аргинина: оптимальное
сочетание ангиопротекции и коррекции
гемодинамических факторов риска
у пациентов с артериальной гипертензией

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П.
Гиполипидемическая терапия
у пациентов с гетерозиготной
семейной гиперхолестеринемией

РАЗНОЕ

Муратов Р. М., Бабенко С. И., Сачков А. С.,
Соболева Н. Н., Андрианова Е. А.
Постлучевое поражение клапанов сердца.
Принципы диагностики и результаты лечения

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Кузьмин В. С., Егоров Ю. В., Розенштраух Л. В.
Электрофизиологические
эффекты спермина и его действие
при моделировании ишемии в сердце

НЕКРОЛОГ

Памяти Михаила Яковлевича Руда

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Бойцов С. А., Демкина А. Е.,
Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А.
Достижения и проблемы практической
кардиологии в России на современном этапе

Contents

ARTERIAL HYPERTENSION

5 Melnikova L. V., Osipova E. V., Levashova O. A.
Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene
and the State of Intrarenal Blood Flow
in Patients with Essential Arterial
Hypertension 1–2 Degrees

11 Kuznetsov A. A., Tsvetkova E. E.,
Denisova D. V., Ragino Yu. I., Voevoda M. I.
Central Aortic Pressure:
Reference and Diagnostic Values

18 Borisova E. V., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D.
Single Pill Indapamide and Perindopril
Arginine Combination: Optimal Coupling
of Vascular Protection and Hemodynamic
Risk Factors Reduction in Patients with
Essential Arterial Hypertension

ATHEROSCLEROSIS

27 Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tikhova G. P.
Lipid Lowering Therapy with Statins
in Patients with Heterozygous
Familial Hypercholesterolemia

MISCELLANEOUS

36 Muratov R. M., Babenko S. I., Sachkov A. S.,
Soboleva N. N., Andrianova E. A.
Post Radiotherapy Lesions of Heart Valves.
Principles of Diagnosis and Results of Treatment

EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

43 Kuzmin V. S., Egorov Yu. V., Rozenshtaukh L. V.
Electrophysiological Effect of the Polyamine
Spermine in Normoxic and Ischemic
Ventricular Myocardium

OBITUARY

52 In memory of Mikhail Yakovlevich Ruda

PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

53 Boytsov S. A., Demkina A. E.,
Oshchepkova E. V., Dolgusheva Yu. A.
Progress and Problems of Practical
Cardiology in Russia at the Present Stage

Содержание

Груздева О.В., Бородкина Д.А., Белик Е.В.,
Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Барбараш О.Л.
Грелин – физиология и патофизиология:
в центре внимания сердечно-сосудистая система

Роголевич В.В., Глушкова Т.В.,
Понасенко А.В., Овчаренко Е.А.
Инфекционный эндокардит как причина
развития дисфункции клапанов сердца

Sicari R., Cortigiani L.
The Clinical use of Stress
Echocardiography in Ischemic Heart Disease
(*Cardiovascular Ultrasound* 2017;15:7.)
Перевод: Арыстан А.Ж., Фетцер Д.В.
Клиническое применение
стресс-эхокардиографии
при ишемической болезни сердца

Contents

60 Gruzdeva O. V., Borodkina D. A., Belik E. V.,
Akbasheva O. E., Palicheva E. I., Barbarash O. L.
Ghrelin Physiology and Pathophysiology:
Focus on the Cardiovascular System

68 Rogolevich V. V., Glushkova T. V.,
Ponassenko A. V., Ovcharenko E. A.
Infective Endocarditis Causing Native
and Prosthetic Heart Valve Dysfunction

78 Sicari R., Cortigiani L.
The Clinical use of Stress
Echocardiography in Ischemic Heart Disease
(*Cardiovascular Ultrasound* 2017;15:7.)
Translate: Arystan A. Zh., Fettser D. V.
The Clinical use
of Stress Echocardiography
in Ischemic Heart Disease

Мельникова Л. В., Осипова Е. В., Левашова О. А.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

ПОЛИМОРФИЗМ A1166C ГЕНА AGTR1 И СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2-Й СТЕПЕНИ

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, внутривисочечный кровоток, полиморфизм гена AGTR1.

Ссылка для цитирования: Мельникова Л. В., Осипова Е. В., Левашова О. А.

Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутривисочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени. Кардиология. 2019;59(3):5–10.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение связи генетических нарушений и особенностей внутривисочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени. **Материалы и методы.** Обследованы 100 больных (60 женщин, 40 мужчин) в возрасте от 35 до 58 лет с эссенциальной АГ 1–2-й степени и хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадии. Проводили триплексное сканирование почечных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена AGTR1 (A1166C) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; анализировали расчетную скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI). Обследованных пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю вошли лица с ХБП I и II стадий (25 мужчин и 40 женщин), во 2-ю – с ХБП IIIA и IIIB стадий (15 мужчин и 20 женщин). **Результаты.** У больных АГ с ХБП I и II стадии преобладал генотип AA, а среди имеющих IIIA и IIIB стадию превалировал генотип AC. В 1-й группе по сравнению со 2-й группой наблюдались более высокие скоростные характеристики кровотока в междольковых почечных артериях, а время ускорения кровотока было больше у пациентов 2-й группы, чем 1-й. Полученные данные свидетельствуют о снижении систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока и увеличении времени ускорения у больных с более высокой стадией ХБП. **Выводы.** Наличие в генотипе больных АГ 1–2-й степени аллеля AGTR1 1166C может считаться фактором риска раннего развития ХБП, а снижение скоростных характеристик кровотока и увеличение времени ускорения у больных АГ могут быть критерием развития гипертензивной нефропатии.

Melnikova L. V., Osipova E. V., Levashova O. A.

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

POLYMORPHISM A1166C OF AGTR1 GENE AND THE STATE OF INTRARENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION 1–2 DEGREES

Keywords: essential arterial hypertension; chronic kidney disease; intrarenal blood flow; gene polymorphism.

For citation: Melnikova L. V., Osipova E. V., Levashova O. A. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1-2 Degrees. Kardiologiia. 2019;59(3):5–10.

SUMMARY

Aim: to study relationship between genetic disorders and features of intrarenal blood flow in patients with essential arterial hypertension (AH) of 1–2 degree. **Materials and methods.** We examined 100 patients (60 women, 40 men) aged 35 to 58 years with 1–2-degree essential arterial hypertension (AH) and chronic kidney disease (CKD) stages I–III. Examination included triplex scanning of renal arteries on the ultrasound scanner Vivid-7 Dimension, genotyping of single-nucleotide polymorphism A1166C of the AGTR1 gene by real time polymerase chain reaction (PCR), estimation of glomerular filtration rate (GFR) using CKD-EPI formula. Patients were divided into 2 groups: group 1 included persons with I and II stage CKD (n=65, 25 men and 40 women), group 2 included patients with stages IIIA and IIIB CKD (n=35, 15 men and 20 women). **Results.** Among patients of group 1 prevailed genotype AA, while among group 2 patients prevailed genotype AC. Speed of blood flow in interlobar renal arteries was higher in the group 1 compared with group 2, while in the group 2 time of acceleration of blood flow was higher than in the group 1. Discussion. The data obtained are indicative of the decrease of systolic, diastolic, and averaged maximal blood flow velocity and the lengthening of acceleration time in patients with higher CKD stage. **Conclusions.** The presence in the genotype of patients with 1–2-degree AH of AGTR1 1166C allele may be considered a risk factor of early development of CKD. Lowering of speed characteristics of blood flow and lengthening of the acceleration time in patients with AH can be a criterion of hypertensive nephropathy development.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием, частота развития которого остается неизменно высокой на протяжении последних 10–15 лет и составляет около 40% среди взрослого населения России [1, 2]. С повышением артериального давления (АД) связаны около 56% случаев хронического поражения почек [3]. Известно, что даже легкое течение АГ может привести к повреждению почечной паренхимы [4].

Ключевыми звеньями патогенеза поражения почек при АГ служат повышение систолического АД, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к констрикции приносящей артерии клубочка с уменьшением эффективного почечного кровотока и образованием ангиотензина II, вызывающего спазм выносящей артерии клубочка с последующей гиперфильтрацией и повышенной проницаемостью для белка [5]. Нарушение внутрпочечной гемодинамики способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), приводя к нефросклерозу. Одним из методов визуальной оценки, объективизирующим особенности почечного кровотока, является ультразвуковая доплерография сосудов почек, которая позволяет определить скоростные характеристики кровотока и индексы периферического сопротивления, отражающие сопротивление мышечного слоя стенки сосуда.

Важная роль в возникновении поражения почек при АГ отводится генетическим факторам. Приблизительно у 50% больных обнаруживается наследственная предрасположенность, которая ассоциируется с полиморфизмом определенных генов. Ренин-ангиотензиновая система является удобной моделью для исследования вклада аллелей соответствующих генов в развитие сердечно-сосудистой патологии [6]. Ряд исследований [7–9] подтверждает взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов генов ангиотензиногена, ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) с отягощенной по АГ наследственностью. Роль отдельных полиморфных маркеров состоит в нарушении активности и взаимодействия нейрогуморальных систем регуляции АД, приводящем к структурным изменениям сосудов. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 опосредует вазоконстрикторную функцию [10], реализация которой может негативно влиять на почечную гемодинамику.

Связь генетических нарушений и особенностей внутрпочечного кровотока при эссенциальной АГ изучена недостаточно. Патогенетическое обоснование доплерографически выявленных изменений почечной гемодинамики позволило бы производить диагностику ХБП и контроль терапии у больных АГ на раннем, доклиническом этапе.

Материалы и методы

Обследованы 100 амбулаторных больных (60 женщин, 40 мужчин) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст $50,4 \pm 6,5$ года) с гипертонической болезнью I–II стадии, АГ 1–2-й степени (по классификации ВНОК) с низким, средним, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП I–III стадии. Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной АГ (гипертонической болезни) и ХБП. Критериями исключения являлись сахарный диабет и нарушения углеводного метаболизма, признаки атеросклеротического поражения по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей, вторичная АГ, хронические заболевания почек, не связанные с АГ.

Контрольную группу составили 35 здоровых лиц (12 мужчин и 23 женщины, средний возраст $43,9 \pm 16,2$ года).

Диагноз эссенциальной АГ верифицировали с использованием клиничко-анамнестических данных, результатов физического, лабораторного и инструментального обследования. Давность АГ с момента установления диагноза составила от 1 года до 7 лет, в среднем $4,5 \pm 2,1$ года. ХБП определяли согласно диагностическим критериям NKF/DOQI, 2002. Ретроспективно оценивали критерии диагностики ХБП по данным амбулаторных карт или выписок из историй болезни. У всех больных АГ ранее неоднократно обнаруживалась повышенная альбуминурия (экскреция альбумина с мочой более 30 мг/сут, в среднем $82,8 \pm 29,7$ мг/сут). Из 100 анализируемых случаев 68 пациентов страдали ХБП от 1 года до 3 лет, у 32 больных признаки снижения функции почек наблюдались в течение последнего года, но более 3 мес. В настоящем исследовании функция почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI [11]. В соответствии со СКФ по критериям, представленным в клинических рекомендациях по стратегии кардионепропекции сердечно-сосудистого риска и ХБП от 2014 г., диагностировали стадию ХБП. К I стадии были отнесены 18 пациентов (СКФ $93,1 \pm 16,5$ мл/мин/1,73 м², суточная экскреция альбумина с мочой $35,8 \pm 19,7$ мг/сут), ко II – 47 (СКФ $72,3 \pm 19,4$ мл/мин/1,73 м², суточная экскреция альбумина с мочой $39,6 \pm 21,7$ мг/сут), к IIIA – 21 (СКФ $57,6 \pm 22,4$ мл/мин/1,73 м², суточная экскреция альбумина с мочой $89,3 \pm 29,4$ мг/сут), к IIIB – 14 (СКФ $36,9 \pm 11,8$ мл/мин/1,73 м², суточная экскреция альбумина с мочой $104,2 \pm 27,1$ мг/сут).

С целью исключения влияния терапии на состояние сосудов за 3 дня до исследования больным отменяли прием лекарственных препаратов.

Для изучения интраартериального кровотока применяли триплексное сканирование почечных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, натошак, после

15-минутного отдыха в положении лежа. Из бокового доступа исследовался кровоток в 3 междолевых артериях верхнего полюса правой почки, в горизонтальном положении. Анализировали следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), конечная диастолическая скорость (V_d), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$), индекс резистентности (RI), время ускорения кровотока – время от момента начала систолической фазы до момента максимального возрастания скорости кровотока в систолу (T_u). Рассчитывали средние значения по 3 измерениям.

Изучали ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II ($AGTR1$), локализованный на 3-й хромосоме, полиморфизм которого заключается в замене нуклеотида аденина на цитозин в позиции 1166. Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена $AGTR1$ ($A1166C$) всем больным АГ проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. ДНК выделяли из 1 мл венозной крови, взятой с 0,05 М раствора ЭДТА с помощью реагента ДНК-Экспресс-Кровь. Для выявления полиморфизма гена использовали наборы SPN-Экспресс. Амплификацию проводили на приборе ДТ-Lite. Результат считали положительным, если значение St образца <27 , и отрицательным, если St образца >30 . Результаты анализа позволяли дать три типа заключений:

1. Гомозигота по аллели 1 (АА);
2. Гетерозигота (АС);
3. Гомозигота по аллели 2 (СС).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли характер распределения методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения (при значении вероятности $p > 0,05$) вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ). При сравнении групп по качественному признаку проводили проверку гипотез с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованные пациенты в зависимости от стадии ХБП были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 65 человек с ХБП I и II стадий (25 мужчин, 40 женщин, средний возраст $50,8 \pm 9,9$ года, длительность АГ $4,4 \pm 1,7$ года, среднее систолическое артериальное давление – САД $151,8 \pm 27,7$ мм рт.ст., среднее диастолическое артериальное давление – ДАД $94,7 \pm 16,9$ мм рт.ст.), во 2-ю – 35 человек с ХБП IIIA и IIIB стадии (15 мужчин, 20 женщин, средний возраст $50,3 \pm 3,9$ года, длительность АГ $4,9 \pm 1,8$ года, среднее САД $151,6 \pm 18,2$ мм рт.ст., среднее ДАД $94,0 \pm 11,4$ мм рт.ст.).

При доплерографии внутривисцеральной гемодинамики были выявлены данные, представленные в табл. 1.

Скоростные характеристики кровотока в междолевых почечных артериях у больных с ХБП IIIA и IIIB стадии были достоверно ниже, чем в контрольной группе и у больных с ХБП I и II стадий. Время ускорения кровотока увеличивалось по сравнению с контрольной группой в 1-й группе до $113,3 \pm 33,7$ мс ($p = 0,0001$) и во 2-й – до $128,6 \pm 11,2$ мс ($p = 0,0001$). Наблюдалось увеличение RI у больных АГ ($0,59 \pm 0,07$ в 1-й группе и $0,60 \pm 0,03$ – во 2-й) по сравнению с контрольной группой ($0,54 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Различий между группами больных АГ по величине RI выявлено не было.

Всем пациентам, включенным в исследование, производилось генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена $AGTR1$ ($A1166C$). Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма $A1166C$ гена $AGTR1$ выявил повышение распространенности аллеля С у больных АГ с ХБП IIIA и IIIB стадии – 42 (60%) из 70 по сравнению с группой больных с ХБП I и II стадии – 22 (17%) из 130 ($p = 0,0001$; табл. 2).

В 1-й группе выявлено достоверное увеличение распространенности аллеля А – 108 (83%) из 130 по сравнению со 2-й группой – 28 (40%) из 70 ($p = 0,0001$). У больных АГ с ХБП I и II стадии преобладал генотип

Таблица 1. Параметры внутривисцерального кровотока в контрольной группе и у больных АГ I–II степени в зависимости от стадии ХБП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Контрольная группа (n=35)	Стадия ХБП		p
		I и II (n=65)	IIIA и IIIB (n=35)	
		1	2	
V_{ps} , см/с	$33,6 \pm 11,2$	$35,3 \pm 9,0$	$28,3 \pm 8,6$	$p_{1-2}=0,21$; $p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,0001$
V_d , см/с	$15,2 \pm 3,6$	$14,1 \pm 2,9$	$11,4 \pm 2,6$	$p_{1-2}=0,05$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0001$
$TAMX$, см/с	$21,6 \pm 6,8$	$21,8 \pm 5,7$	$17,5 \pm 4,5$	$p_{1-2}=0,44$; $p_{1-3}=0,002$; $p_{2-3}=0,0001$
RI	$0,54 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,03$	$p_{1-2}=0,0003$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,4229$
T_u , мс	$88,7 \pm 12,9$	$113,3 \pm 33,7$	$128,6 \pm 11,2$	$p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0053$

Здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; V_{ps} – пиковая систолическая скорость; V_d – конечная диастолическая скорость; $TAMX$ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI – индекс резистентности; T_u – время ускорения.

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AGTR1 у больных АГ 1–2-й степени

Группы ХБП	Частота аллелей, n (%)			Частота генотипов, n (%)		
	A	C	всего	AA	AC	CC
I и II стадия (n=65)	108 (83)	22 (17)	130 (100)	44 (67,7)	20 (30,8)	1 (1,5)
IIIА и IIIБ стадия (n=35)	28 (40)	42 (60)	70 (100)	3 (8,6)	22 (62,9)	10 (28,5)
p	0,0001	0,0001	–	0,0001	0,0019	0,0499

Таблица 3. Параметры внутрипочечного кровотока у больных АГ 1–2-й степени в зависимости от генотипа (M±σ)

Параметр	AA (n=47)	AC и CC (n=53)	P
RI	0,58±0,05	0,58±0,07	1,0000
Ty, мс	101,0±27,4	131,8±21,2	0,0001

RI – индекс резистентности; Ty – время ускорения.

AA – 44 (67,7%) из 65, а среди имеющих IIIА и IIIБ стадию превалировал генотип AC – 22 (62,9%) из 35.

При анализе внутрипочечного кровотока у больных АГ в зависимости от выявленного генотипа пациенты с генотипом AA полиморфизма A1166C гена AGTR1 были отнесены к группе А (n=47), больные с носительством аллеля С (генотипы AC и CC) – в группе С (n=53). В группе с генотипом AA наблюдались более высокие скоростные характеристики кровотока в междолевых почечных артериях (Vps 33,1±9,1 см/с; Vd 13,6±2,6 см/с; TAMX 20,6±4,9 см/с) по сравнению с группой больных, имеющих генотип AC или CC (Vps 26,1±6,4 см/с; Vd 10,6±2,0 см/с; TAMX 16,2±3,4 см/с; p=0,0001 при сравнении соответствующих параметров между собой; см. рис. 1).

Время ускорения кровотока в междолевых артериях у пациентов, имеющих генотипы AC и CC, было больше (131,8±21,2 с), чем у лиц с генотипом AA полиморфизма A1166C (101,0±27,4 мс; p=0,0001; табл. 3).

RI не зависел от наличия того или иного генотипа и составлял 0,58±0,05 в группе А и 0,58±0,07 – в группе С.

Обсуждение

В последние годы возросла роль доплерографического исследования почечных артерий в диагностике ранних нарушений внутрипочечного кровотока при АГ [12]. Полученные нами данные о снижении систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока у больных с более высокой стадией ХБП согласуются с данными З.Э. Григорян и соавт. [13]. Проведенное исследование не выявило достоверных различий RI между больными 1-й и 2-й групп, однако наблюдалось его повышение по сравнению с таковым в контрольной группе. Относительно этого показателя имеются противоречивые сведения в литературе: одни исследователи указывают, что у больных эссенциальной АГ нет различий RI по сравнению с контрольной группой

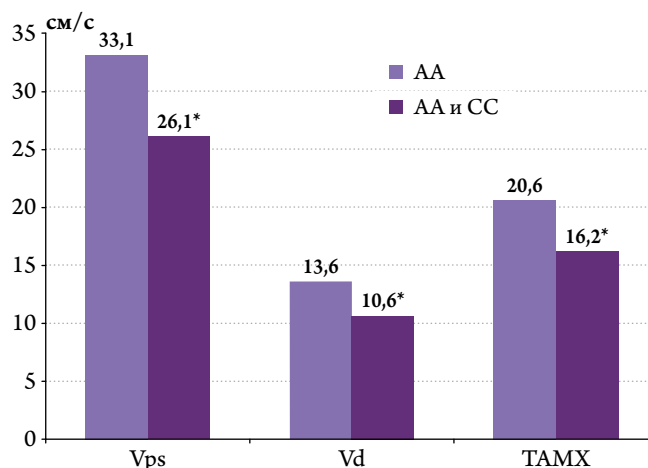


Рис. 1. Скоростные характеристики кровотока в междолевых артериях у больных АГ в зависимости от генотипа.

АГ – артериальная гипертензия; Vps – пиковая систолическая скорость; Vd – конечная диастолическая скорость; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; * – p=0,0001.

[14], другие находят клинически значимое повышение его у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью [15]. Увеличение RI коррелирует с возрастом пациентов, длительностью АГ, уровнем САД и среднего АД, степенью АГ, атеросклерозом почечных артерий [16]. По мере уменьшения диаметра артерии от магистральной до междольковой RI уменьшается. Различные данные о величине RI объясняются помимо всего и уровнем локализации внутрипочечных артерий. Согласно исследованию Е.Я. Конечной и соавт. [17], при длительности АГ менее 5 лет RI на уровне междолевых артерий составляет 0,62±0,04, что согласуется с полученными нами данными.

Время ускорения кровотока косвенно характеризует скорость распространения пульсовой волны потока и тонус сосудистой стенки [18]. Проведенное исследование показало увеличение данного показателя у больных АГ с ХБП IIIА и IIIБ стадии по сравнению с контрольной группой и между собой. Известно, что влияние повышенного системного АД на капилляры почечного клубочка приводит к возрастанию гемодинамической нагрузки на эндотелиоциты (феномен напряжения сдвига) и формированию дисфункции эндотелия. Наряду с повышенным АД дисфункцию эндотелиоцитов индуцирует ангиотензин II, вызывающий стойкий спазм приносящей

и выносящей артериол клубочка [19], что увеличивает время ускорения кровотока.

Считается, что генотипы АС и СС являются генетическими маркерами предрасположенности к АГ. Л.И. Колесникова и соавт. выявили, что при носительстве гетерозиготного АС генотипа риск развития АГ в 4,4 раза выше, чем при носительстве других генотипов, преимущественно гомозиготного генотипа АА. Мутантный аллель С и гомозиготный генотип СС могут быть факторами риска развития АГ [20]. В нашем исследовании выявлена достоверно более высокая частота генотипов АС и СС у больных АГ с ХБП IIIA и IIIB стадий по сравнению с пациентами с I и II стадиями ХБП в группах, однородных по возрасту, полу, продолжительности и выраженности АГ. Лица с генотипами АС и СС отличались более низкими скоростными характеристиками кровотока в почечных артериях и имели более продолжительное время ускорения кровотока по сравнению с пациентами, имеющими генотип АА.

Согласно данным Р. Sethupathy и соавт., замена аденина на цитозин в позиции 1166 в регуляторной области гена AGTR1 приводит к усилению его экспрессии. При этом в ходе синтеза белка-рецептора с некодиру-

ющими участками мРНК, транслированной с аллеля А по принципу комплементарности, взаимодействуют микроРНК MiR-155, что тормозит процесс трансляции и способствует снижению синтеза белка [21]. С полиморфным аллелем С микроРНК связываться не могут, в результате чего увеличивается синтез белкового продукта и изменяется функциональная активность рецепторов к ангиотензину II, проявляющаяся сужением сосудов и увеличением объема циркулирующей крови, снижением скорости и увеличением времени ускорения кровотока в междолевых почечных артериях.

Выводы

Присутствие в генотипе больных артериальной гипертензией 1–2-й степени аллеля AGTR1 1166С может считаться фактором риска раннего развития хронической болезни почек.

Снижение скорости кровотока и увеличение времени ускорения кровотока в междолевых почечных артериях наблюдаются у пациентов с хронической болезнью почек IIIA и IIIB стадий и могут служить критерием развития гипертензивной нефропатии у больных артериальной гипертензией.

Information about the author:

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Melnikova Ludmila V. – MD.

E-mail: giuv-nauka@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nauchno-organizatsionnyj komitet projekta EHSSE-RF. EHpidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v razlichnyh regionah Rossii (EHSSE-RF). Obosnovanie i dizajn issledovaniya. Profilakticheskaya medicina 2013;6:25–34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013;6:25–34).
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populyacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Kardiologiya 2014;10:4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология 2014;10:4–12).
3. Fogo A. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2007;22:2011–2022.
4. Levey A., Greene T., Beck G. et al. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease; what have all the results of the MDRD study shown? J Am Soc Nephrol 1999;10:2426–2439.
5. Logacheva I.V., Maksimov N.I., Chernyh Yu.V. i dr. Gipertoničeskaya nefropatiya: principy diagnostiki i lecheniya. Prakticheskaya medicina 2011;1(49):42–45. Russian (Логачева И.В., Максимов Н.И., Черных Ю.В. и др. Гипертоническая нефропатия: принципы диагностики и лечения. Практическая медицина 2011;1(49):42–45).
6. Dolgih V.V., Kolesnikova L.I. Patogenez ehssencial'noj arterial'noj gipertenzii u detej. Irkutsk: Izd-vo VSNC SO RAMN 1999;218s. Russian (Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН 1999;218с).
7. Pahomya N.S., Uryas'ev O.M., Shahanov A.V. Rol' polimorfizmov nekotoryh genov v realizacii arterial'noj gipertenzii. Zemskij vrach 2014;3–4(24):21–24. Russian (Пахомья Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач 2014;3–4(24):21–24).
8. Potapov V.E., Logvinov A.K., Zaruckij S.A. et al. Osobennosti raspredeleniya odnonukleotidnyh polimorfizmov genov, associirovannyh s arterial'noj gipertenziej u bol'nyh s hronicheskoj boleznyu почек. Smolenskij medicinskij al'manah 2015;1(1):138. Russian (Потапов В.Е., Логвинов А.К., Заруцкий С.А. и др. Особенности распределения однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с артериальной гипертензией у больных с хронической болезнью почек. Смоленский медицинский альманах 2015;1(1):138).
9. Sorokina V.N., Pavliushchik E.A., Chak T.A. et al. Assotsiatsii polimorfizma M235T gena AGT s arterial'noi gipertenziej u muzhchin.

- Voennaya meditsina 2016;39(2):56–59. Russian (Сорокина В.Н., Павлючик Е.А., Чак Т.А. и др. Ассоциации полиморфизма M235T гена AGT с артериальной гипертензией у мужчин. Военная медицина 2016;39(2):56–59).
10. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny pod red. V.S. Baranova. SPb.: N–L 2009;528s. Russian (Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины под ред. В.С. Баранова. СПб.: Н-Л 2009;528с).
11. Serov V.V., Pal'cev M.A. Pochki i arterial'naya gipertenziya. M.: Meditsina 1993;256s. Russian (Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. М.: Медицина 1993;256с).
12. Petersen L., Petersen J., Ladefoged S. et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(11):2060–2064.
13. Grigoryan Z.Eh., Androsova T.A., Evsev'eva M.E. et al. Indeks rezistentnosti mezhdolevyh arterij kak marker porazheniya serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nyh s hronicheskoj bolezn'yu pochk. *Nefrologiya i dializ* 2009;11(2):116–123. Russian (Григорян З.Э., Андросова Т.А., Евсеева М.Е. и др. Индекс резистентности междолевых артерий как маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ 2009;11(2):116–123).
14. Nefrologiya: nacional'noe rukovodstvo pod red. N.A. Muhina. M.: GEOTAR-Media 2009;720s. Russian (Нефрология: национальное руководство под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009;720 с).
15. Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo pod red. Yu. N. Belenkova, R. G. Oganova. M.: GEOTAR-Media 2008;1232s. Russian (Кардиология: национальное руководство под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008;1232с).
16. Sauvain J., Bourscheid D., Pierrat V. et al. Duplex Doppler ultrasonography of intrarenal arteries. Normal and pathological aspects. *Ann Radiol (Paris)* 1991;34(4):237–247.
17. Konechnaya E.YA., Nanchikeeva M.L., Gladkaya A.A. et al. Znachenie pokazatelej vnutripochechnoj gemodinamiki u pacientov s ehssencial'noj arterial'noj gipertenziej. *Ul'trazvukovaya i funkcional'naya diagnostika* 2001;2:83–89. Russian (Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л., Гладкая А.А. и др. Значение показателей внутривисочечной гемодинамики у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001;2:83–89).
18. Nasrullaev M.N., Vaganova G.R., Bayazitova L.I. Vozmozhnosti dopplerografii v diagnostike porazheniya pochk u bol'nyh arterial'noj gipertenziej. *Prakticheskaya medicina* 2011;4(52):53–55. Russian (Насруллаев М.Н., Ваганова Г.Р., Баязитова Л.И. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией. Практическая медицина 2011;4(52):53–55).
19. Galesic K., Brkljacic B., Sabljari-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology* 2000;51(8):667–675.
20. Kolesnikova L.I., Dolgih V.V., Belyaeva E.V. et al. Rol' A1166S polimorfizma gena AGTR1 v realizacii arterial'noj gipertenzii u detej s glomerulonefritom. *Byulleten' VSNC SO RAMN* 2011;3(79):21–23. Russian (Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В. и др. Роль A1166C полиморфизма гена AGTR1 в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2011;3(79):21–23).
21. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007;81(2):405–413.

Поступила 16.01.18 (Received 16.01.18)

Кузнецов А. А., Цветкова Е. Е., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Воевода М. И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

ЦЕНТРАЛЬНОЕ АОРТАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ: РЕФЕРЕНСНЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ

Ключевые слова: центральное аортальное давление; референсные значения; диагностические пороги и категории; общая популяция.

Ссылка для цитирования: Кузнецов А. А., Цветкова Е. Е., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Воевода М. И.

Аортальное давление: референсные и диагностические значения. Кардиология. 2019;59(3):11–17.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение референсных значений, диагностических порогов и категории параметров центрального аортального давления (ЦАД) в общей популяции Новосибирска 25–44 лет. **Материалы и методы.** Обследованы 327 человек (155 мужчин, 172 женщины) в возрасте 25–44 лет из репрезентативной выборки из общей популяции Новосибирска. Аппланационную тонометрию радиальной артерии осуществили с использованием системы SphygmoCor. Референсные значения параметров ЦАД получали с помощью непараметрического метода согласно рекомендациям CLSI (95-процентильный интервал с 2,5% и 97,5% отрезными точками и их 90% доверительными интервалами). Диагностические пороги и категории ЦАД определяли как средние величины в зависимости от категорий плечевого артериального давления (АД) и на основе показателей риска, а также значений чувствительности и специфичности в отношении гипертрофии левого желудочка, подобных показателям риска и значениям чувствительности и специфичности пороговых уровней (категорий) плечевого АД. **Результаты.** Референсные границы параметров ЦАД составили 18–43 мм рт. ст. для пульсового давления; 5–24 мм рт. ст. для амплификации пульсового давления; – 8,8–40% для индекса аугментации. Определили диагностические категории ЦАД: оптимальное – менее 110/80 мм рт. ст., нормальное – 110/80–114/84 мм рт. ст., высокое нормальное – 115/85–124/89 мм рт. ст., гипертензия – более 125/90 мм рт. ст. **Заключение.** Определены референсные значения, диагностические пороги и категории параметров ЦАД в общей популяции Новосибирска 25–44 лет. Целесообразно их дальнейшее изучение.

Kuznetsov A. A., Tsvetkova E. E., Denisova D. V., Ragino Yu. I., Voevoda M. I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

CENTRAL AORTIC PRESSURE: REFERENCE AND DIAGNOSTIC VALUES

Keywords: central aortic pressure; reference values; diagnostic thresholds and categories; general population.

For citation: Kuznetsov A. A., Tsvetkova E. E., Denisova D. V., Ragino Yu. I., Voevoda M. I.

Central Aortic Pressure: Reference and Diagnostic Values. Kardiologiia. 2019;59(3):11–17.

SUMMARY

Objective. Practical application of central aortic pressure (CAP) parameters is limited by the absence of generally recognized reference and threshold diagnostic indices. The purpose of this work is to establish their values in the general population of Novosibirsk. **Materials and Methods.** A total of 327 people were examined: 155 men and 172 women aged 25–44 years from a representative sample from the general population of Novosibirsk. Applanation tonometry of the radial artery was performed by the SphygmoCor system. The reference values of CAP parameters were obtained by a nonparametric method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations (95% percentile interval with 2.5% and 97.5% cut-off points and their 90% confidence intervals). Diagnostic thresholds and categories of CAP were determined as mean values depending on the categories of brachial arterial pressure (BP) and on the basis of risk estimates, as well as sensitivity and specificity values for left ventricular hypertrophy similar to risk and sensitivity and specificity values of threshold levels (categories) of brachial BP. **Results.** The reference values of the parameters of the CAP were: 18–43 mm Hg for pulse pressure; 5–24 mm Hg for the amplification of pulse pressure; – 8.8–40% for the augmentation index. Diagnostic categories of CAP were determined to be: optimal – less than 110/80, normal – 110/80–114/84, high normal – 115/85–124/89, hypertension – more than 125/90 mm Hg. **Conclusion.** The reference values, diagnostic thresholds and categories of parameters of CAP in the general population of Novosibirsk aged 25–44 years have been determined. It is expedient to further study them.

Оценка прогностического и клинического значения центрального аортального давления (ЦАД), показателей аугментации и амплификации остается актуальной. Важность изучения параметров ЦАД базируется на сле-

дующих установленных фактах: систолическое артериальное давление (САД) и пульсовое давление (ПД) отличаются в и центральных артериях вследствие явлений амплификации и аугментации; ЦАД непосредственно

определяет нагрузку на органы-мишени; ЦАД независимо и, вероятно, в большей степени, чем артериальное давление (АД) в плечевой, связано с сердечно-сосудистыми осложнениями [1].

Ограничением для широкого практического применения параметров ЦАД является отсутствие общепризнанных референсных и пороговых диагностических значений. Накопленные данные немногочисленны и в основном получены на селективных выборках или клинических исследованиях [2–8]. Одной из проблем являются также методологические различия проведенных исследований [9]. Это касается получения как популяционных нормативов – так называемых референсных значений, так и диагностических пороговых уровней. Удачным примером таких пороговых показателей, основанных на оценке исходов и включенных в международные руководства по диагностике и лечению артериальной гипертензии, являются категории АД, которые были единообразно установлены и предложены для интерпретации результатов суточного мониторирования АД (СМАД) [10, 11] и домашнего мониторирования АД (ДМАД) [12, 13]. При определении диагностических пороговых уровней и популяционных нормативов параметров ЦАД в России для сопоставимости результатов логично следовать основным вариантам аналитических подходов, использованных ранее, в том числе для расчета пороговых значений, полученных при СМАД, ДМАД, и ЦАД [3], а также рекомендованным стандартам [14, 15].

Цель исследования – определить референсные значения, диагностические пороги и категории параметров ЦАД в общей популяции Новосибирска в возрасте 25–44 лет.

Материалы и методы

В рамках одномоментного исследования в период с марта 2014 г. по май 2015 г. обследовали репрезентативную выборку из 327 человек (155 мужчин и 172 женщины) в возрасте 25–44 лет из общей популяции жителей Октябрьского района Новосибирска. Выборку сформировали при помощи таблицы случайных чисел. В программу исследования входили антропометрия, измерение АД, электрокардиография, биохимический анализ крови.

Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществили с помощью системы SphygmoCor («AtCor Medical», Австралия). С целью калибровки системы использовали значения АД в плечевой артерии, измеренного с помощью автоматического сфигмоманометра Omron HEM-9000AI («Omron», Япония). Дополнительно рассчитали амплификацию систолического давления – как разницу между плечевым САД и центральным аортальным систолическим давлением [16]; амплификацию ПД – как разницу между пле-

чевым ПД и центральным аортальным ПД (цПД), неаугментированную амплификацию систолического давления – как разницу между значением плечевого давления в точке первого систолического пика и значением ЦАД в точке первого систолического пика [16]. Исследование проводили в первой половине дня, за 30 мин до начала исключали физические и психологические нагрузки, курение и употребление тонизирующих напитков.

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) определили по модифицированным нами электрокардиографическим индексам для отведений от конечностей: RI (>15 мм), RI+SIII (>25 мм), RaVL (>11 мм) [17, 18]. Данные индексы выбраны на основании большей воспроизводимости, чем индексы для грудных отведений, в силу меньшей зависимости от точности установки электродов. Учитывая недостаточное для статистического анализа число лиц, у которых использованные индексы превышали предложенные авторами значения, мы констатировали «условную» ГЛЖ, если любой из указанных вольтажных показателей превышал значение верхней квантили.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics, версия 24, и MedCalc, версия 12.5. Референсные значения параметров ЦАД, как для выборки в целом, так и для мужчин и женщин раздельно, получили с помощью двух подходов. Во-первых, определяли 95-перцентильный интервал с 2,5% и 97,5% отрезными точками и их 90% доверительными интервалами (ДИ) непараметрическим методом согласно рекомендациям Clinical Laboratory and Standard Institute (CLSI) [14, 15]. Во-вторых, определили 80-перцентильный интервал [4, 19] с 10% и 90% отрезными точками и их 90% ДИ устойчивым методом бутстрэп.

Пороговые диагностические значения центрального САД (цСАД) и центрального диастолического АД (цДАД) получили с помощью трех подходов. Во-первых, определили пороговые диагностические значения цСАД и цДАД как средние величины с 95% ДИ в зависимости от рекомендованных категорий плечевого АД [2, 20–22] методом бутстрэп. Во-вторых, определили пороговые диагностические значения цСАД и цДАД на основе показателей риска развития ГЛЖ, подобных показателям риска пороговых уровней (категорий) плечевого САД и ДАД [3, 11, 23], оцененных в бинарной логистической регрессионной модели. В-третьих, определили пороговые диагностические значения цСАД и цДАД на основе значений чувствительности и специфичности в отношении ГЛЖ, подобных значениям чувствительности и специфичности пороговых уровней (категорий) плечевого САД и ДАД, оцененных с помощью ROC-анализа [3]. Разделение по полу при этом не использовали, так как классификация плечевого АД, заложенная в основу всех этих подходов, также не учитывает половые различия.

Таблица 1. Клинические, инструментальные и биохимические показатели (n=327)

Показатель	Значение
Мужчины	155 (47%)
Женщины	172 (53%)
Средний возраст, годы	35,8±0,3
Рост, см	171,0±0,6
ОТ, см	85,1±0,8
ЧСС, уд/мин	70,6±0,6
САД, мм рт. ст.	114,9±0,9
ДАД, мм рт. ст.	72,9±0,6
ПА, мм рт. ст.	42,0±0,5
цСАД, мм рт. ст.	103,0±0,8
цДАД, мм рт. ст.	74,1±0,6
цПА, мм рт. ст.	28,9±0,3
ОА, %	147,1±1,0
АПД, мм рт. ст.	13,1±0,3
АСД, мм рт. ст.	12,0±0,3
нАСД, мм рт. ст.	16,9±0,2
цДА, мм рт. ст.	4,9±0,2
цДАкорр, мм рт. ст.	4,1±0,2
цИА ₁ , %	16,1±0,7
цИА ₁ корр, %	14,0±0,7
цИА ₂ , %	121,7±1,0
ГЛЖ по данным ЭКГ*	79 (24%)
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	5,7±0,04

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего значения (m) и стандартной ошибки (SE). * – R₁ > верхнего квартиля или R₁ + S_{III} > верхнего квартиля или R_{avL} > верхнего квартиля (R₁ – амплитуда зубца R в отведении I; R_{avL} – амплитуда зубца R в отведении aVL; R₁ + S_{III} – сумма амплитуды зубца R в отведении I и зубца S в отведении III; ЭКГ – электрокардиограмма; ОТ – окружность талии; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПА – пульсовое давление; цСАД – центральное систолическое аортальное давление; цДАД – центральное диастолическое аортальное давление; цПА – центральное пульсовое давление; ОА – отношение амплификации пульсового давления лучевое/центральное; АПД – амплификация пульсового давления; АСД – амплификация систолического давления; нАСД – неаугментированная амплификация систолического давления; цДА – центральное давление аугментации; цДАкорр – ЧСС-корригированное центральное давление аугментации; цИА₁ – центральный индекс аугментации (цДА/цПА); цИА₁корр – ЧСС-корригированный центральный индекс аугментации; цИА₂ – центральный индекс аугментации (цДА₂/цДА₁; где цДА₁ – центральное давление в точке первого систолического пика; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; цДА₂ – центральное давление в точке второго систолического пика); ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД округлили до целой величины, заканчивающейся на 0 или 5, и установили диагностические категории (классификацию) ЦАД [3, 11, 23].

При интерпретации статистических тестов различия считали значимыми при значениях p<0,05.

Результаты

Данные клинко-инструментального и лабораторного обследования представлены в табл. 1.

Референсные значения параметров ЦАД представлены в табл. 2 в виде двух вариантов референсных значений параметров ЦАД, как для выборки в целом, так и отдельно для мужчин и женщин.

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД в зависимости от категорий плечевого АД

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД представлены в табл. 3 как средние величины с 95% ДИ в зависимости от рекомендованных категорий брахиального АД.

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД на основе вероятности ГЛЖ

Исходно в многофакторной бинарной логистической регрессионной модели мы протестировали ассоциацию ГЛЖ с САД, ДАД, цСАД и цДАД, вводимых в качестве непрерывных переменных. Стандартизацию проводили на влияние пола, возраста, роста, окружности талии, частоты сердечных сокращений, концентрации триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы в крови. Результаты независимой ассоциации ЦАД с ГЛЖ, представленные в виде нормализованного отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ, были следующими: САД – ОШ 1,03 (95% ДИ от 1,01 до 1,06; p=0,019), ДАД – ОШ 1,04 (95% ДИ от 1,00 до 1,07; p=0,040); цСАД – ОШ 1,04 (95% ДИ от 1,01 до 1,06; p=0,008), цДАД – ОШ 1,04 (95% ДИ от 1,00 до 1,07; p=0,041).

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД на основе показателей риска развития ГЛЖ, подобных показателям риска пороговых уровней (категорий) плечевого САД и ДАД

В табл. 4 представлены пороговые диагностические значения цСАД и цДАД, которые определены на основе показателей риска развития ГЛЖ, подобных показателям риска пороговых уровней (категорий) плечевого САД и ДАД, оцененных в бинарной логистической регрессионной модели.

Таблица 2. Референсные значения параметров центрального аортального давления

Показатель	В целом			Мужчины			Женщины								
	Ме-ди-ана	Референсный процентильный интервал (90% ДИ) *	Референсный процентильный интервал (90% ДИ) **	Ме-ди-ана	Референсный процентильный интервал (90% ДИ) *	Референсный процентильный интервал (90% ДИ) **	Ме-ди-ана	Референсный процентильный интервал (90% ДИ) *	Референсный процентильный интервал (90% ДИ) **						
		2,5	97,5	10	90			2,5	97,5	10	90				
цСАД	101	81 (от 79 до 84)	138 (от 131 до 149)	87 (от 85 до 88)	121 (от 118 до 124)	107	88 (от 84 до 89)	149 (от 135 до 161)	94 (от 91 до 95)	127 (от 120 до 132)	94	79 (от 77 до 82)	131 (от 124 до 144)	84 (от 83 до 86)	115 (от 112 до 121)
цДАД	73	57 (от 55 до 59)	100 (от 97 до 112)	62 (от 61 до 63)	88 (от 86 до 91)	75	61 (от 52 до 63)	112 (от 98 до 124)	65 (от 63 до 67)	93 (от 88 до 97)	69	56 (от 52 до 58)	93 (от 90 до 103)	60 (от 59 до 62)	85 (от 81 до 86)
цПА	28	18 (от 17 до 19)	43 (от 41 до 45)	21 (от 20 до 22)	38 (от 36 до 39)	30	22 (от 19 до 23)	43 (от 42 до 46)	25 (от 24 до 26)	39 (от 37 до 40)	26	17 (от 16 до 19)	42 (от 40 до 53)	19 (от 19 до 21)	36 (от 33 до 39)
ОА	146	113 (от 112 до 117)	181 (от 179 до 184)	122 (от 121 до 125)	173 (от 171 до 176)	153	121 (от 109 до 126)	181 (от 179 до 186)	131 (от 128 до 133)	176 (от 173 до 179)	139	112 (от 110 до 116)	182 (от 177 до 185)	120 (от 117 до 122)	171 (от 165 до 175)
АПА	13	5 (от 4 до 6)	24 (от 22 до 27)	7 (от 7 до 8)	20 (от 19 до 20)	16	8 (от 4 до 9)	26 (от 23 до 31)	10 (от 9 до 11)	21 (от 20 до 22)	10	4 (от 3 до 5)	18 (от 17 до 27)	6 (от 5 до 7)	16 (от 15 до 17)
АСА	12	4 (от 3 до 5)	22 (от 21 до 25)	6 (от 6 до 7)	18 (от 18 до 19)	14	7 (от 3 до 8)	24 (от 22 до 30)	9 (от 8 до 9)	20 (от 19 до 21)	9	3 (от 2 до 4)	17 (от 16 до 26)	5 (от 4 до 6)	15 (от 14 до 16)
нАСА	17	11 (от 10 до 12)	25 (от 24 до 26)	13 (от 13 до 13)	21 (от 21 до 22)	18	14 (от 13 до 14)	25 (от 24 до 30)	15 (от 15 до 15)	23 (от 22 до 24)	15	10 (от 10 до 11)	22 (от 20 до 29)	12 (от 12 до 13)	19 (от 18 до 20)
цДА	5	-2 (от (-)3 до (-)1)	16 (от 14 до 17)	0 (от (-)1 до 0)	10 (от 10 до 11)	3	-3 (от (-)6 до (-)2)	13 (от 11 до 19)	-1 (от (-)1 до 0)	9 (от 8 до 10)	5	-1 (от (-)3 до 0)	16 (от 15 до 20)	1 (от 0 до 2)	12 (от 10 до 13)
цДА _{корр}	4	-3 (от (-)3 до (-)2)	13 (от 12 до 15)	0,0 (от (-)1,0 до 0,0)	9,0 (от 8,0 до 10,0)	3	-3 (от (-)6 до (-)3)	11 (от 9 до 14)	-1 (от (-)3 до (-)1)	7 (от 6 до 8)	4	-1 (от (-)3 до 0)	15 (от 12 до 22)	1 (от 0 до 1)	10 (от 9 до 12)
цИА ₁	17	-8,8 (от (-)13 до (-)5)	40 (от 37 до 45)	0,0 (от (-)2 до 2)	32 (от 29 до 34)	12	-11 (от (-)20 до (-)8)	33 (от 28 до 44)	-4 (от (-)6 до (-)1)	26 (от 23 до 27)	20	-5,0 (от (-)13 до (-)1)	44 (от 38 до 46)	3 (от 2,0 до 7)	36 (от 33 до 37)
цИА _{1,корр}	15	-10 (от (-)14 до (-)6)	39 (от 35 до 43)	-1 (от (-)3 до (-)1)	29 (от 27 до 31)	9	-11 (от (-)21 до (-)9)	29 (от 26 до 37)	-4 (от (-)9 до (-)2)	22 (от 21 до 24)	19	-4 (от (-)14 до 0)	42 (от 38 до 47)	3 (от 2 до 6)	32 (от 30 до 36)
цИА ₂	121	91 (от 87 до 95)	168 (от 159 до 181)	100 (от 98 до 102)	146 (от 141 до 150)	114	89 (от 80 до 92)	149 (от 139 до 178)	96 (от 94 до 99)	135 (от 130 до 137)	126	95 (от 87 до 99)	178 (от 162 до 184)	104 (от 102 до 107)	156 (от 148 до 159)

* – непараметрический метод согласно рекомендациям CLSI; ** – метод бутстрэп; ДИ – доверительный интервал; цСАА – центральное систолическое аортальное давление; цДАА – центральное диастолическое аортальное давление; цПА – центральное пульсовое давление; ОА – отношение амплификации пульсового давления / центрального; АПА – амплификация пульсового давления; АСА – амплификация систолического давления; НАСА – неаугментированная амплификация систолического давления; цДА – центральное давление аугментации; цДА_{корр} – ЧСС-корригированное центральное давление аугментации; цИА₁ – центральный индекс аугментации (цДА / цПА); цИА_{1,корр} – ЧСС-корригированный центральный индекс аугментации; цИА₂ – центральный индекс аугментации (цДА₂ / цДА₁), где цДА₁ – центральное давление в точке первого систолического пика; цДА₂ – центральное давление в точке второго систолического пика).

Таблица 3. Плечевое АД и параметры ЦАД в зависимости от категорий плечевого АД

Показатель	Плечевое АД				ЦАД			
	САД		ДАД		цСАД		цДАД	
	n	m (95% ДИ)	n	m (95% ДИ)	n	m (95% ДИ)	n	m (95% ДИ)
Оптимальное САД/ДАД	224	106,6 (от 105,5 до 107,6)	245	68,0 (от 67,2 до 68,8)	224	95,6 (от 94,6 до 96,7)	245	69,1 (от 68,3 до 69,9)
Нормальное САД/ДАД	53	124,7 (от 124,0 до 125,6)	36	81,4 (от 80,9 до 81,8)	53	112,3 (от 111,0 до 113,8)	36	82,4 (от 82,0 до 83,0)
Высокое нормальное САД/ДАД	28	133,8 (от 132,8 до 134,9)	20	86,1 (от 85,5 до 86,7)	28	118,4 (от 116,4 до 120,6)	20	87,4 (от 86,8 до 88,0)
САГ/ДАГ	22	151,8 (от 147,2 до 157,1)	26	97,8 (от 94,6 до 101,1)	22	135,6 (от 131,1 до 140,2)	26	99,3 (от 96,0 до 102,7)

Метод bootstrapping; n – число наблюдений; m – среднее значение; ДИ – доверительный интервал; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САГ – систолическая артериальная гипертензия; ДАГ – диастолическая артериальная гипертензия; цСАД – центральное систолическое аортальное давление; цДАД – центральное диастолическое аортальное давление.

Таблица 4. Пороговые уровни ЦАД, определенные на основе значений риска развития ГЛЖ, подобных значениям риска пороговых уровней (от точек разделения между категориями) плечевого АД

Показатель	Плечевое АД					ЦАД					
	Пороговое значение	ОШ (от 95% ДИ)	p	ОШ (от 95% ДИ)*	p*	Пороговое значение	ОШ (от 95% ДИ)	p	Пороговое значение*	ОШ (от 95% ДИ)*	p*
САД, мм рт. ст.	≥120	3,7 (от 2,2 до 6,4)	<0,000001	2,7 (от 1,5 до 4,8)	<0,001	≥112	3,5 (от 2,0 до 6,0)	<0,000007	≥112	2,6 (от 1,4 до 4,6)	<0,002
	≥130	3,7 (от 2,0 до 7,0)	<0,00005	2,7 (от 1,4 до 5,3)	<0,003	≥116	3,7 (от 2,0 до 7,0)	<0,00005	≥116	2,7 (от 1,4 до 5,3)	<0,003
	≥140	5,2 (от 2,1 до 12,8)	<0,0003	3,9 (от 1,5 до 9,8)	<0,005	≥126	5,2 (от 2,1 до 12,8)	<0,0003	≥126	4,1 (от 1,6 до 10,3)	<0,003
ДАД, мм рт. ст.	≥80	3,2 (от 1,8 до 5,4)	<0,00004	2,3 (от 1,3 до 4,2)	<0,004	≥80	3,2 (от 1,9 до 5,5)	<0,00002	≥80	2,4 (от 1,4 до 4,3)	<0,003
	≥85	3,6 (от 1,9 до 6,9)	<0,0001	2,7 (от 1,4 до 5,3)	<0,005	≥86	3,6 (от 1,9 до 6,9)	<0,0001	≥86	2,7 (от 1,4 до 5,3)	<0,005
	≥90	4,2 (от 1,9 до 9,6)	<0,0006	3,2 (от 1,4 до 7,6)	<0,007	≥91	4,2 (от 1,9 до 9,6)	<0,0006	≥91	3,2 (от 1,4 до 7,6)	<0,007

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – стандартизация на возраст, пол.

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД на основе значений чувствительности и специфичности в отношении ГЛЖ, подобных значениям чувствительности и специфичности пороговых уровней (категорий) брахиального САД и ДАД

В табл. 5 представлены пороговые диагностические значения цСАД и цДАД, которые определены на основе значений чувствительности и специфичности в отношении ГЛЖ, подобных значениям чувствительности и специфичности пороговых уровней (категорий) брахиального САД и ДАД, оцененных с помощью ROC-анализа.

Как видно из табл. 4 и 5, альтернативные подходы к определению пороговых диагностических величин дали различия на 1–2 мм рт. ст. лишь в значениях, разграничивающих оптимальное и нормальное цСАД и цДАД.

Диагностические категории (классификация) ЦАД

Пороговые диагностические значения цСАД и цДАД, полученные двумя вышеуказанными методами, округлили

до целой величины, заканчивающейся на 0 или 5, и получили следующие категории ЦАД (табл. 6).

Обсуждение

Референсных значений параметров ЦАД, установленных как в настоящем исследовании (см. табл. 2), согласно рекомендациям CLSI (непараметрический метод, 95-процентильный интервал с 2,5% и 97,5% отрезными точками и их 90% ДИ), у других авторов мы не встретили. Условно сопоставимыми можно считать данные о референсных границах параметров ЦАД у здоровых мужчин и женщин сходной возрастной категории в европейской, североамериканской, азиатских и южноафриканской популяциях, полученных на основе расчета 90% процентильного интервала или двойного стандартного отклонения среднего значения [4–8, 22, 24, 25]. Наши референсные (популяционные) нормативы не выходят за рамки указанных в данных публикациях и обобщенных нами пределов: цСАД 72–160 мм рт. ст.; цДАД 52–102 мм рт. ст.; цПАД

Таблица 5. Пороговые уровни ЦАД, определенные на основе значений чувствительности и специфичности в отношении ГЛЖ, подобных значениям чувствительности и специфичности пороговых уровней (точек разделения между категориями) плечевого АД

Показатель	Плечевое АД			ЦАД		
	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %
САД, мм рт. ст.	≥120	54,4	75,8	≥110	53,2	79,8
	≥130	30,4	89,5	≥116	30,4	89,5
	≥140	16,5	96,4	≥126	16,5	96,4
ДАД, мм рт. ст.	≥80	43,0	80,6	≥81	43,0	79,8
	≥85	27,8	90,3	≥86	27,8	90,3
	≥90	17,7	95,2	≥91	17,7	95,2

Таблица 6. Категории (классификация) ЦАД

Категория	Значение, мм рт. ст.
Оптимальное	<110/80
Нормальное	110/80–114/84
Высоко нормальное	115/85–124/89
Гипертензия	≥125/90

14–75 мм рт. ст.; ОА 105–186%; цИА_1 (–)18–48%. Определенная нами верхняя граница нормы для цПД и цИА_1 согласуется с предложенными этими исследователями пороговыми диагностическими значениями для данных показателей, рассчитанными путем построения 95% доверительных или прогнозируемых полос (Confidence and prediction bands) регрессионной зависимости от возраста с использованием средневозрастного значения их верхней границы. Однако диагностические пороги, варьирующие в пределах 40–64 мм рт. ст. для цПД и 24–40% для цИА_1 , авторы относят к предварительным, так как они получены без изучения клинических исходов.

Референсные значения параметров ЦАД, установленные нами (см. табл. 2) вторым способом (посредством 80-процентильного интервала с 10% и 90% отрезными точками), также согласуются с опубликованными данными: цСАД 84–121 мм рт. ст.; цПД 20–49 мм рт. ст.; АСД 0–23 мм рт. ст. [2, 4, 6–8, 19]. Определенная нами верхняя граница нормы для цСАД (121 мм рт. ст.) совпадает с рассматриваемыми Н. Т. Hulsen и соавт. [19] и Г. Наво и соавт. [4] в качестве пороговой диагностической величины (к сожалению, не ассоциированной фактически в рамках их исследований с клиническими исходами) значениями 90-процентиля: 121–124 мм рт. ст.

Пороговые диагностические значения цСАД , установленные нами как средние величины с 95% ДИ в зависимости от рекомендованных категорий плечевого АД (см. табл. 3), сопоставимы с определенными в селективных, сопоставимых по возрасту европейских и азиатской популяциях: 97–113 мм рт. ст. в категории оптимального АД; 112–131 мм рт. ст. в категории нормального АД;

и 122–142 мм рт. ст. в категории высокого нормального АД; 151–158 мм рт. ст. в категории АГ [2, 21, 22].

Пороговые диагностические значения и категории цСАД и цДАД , установленные в нашей работе на основе показателей риска развития ГЛЖ и чувствительности и специфичности в отношении ГЛЖ, подобных показателям риска и значениям чувствительности и специфичности пороговых уровней (категорий) плечевого САД и ДАД (см. табл. 4–6), отличались от определенных Н. М. Cheng и соавт. [3] лишь границей между высоким нормальным цСАД и центральной аортальной гипертензией: оптимальное ЦАД <110/80 мм рт. ст.; нормальное и высокое нормальное ЦАД 110–129/80–89 мм рт. ст.; центральная аортальная гипертензия ≥ 130/90 мм рт. ст. Несовпадение части результатов предположительно можно объяснить существенными отличительными моментами упомянутого исследования: азиатская популяция; более старший возраст участников, от 30 до 79 лет, средний возраст 52 года; длительный период наблюдения с определением фатальных сердечно-сосудистых осложнений; тонометрия сонной артерии; использование тонометра SPC-350 («Millar Instruments», Inc. Houston, США).

Следует отметить, что предлагаемая нами граница между высоким нормальным цСАД и центральной аортальной гипертензией – 125 мм рт. ст. оказалась сопоставимой с рекомендованной Североамериканским артериальным обществом величиной 124 мм рт. ст. [26].

Несомненно, что в дополнение к определенным нами в общей популяции Новосибирска референсным величинам, пороговым диагностическим значениям и категориям ЦАД, необходимо дальнейшее их изучение, в том числе в рамках проспективного исследования с оценкой «жестких» конечных точек, а также в других регионах России.

Заключение

В результате проведенного исследования определены референсные величины, пороговые диагностические значения и категории параметров центрального аортального давления в общей популяции Новосибирска 25–44 лет.

Предложены диагностические категории (классификация) центрального аортального давления: оптимальное – менее 110/80 мм рт. ст., нормаль-

ное – 110/80–114/84 мм рт. ст., высокое нормальное – 115/85–124/89 мм рт. ст., гипертензия – 125/90 мм рт. ст. или более.

Information about the author:

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases

Kuznetsov Alexandr A. – MD.

E-mail: kuznetsoviimed@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sharman J.E., Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? *J Hum Hypertens* 2013;27(7):405–411. DOI: 10.1038/jhh.2013.23.
- Herbert A., Cruickshank J.K., Laurent S., Boutouyrie P. Reference values for arterial measurements collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014;35(44):3122–3133. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu293.
- Cheng H.M., Chuang S.Y., Sung S.H. et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(19):1780–1787. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.029.
- Hao G., Wang Z., Zhang L. et al. Thresholds of central systolic blood pressure in a normotensive chinese middle-aged population. *Angiology* 2016;67(2):174–179. DOI: 10.1177/0003319715584134.
- Chung J.W., Lee Y.S., Kim J.H. et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean Circ J* 2010;40:165–171. DOI: 10.4070/kcj.2010.40.4.165.
- Li Y., Staessen J.A., Li L.H. et al. Reference values for the arterial pulse wave in Chinese. *Am J Hypertens* 2008;21:668–673. DOI: 10.1038/ajh.2008.151.
- Shiburi C.P., Staessen J.A., Maseko M. et al. Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry. *Am J Hypertens* 2006;19:40–46. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.018.
- Wojciechowska W., Staessen J.A., Nawrot T. et al. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res* 2006;29:475–483. DOI: 10.1291/hyres.29.475.
- Woodiwiss A.J., Gavin R.N. Thresholds for central blood pressures and augmentation indices – are they needed and how far are we in the process of their definition? *Current Hypertension Reviews* 2012;8:91–99. DOI: 10.2174/157340212800840681.
- Staessen J.A., Gasowski J., Thijs L., Fagard R. Diagnostic thresholds for the clinical use of ambulatory pressure monitoring. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1999;24:53–64.
- Kikuya M., Hansen T.W., Thijs L. et al. on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:2145–2152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662254.
- Staessen J.A., O'Brien E.T. Development of diagnostic thresholds for automated measurement of blood pressures in adults. *Blood Press Monit* 1999;4:127–136.
- Staessen J.A., Thijs L. Development of diagnostic thresholds for automated self-measurement of blood pressure in adults. first international consensus conference on blood pressure self-measurement. *Blood Press Monit* 2000;5:101–109.
- Wayne, P.A. Clinical Laboratory and Standards Institute. "How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition" CLSI document C28-A2, 2000.
- Horowitz G.L., Altaie S., Boyd J.C. et al. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition CLSI document C28-A3, 2008.
- Avolio A.P., Van Bortel L.M., Boutouyrie P. et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009;54:375–383. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
- Gubner R.S., Ungerlied H.E. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med* 1943;72:196–209. DOI: 10.1016/S0002-8703(43)90295-9.
- Sokolow M., Lyon T.P. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar and limb leads. *Am Heart J* 1949;37:161–186. DOI: 10.1016/0002-8703(49)90562-1.
- Hulsen H.T., Nijdam M.E., Bos W.J. et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006;24:1027–1032. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226191.36558.9c.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- McEniery C.M., Yasmin, McDonnell B. et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008;51(6):1476–1482. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445.
- Takase H., Dohi Y., Kimura G. Distribution of central blood pressure values estimated by Omron HEM-9000AI in the Japanese general population. *Hypertens Res* 2013;36(1):50–57. DOI: 10.1038/hr.2012.122.
- Niiranen T.J., Asayama K., Thijs L. et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2013;61(1):27–34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00100.
- McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R., Qasem A. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1753–1760.
- Mitchell G.F., Wang N., Palmisano J.N. et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham heart study. *Circulation* 2010;122:1379–1386. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914507.
- Townsend R.R., Black H.R., Chirinos J.A. et al. Clinical use of pulse wave analysis: proceedings from a symposium sponsored by North American Artery. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(7):503–513. DOI: 10.1111/jch.12574.

Поступила 19.01.18 (Received 19.01.18)

Борисова Е. В.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Остроумова О. Д.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА: ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ АНГИОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артерий, вариабельность артериального давления, объемная сфигмография, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, индапамид, периндоприл аргинин.

Ссылка для цитирования: Борисова Е. В., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология. 2019;59(3):18–26.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние фиксированной комбинации (ФК) индапамид/периндоприл (И/П) на уровень артериального давления (АД), вариабельность АД (ВАД) и показатели жесткости сосудистого русла у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) II стадии 1–2-й степени. **Материалы и методы.** Ретроспективно была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1–2-й степени, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию – АГТ (n=52, средний возраст 52,9±6,0 лет), у которых на фоне терапии ФК И/П был достигнут целевой уровень АД при офисном измерении (менее 140/90 мм рт. ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ и ее влияния на параметры жесткости сосудов по сравнению с исходными данными (общеклинические показатели, суточное мониторирование АД – СМАД, объемная сфигмография, эхокардиография). **Результаты.** На фоне лечения ФК И/П статистически значимо снизилось систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и пульсовое АД по данным обычного измерения, а также среднесуточное, среднедневное, средненочное САД и ДАД по данным СМАД (p<0,001 во всех случаях). В конце периода наблюдения статистически значимо уменьшилась вариабельность САД днем (p=0,029), ночью (p=0,006) и в течение суток (p<0,001); вариабельность ДАД днем (p=0,001) и за сутки (p<0,001); а также вариабельность САД и ДАД с поправкой на фактическую продолжительность дня и ночи (показатель SDdp; p=0,002 и p<0,001, соответственно). По данным объемной сфигмографии отмечено статистически значимое снижение САVI справа (с 8,20±1,29 до 7,58±1,44; p=0,001), слева (с 8,13±1,40 до 7,46±1,43; p<0,001), а также количество пациентов со значением САVI более 9,0 справа и/или слева (с 32,7% до 11,5%; p=0,018). При анализе параметров жесткости артерий с помощью программного пакета Vasotens-24 на фоне терапии ФК И/П статистически значимо (p<0,001) снизился индекс ригидности артерий (ASI) – с 153,5±29,9 до 138,3±20,0 (на 9,2±13,1%). По данным эхокардиографии у пациентов, получавших лечение ФК И/П, снизилась эффективная артериальная эластичность (с 1,82±0,43 до 1,58±0,36 мм рт. ст.; на 11,85±16,29%; p<0,001) и увеличился артериальный комплаенс – с 1,27±0,34 до 1,54±0,38 мм рт. ст./мл (на 26,95±38,06%; p<0,001). **Выводы.** У нелеченных пациентов в возрасте 40–65 лет с АГ II стадии 1–2-й степени терапия ФК И/П обеспечивает эффективный контроль АД в течение суток, снижает ВАД и улучшает упруго-эластические свойства магистральных артерий.

Borisova E. V.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Ostroumova O. D.^{1,3}

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after E. O. Mukhin, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SINGLE PILL INDAPAMIDE AND PERINDOPRIL ARGININE COMBINATION: OPTIMAL COUPLING OF VASCULAR PROTECTION AND HEMODYNAMIC RISK FACTORS REDUCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension; arterial stiffness; blood pressure variability; volumetric sphygmography; cardio-ankle vascular index (CAVI); antihypertensive therapy; single pill combination; indapamide; perindopril.

For citation: Borisova E. V., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D. *Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2019;59(3):18–26.*

SUMMARY

Objective: to investigate the impact of indapamide/perindopril single-pill combination (I/P SPC) on arterial stiffness parameters, blood pressure (BP) level and BP variability (BPV) in middle-aged patients with stage II grade 1–2 essential arterial hypertension (EAH). **Materials and methods.** We retrospectively formed a group of patients with stage II grade 1–2 EAH who had not previously received regular antihypertensive therapy (AHT) (n=52, mean age 52.9±6.0 years). All patients were treated with I/P SPC and all of them achieved target office BP level (less than 140/90 mm Hg). After 12 weeks of follow-up (from the time of reaching the target BP) assessment of AHT effectiveness (general clinical data, ambulatory blood pressure monitoring [ABPM], volume sphygmography, echocardiography), and vascular stiffness evaluation were performed. **Results.** At the end of follow-up office systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), pulse BP, day-time, night-time and 24-hour SBP and DBP significantly (p<0.001 for all) decreased. According to the ABPM data day-time, night-time, and 24-hour systolic BPV significantly decreased (p=0.029, p=0.006 and p<0.001, respectively); day-time and 24-hour diastolic BPV also significantly decreased (p=0.001 and p<0.001, respectively). Day-night standard deviation (SDdn) significantly decreased too (p=0.002 and p<0.001, respectively). Volumetric sphygmography showed significant decrease of right cardio-ankle vascular index (CAVI) (from 8.20±1.29 to 7.58±1.44, p=0.001) and of left CAVI (from 8.13±1.40 to 7.46±1.43, p<0.001), as well as reduction of the number of patients with a right- and/or left-CAVI >9.0 (from 32.7 to 11.5%, p=0.018). According to assessment of arterial stiffness using the Vasotens24 software package, the arterial stiffness index (ASI) significantly (p<0.001) decreased from 153.5±29.9 to 138.3±20.0 (by –9.2±13.1%). Transthoracic echocardiography data demonstrated significant decrease (p<0.001) in effective arterial elastance (from 1.82±0.43 to 1.58±0.36 mm Hg; by –11.85±16.29%) and significant (p<0.001) increase in the arterial compliance – from 1.27±0.34 to 1.54±0.38 mm Hg/ml (+26.95±38.06%). **Conclusion.** In AHT naive patients 40–65 years old with stage II grade 1–2 EAH therapy with I/P SPC provided effective 24-hour BP control, reduced BPV and improved arterial stiffness parameters.

В 2018 г. произошел пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1]. В новых рекомендациях в разделе, посвященном медикаментозному контролю артериального давления (АД), подчеркивается необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) большинству пациентов уже на старте лечения – всем больным с АГ 2–3-й степени вне зависимости от риска и пациентам с АГ 1-й степени при наличии высокого/очень высокого риска и/или признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) [1]. В обновленных рекомендациях, как и в предыдущей редакции данного документа [2], особое внимание уделено преимуществам и необходимости назначения комбинированной АГТ именно в виде фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). К основным преимуществам фиксированных комбинаций относится то, что они позволяют существенно повысить приверженность пациента к лечению, увеличить частоту достижения целевого АД и эффективность его контроля на данном уровне [1–3]. В свою очередь должный контроль АД имеет основополагающее значения для поддержания оптимальной органопroteкции, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза для пациента. Доказано, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. ассоциировано с уменьшением частоты развития ССО на 20%, общей

смертности на 10–15%, риска развития инсульта на 35%, коронарных осложнений на 20% и хронической сердечной недостаточности на 40% [1]. Данные об эффективности АГТ и ее влиянии на риск развития ССО получены в работах, в которых в качестве изучаемого контингента пациентов выступали лица пожилого возраста из группы высокого риска развития ССО.

Следует также отметить, что в исследованиях последних лет все большее внимание уделяется вариабельности АД (ВАД) как новому фактору риска у пациентов с АГ [4]. Доказанным фактом является связь суточной ВАД с поражением сердца, сосудов, головного мозга и почек при АГ [4–19]. Так, в ряде исследований и мета-анализов показано, что повышенная ВАД в течение суток, а также в период бодрствования и сна ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка и его ремоделированием [5–10]. Имеются данные о связи ВАД с поражением артериального русла – толщиной интимы-медии, количеством атеросклеротических бляшек [5, 6, 11, 12], а также со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) [7, 8, 13, 14] – «золотого стандарта» определения жесткости артерий и маркера их субклинического поражения [20, 21]. Не менее важным фактом служит то, что параметры ВАД в течение суток ассоциируются с риском развития тяжелых ССО (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть), а также риском смерти от различных причин, включая ишемическую болезнь сердца, церебральные осложнения и ССО в целом [15–19].

Таким образом, в настоящее время востребованы данные об эффективности, безопасности комбинированной АГТ и ее влиянии на риск развития ССО у больных с АГ молодого и среднего возраста. Кроме того, несмотря на клинические преимущества применения фиксированных комбинаций АГП, воздействие такой терапии на ПОМ и ВАД изучено недостаточно. Принимая во внимание представленные факты, мы провели исследование, целями которого явилось изучение антигипертензивных свойств и влияния на ВАД и показатели жесткости артериального русла фиксированной комбинации индапамид/периндоприл (ФКИ/П) – 14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг (нолипрел А, «Сервье», Франция), 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг (нолипрел А Форте, «Сервье», Франция) и 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг (нолипрел А Би-Форте, «Сервье», Франция) у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1–2-й степени.

Материалы и методы

Протокол исследования был утвержден межвузовским комитетом по этике Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А. И. Евдокимова МЗ РФ.

Ретроспективно были проанализированы истории болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова с 01 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=52), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФКИ/П (нолипрел А, «Сервье», Франция) был достигнут целевой уровень АД по данным обычного измерения (менее 140/90 мм рт. ст.), и через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД), объемной сфигмографии, эхокардиографии).

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: эссенциальная АГ II стадии, мужской и женский пол, возраст 40–65 лет; офисное САД 140–179 мм рт. ст. и/или офисное ДАД 90–109 мм рт. ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Основные критерии не включения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек, органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, психические заболевания, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания, стенозы сонных артерий (50% и более); не достигнуто целевое АД по данным

обычного измерения. Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Всем обследуемым проводили клинический осмотр, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005–01.04.00.2540, производитель «Петр Телегин», Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [22] с использованием программного пакета Vasotens-24 для оценки жесткости артериальной стенки, объемную сфигмографию (сфигмометр VaSera VS-1500N, «Fukuda Denshi Co.», Ltd, Япония), эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension, «GE», Норвегия).

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов статистических программ Statistica 10,0 и SPSS v. 17.0. Нулевую гипотезу о соответствии распределения нормальному закону проверяли с использованием теста Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение среднего значения (SD). Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна–Уитни. Качественные

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных пациентов с АГ

Пол: муж/жен	22/30 (42,3/57,7)
Курильщики	10 (19,2%)
Средний возраст, годы	52,9±6,0
Средний ИМТ, кг/м ²	29,7±4,6
Средняя окружность талии у мужчин, см	102,6±14,4
Средняя окружность талии у женщин, см	96,9±12,3
Средняя длительность АГ, годы	5,7±4,1
Впервые выявленная АГ	12 (23,1)
Степень АГ	
• 1-я	42 (80,8)
• 2-я	10 (19,2)
Офисное САД, мм рт. ст.	146,6±12,1
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,6±10,1
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70,8±13,9
Общий ХС, ммоль/л	5,7±0,8
ХС ЛНП, ммоль/л	4,4±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,55±0,34
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,7
Креатинин, мкмоль/л	87,4±13,9
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	76,8±2,0
Количество пациентов с СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м ²	4 (7,7)
ТИМ ОСА, мм	0,8±0,2

Данные представлены в виде М±SD или абсолютного числа больных (%). АГ – артериальная гипертония; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ТИМ ОСА – толщина интимы–медики общих сонных артерий.

Таблица 2. Динамика АД по данным обычного измерения на фоне терапии ФК И/П

Показатель	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, мм рт. ст.
Офисное САД, мм рт. ст.	146,62±12,06	124,94±7,59*	-21,67±11,13
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,58±10,14	75,71±5,30*	-9,87±12,16
Офисное ПАД, мм рт. ст.	61,04±9,73	49,23±7,19*	-11,81±10,30
ЧСС, уд/мин	70,81±13,89	68,04±9,53	-2,77±13,99

Количественные показатели представлены в виде М±SD. * – различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с исходными данными. АД – артериальное давление; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Δ – разница АД (мм рт. ст.) между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

Таблица 3. Динамика АД по данным СМАД на фоне терапии ФК И/П

Артериальное давление, мм рт. ст.	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, мм рт. ст.
Среднесуточное САД	140,06±15,29	121,92±8,93*	-18,13±14,45
Среднесуточное ДАД	89,92±8,83	79,21±7,00*	-10,71±8,48
Среднедневное САД	144,50±15,15	125,33±9,46*	-19,17±14,75
Среднедневное ДАД	93,38±8,94	82,03±7,34*	-11,35±9,01
Среднечасовое САД	128,37±17,67	111,83±10,05*	-16,54±17,72
Среднечасовое ДАД	80,29±10,12	71,19±7,97*	-9,10±10,13

Количественные показатели представлены в виде М±SD. * – различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с исходными данными. АД – артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Δ – разница АД (мм рт. ст.) между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

По данным обычного измерения АД, все пациенты достигли целевого уровня (менее 140/90 мм рт. ст.): 14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг, 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг и 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг. На фоне лечения ФК И/П в конце периода наблюдения статистически значимо снизились САД, ДАД, пульсовое АД (ПАД), тогда как частота сердечных сокращений не изменилась (табл. 2). По данным СМАД, на фоне лечения ФК И/П отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД, ПАД в дневные и ночные часы, а также в целом за 24 ч (табл. 3).

Таблица 4. Динамика параметров variability АД по данным СМАД на фоне терапии ФК И/П

Параметр variability АД	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, мм рт. ст.	p
Вариабельность (SD)				
САД днем, мм рт. ст.	16,06±4,24	16,42±14,52	0,37±15,14	0,029
САД ночью, мм рт. ст.	13,13±3,90	10,96±3,69	-2,17±5,45	0,006
ДАД днем, мм рт. ст.	12,50±2,97	10,71±2,85	-1,79±3,61	0,001
ДАД ночью, мм рт. ст.	10,42±3,15	9,31±3,45	-1,12±4,25	0,064
САД сутки, мм рт. ст.	17,73±3,55	15,24±3,44	-2,47±4,12	0,000
ДАД сутки, мм рт. ст.	13,60±2,57	11,75±2,32	-1,84±3,01	0,000
SDdn				
САД, мм рт. ст.	15,08±3,16	14,60±9,61	-1,76±3,90	0,002
ДАД, мм рт. ст.	11,81±2,31	10,24±2,50	-1,56±2,80	0,000
CV				
САД день	11,14±2,90	13,02±11,00	1,88±11,43	0,585
ДАД день	13,46±3,32	13,08±3,38	-0,38±4,24	0,525
САД ночь	10,29±2,99	9,82±3,28	-0,47±4,51	0,459
ДАД ночь	13,02±3,66	13,12±4,87	0,10±5,69	0,899
САД сутки	12,73±2,59	12,49±2,59	-0,23±3,19	0,608
ДАД сутки	15,20±2,89	14,88±2,82	-0,32±3,54	0,513

Количественные показатели представлены в виде М±SD. * – различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с исходными данными. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; SD (standard deviation) – стандартное отклонение; SDdn – суточная variability АД (стандартное отклонение), рассчитанное с поправкой на фактическую продолжительность периода бодрствования и сна; CV (coefficient of variation) – коэффициент вариации. Δ – разница АД (мм рт. ст.) между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

В табл. 4 представлена динамика ВАД по данным СМАД. В конце периода наблюдения на фоне терапии ФК И/П произошло статистически значимое снижение сред-

Таблица 5. Параметры жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии у обследованных пациентов с эссенциальной АГ на фоне терапии ФК И/П

Показатель	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, %	p
R-CAVI	8,20±1,29	7,58±1,44	-6,92±15,49	0,001
L-CAVI	8,13±1,40	7,46±1,43	-7,27±15,64	0,000
R-ABI	1,04±0,10	1,00±0,11	-2,87±9,58	0,015
L-ABI	1,03±0,08	1,01±0,11	-1,96±9,30	0,101
R-AI, %	1,23±0,31	1,19±0,28	-0,17±24,48	0,373

Данные представлены в виде $M \pm SD$. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); ABI – лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial Index); AI – augmentation index (индекс аугментации); R – показатели справа; L – показатели слева. АГ – артериальная гипертензия; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); Δ – разница в анализируемых показателях между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

несуточной, среднедневной, средненочной ВАД (показатель SD) САД, а также среднесуточной и среднедневной ВАД ДАД. Кроме того, отмечено статистически значимое уменьшение среднесуточной ВАД САД и ДАД, рассчитанной с поправкой на фактическую продолжительность периода бодрствования и сна (показатель SDdn; см. табл. 4).

При оценке жесткости артерий с помощью программного пакета Vasotens-24 на фоне терапии ФК И/П статистически значимо ($p < 0,001$) снизился индекс ригидности артерий (ASI) с $153,5 \pm 29,9$ до $138,3 \pm 20,0$ (на $9,2 \pm 13,1\%$) и индекс ригидности артерий (ASI), приведенный к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 100 уд./мин, – с $154,6 \pm 45,6$ до $131,4 \pm 30,3$ (на $8,7 \pm 33,2\%$; $p = 0,002$). По данным эхокардиографии, у пациентов, получавших лечение ФК И/П, статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась эффективная эластичность артериальной стенки с $1,82 \pm 0,43$ до $1,58 \pm 0,36$ мм рт. ст. (на $11,85 \pm 16,29\%$) и статистически значимо ($p < 0,001$) увеличился артериальный комплаенс – с $1,27 \pm 0,34$ до $1,54 \pm 0,38$ мм рт. ст./мл (на $26,95 \pm 38,06\%$).

По данным объемной сфигмографии, на фоне лечения ФК И/П статистически значимо снизились сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) слева и справа, а также лодыжечно-плечевой индекс справа (табл. 5).

Исходно со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева было 17 (32,7%) пациентов. В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК И/П число пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева статистически значимо ($p = 0,018$) уменьшилось до 6 (11,5%).

Отмечена хорошая переносимость ФК И/П: у одного пациента отмечался преходящий кашель (доза ФК И/П 2,5 мг/10 мг), не потребовавший отмены препарата или снижения дозы. Других побочных эффектов, в том числе отеков лодыжек и стоп, тахикардии не зарегистрировано.

Обсуждение

Как уже указывалось, повышенная ВАД, в том числе суточная, обладает прогностической значимостью в отношении смертности от различных причин, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные

осложнения и ССО в целом, а также связана с ПОМ АГ (сердце, сосуды, головной мозг, почки) [4–19]. Сходным образом и повышение жесткости артериального ложа ассоциируется с риском развития ССО, а также с общей и кардиоваскулярной смертностью [23–26].

В настоящей работе были проанализированы антигипертензивные свойства ФК И/П и ее влияние на ВАД и жесткость артерий, а также (с учетом прогностической ценности последних параметров) потенциал данной ФК в снижении риска развития ССО у пациентов с АГ.

В нашем исследовании были продемонстрированы хорошие антигипертензивные свойства ФК И/П и ее способность снижать ВАД. Такие результаты согласуются с рядом данных литературы. В частности, заслуживает внимания исследование [27], в котором изучались антигипертензивные свойства высокодозовой ФК И/П (нолипрел А Би-форте 2,5 мг/10 мг) у пациентов в возрасте 50–64 лет с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов к ангиотензину II в высоких дозах либо двухкомпонентной АГТ (в том числе в виде ФК, причем одним из АГП в таком случае являлся блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС). В исследовании отсутствовал «отмывочный» период, период наблюдения составлял 12 нед с возможностью замены ФК И/П 2,5 мг/10 мг на аналогичную ФК в дозе 1,25 мг/5 мг через 2 нед после включения в работу в случае развития у пациента артериальной гипотонии. Всем пациентам исходно и в конце периода наблюдения проводилось измерение офисного АД и СМАД. До включения в работу 39% больных получали комбинированную АГТ, исходный уровень офисного САД/ДАД составил соответственно $162,6 \pm 4,2/98 \pm 3,0$ мм рт. ст., среднесуточного – $146,1 \pm 8,2/88,3 \pm 6,0$ мм рт. ст., среднедневного – $147,8 \pm 8,8/90,2 \pm 4,2$ мм рт. ст., ночного – $131,7 \pm 5,5/81,6 \pm 4,8$ мм рт. ст. В конце периода наблюдения офисное АД снизилось до $131,5 \pm 4,2/82,4 \pm 5,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. достигли 89% пациентов. На фоне терапии ФК И/П отмечено статистически значи-

мое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АД, снижение ВАД САД в дневное время, уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД, улучшение характеристик двухфазного ритма АД у пациентов с ночной АГ (во всех случаях $p < 0,05$). Эпизодов гипотонии, по данным СМАД, статистически значимого снижения скорости клубочковой фильтрации, случаев гипотонии и гиперкалиемии отмечено не было.

В другой работе [28] проводилась оценка эффективности и безопасности утреннего и вечернего режимов приема ФК И/П 2,5 мг/10 мг (нолипрел А Би-форте) у пациентов с АГ (средний возраст $56 \pm 9,3$ года) с типом суточного профиля АД не-диппер, у которых на фоне ранее назначенной АГТ из 2 АГП и более не удалось достигнуть целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. Период наблюдения составил 8 нед. По итогам исследования ФК И/П продемонстрировала хорошие антигипертензивные свойства – в группе больных с типом суточного индекса АД не-диппер отмечено статистически значимое снижение среднедневного САД со $149,4 \pm 11,7$ до $129,8 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), средненочного САД – со $146,6 \pm 16,1$ до $121,8 \pm 15,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), средненочного ДАД – с $86,2 \pm 9,2$ до $70,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Наблюдалась тенденция к уменьшению среднедневного ДАД – с $94,7 \pm 12,3$ до $78,3 \pm 8,6$ мм рт. ст. Произошло статистически значимое повышение суточного индекса САД с $1,9 \pm 5,8$ до $6,2 \pm 9,3\%$ ($p < 0,05$). В дополнение к этому в группе пациентов, принимавших ФК И/П в утреннее время, произошло статистически значимое снижение вариабельности ДАД в дневные часы с $11,4 \pm 1,7$ до $11,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Терапия с применением ФК И/П также отличалась хорошим профилем безопасности и переносимости.

В нашем исследовании ФК И/П оказала положительное влияние на упруго-эластические свойства артериального русла – в конце периода наблюдения статистически значимо снизились САВИ слева и справа, лодыжечно-плечевой индекс справа, уменьшилось число пациентов с САВИ > 9 , снизился индекс ригидности артерий при оценке его с помощью программного алгоритма Vasotens-24, увеличился артериальный комплаенс и уменьшилась эффективная эластичность артериальной стенки (один из комплексных параметров жесткости сосудистого ложа). Эти результаты находятся в соответствии с рядом работ, в которых также описаны благоприятные влияния ФК И/П на ригидность артерий.

Следует привести данные С.В. Недогода и соавт. [29], которые изучали возможности ФК И/П 2,5 мг/10 мг (нолипрел А Би-форте) в ангиопротекции у пациентов с АГ, достигших и не достигших целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне приема комбинированной АГТ лозартаном в дозе 100 мг в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг. В исследование вошли 50 больных с АГ (средний возраст $54,8 \pm 6,6$ года; 25 мужчин). Согласно дизайну работы, эти

больные были разделены на 2 равные группы (по 25 человек) – достигшие и не достигшие целевого АД на фоне указанной предшествующей комбинированной АГТ. Период наблюдения составил 12 нед. Все пациентам проводились СМАД, аппланационная тонометрия, оценка СРПВ, лабораторные анализы крови для оценки липидного спектра, уровня глюкозы, индекса инсулинорезистентности, ряда адипокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). После перевода пациентов, ранее не достигших целевого АД, на ФК И/П снижение офисного САД составило 14,5%, офисного ДАД – 6,3% ($p < 0,01$ в обоих случаях), а в группе с исходно целевым АД на фоне предшествующей АГТ отмечено дополнительное снижение САД на 3,9%, ДАД – на 5,4% (и в том, и в другом случае $p < 0,01$). По результатам СМАД, в группе пациентов, не достигших целевого АД при исходной АГТ, уменьшение среднедневного и средненочного САД составило 16,9 и 15% соответственно, ДАД – 10,6 и 13,6% соответственно (везде $p < 0,01$). У больных, не достигших и достигших целевого АД на фоне предшествующей терапии лозартаном и гидрохлортиазидом, снижение, соответственно, СРПВ составило 15,2 и 2,2%, индекса аугментации на 10,7 и 9,4%, центрального САД на 10,9 и 2,1%, центрального пульсового АД на 25,1 и 2,1% ($p < 0,01$ во всех случаях). В дополнение к этому в конце периода наблюдения в указанных группах, соответственно, произошло статистически значимое снижение уровня лептина на 10 и 14,4%, высокочувствительного СРБ на 17,7 и 11%, повышение уровня адипонектина на 6,7 и 9,9% (везде $p < 0,01$).

Изучение влияния ФК И/П на жесткость сосудистой стенки и функцию эндотелия также проводили в своем исследовании К.В. Протасов и соавт. [30]. В работу были включены 30 пациентов с АГ 1–3-й степени моложе 70 лет (средний возраст 49 лет). Начальная доза ФК И/П составляла 0,625 мг/2,5 мг с возможностью ее титрования до максимально возможной 2,5 мг/10 мг, общий период наблюдения достигал 24 нед. У всех больных выполнялось СМАД, оценивались центральное аортальное АД, индекс аугментации, давление прироста, СРПВ, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и проводилась ортостатическая проба. В конце периода наблюдения авторы выявили статистически значимое снижение центрального САД и ДАД, уменьшение давления прироста в аорте, индекса аугментации, каротидно-радиальной СРПВ ($p < 0,05$ во всех случаях). Отмечено увеличение ЭЗВД к 12-й неделе исследования ($p < 0,02$). Прирост ЭЗВД коррелировал со степенью снижения центрального САД ($r = -0,48$; $p = 0,02$). Офисное и среднесуточное АД снизилось на $15,8/10,0$ мм рт. ст. и $10,0/7,5$ мм рт. ст. соответственно (для офисного САД и ДАД – $p < 0,001$; для среднесуточного САД – $p < 0,01$; для среднесуточного ДАД – $p = 0,02$). Целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. достигли 74,1% больных.

Необходимо описать потенциальные патофизиологические механизмы, посредством которых АГП, входящие в состав ФК И/П, улучшают упруго-эластические свойства артериального русла.

Один из компонентов – периндоприл, представляет собой ингибитор АПФ с рядом уникальных фармакологических свойств. Так, согласно результатам зарубежных и российских исследований, периндоприл способствует снижению выраженности неинфекционного воспаления в сосудистой стенке [29, 31].

Доказана связь АГ с воспалительными изменениями в сосудах [31–33]. Считается, что на фоне циклической деформации артерий при повышенном АД в эндотелиоцитах увеличивается экспрессия растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [33], которые запускают здесь процессы воспаления. Кроме того, повышенное АД способно потенцировать образование активных форм кислорода и являться триггером окислительного стресса [33]. Важную роль в провоспалительных изменениях в сосудах играют также негемодинамические механизмы, в первую очередь гормональные стимулы. Так, в экспериментальных работах показана роль ангиотензина II и альдостерона как факторов, провоцирующих инфильтрацию моноцитами и макрофагами сосудистой стенки, а также способствующих повышенной секреции циклооксигеназы-2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и остеопонтин [34, 35]. Кроме того, ангиотензин II вызывает в гладкомышечных клетках сосудов прямой воспалительный ответ, стимулируя высвобождение интерлейкина-6 и активацию ядерного фактора κ B. В свою очередь, интерлейкин-6 служит первичным триггером образования СРБ в печени, и, как продемонстрировано в исследованиях, связан с уровнем АД [33, 36].

Следует отметить, что есть сведения и об обратной связи – СРБ играет роль в механизмах развития АГ, подавляет продукцию оксида азота, способствует дисфункции эндотелия, нарушению вазомоторного тонуса и вазоконстрикции, в том числе через увеличение продукции эндотелина-1 [33]. Кроме того, в исследованиях последних лет показана достоверная взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного СРБ и жесткостью артериального русла [37].

Представленный выше каскад провоспалительных патофизиологических процессов, запускаемых при АГ, как за счет гемодинамических факторов, так и вследствие активации РААС, играет важную роль в процессах повышения жесткости артериального русла. В частности, ангиотензин II активирует матриксные металлопротеиназы, которые, взаимодействуя с метаболическими предшественниками трансформирующего фактора роста β , переводят его в биологически активную форму, а она, в свою очередь, дает мощный профибротический эффект, что находит отражение

в росте ригидности стенок сосудов [37]. При аутопсийных гистологических исследованиях в ткани аорты людей пожилого возраста в сравнении с аналогичным материалом молодых лиц было обнаружено большее содержание АПФ, ангиотензина II, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, тканевых металлопротеиназ, ассоциированных с рецепторами ангиотензина II 1-го типа, что указывает на важное значение воспаления в повышении жесткости сосудистого русла [38]. Активация провоспалительного сигнального пути «моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1/С-С-рецепторы хемокина 2-го типа» служит другим важным посредником в процессах ремоделирования сосудистой стенки и миграции в нее гладкомышечных клеток, а также в индукции тканевых металлопротеиназ, молекул адгезии и повышении активности прочих цитокинов [37]. В конечном счете на фоне воспаления в сосудистой стенке в ней прогрессивно увеличивается выраженность фиброза, нарушаются механизмы ЭЗВД, а также усиливается окислительный стресс, который служит мощным стимулом пролиферации клеточных элементов, что еще больше нарушает эластические свойства магистральных артерий [37].

Возвращаясь к механизмам снижения жесткости сосудов на фоне применения периндоприла, следует подчеркнуть, что помимо класс-эффекта в виде снижения образования ангиотензина II, данный препарат также непосредственно подавляет экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 β , интерлейкин-1 α , фактор некроза опухоли- α , СРБ [31], а это является дополнительным механизмом благоприятного влияния периндоприла на упруго-эластические свойства артерий.

Еще одним уникальным свойством данного АГП, выгодно отличающим его от прочих представителей класса ингибиторов АПФ, служит его высокая липофильность. Это обеспечивает наиболее выраженную блокаду РААС и защиту от профиброгенных и провоспалительных эффектов ангиотензина II, поскольку АПФ в организме человека представлен не только плазменным вариантом, находящимся в крови, но и тканевой фракцией, для блокады которой ингибитор АПФ должен обладать высоколипофильными свойствами, что наблюдается у периндоприла [39]. Именно со способностью периндоприла проникать в ткани связывают его положительное влияние на адипокиновый профиль [29]. Необходимо упомянуть о снижении концентрации в крови на фоне приема периндоприла проатерогенного адипокина лептина и увеличении содержания адипонектина, обладающего кардио- и вазопротективными свойствами [29, 40].

В литературе имеются данные о способности периндоприла увеличивать концентрацию оксида азота в сосудистой стенке, что может оказывать прямое положительное воздействие на функцию эндотелия, процессы релаксации и ремоделирования артерий [31].

Другой компонент изучаемой нами фиксированной комбинации – индапамид – также можно назвать АГП с уникальными фармакологическими свойствами. Помимо прямой диуретической активности, индапамид демонстрирует дополнительные эффекты в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяющих веществ, как простагландин E2 и простаглицлин [41], благодаря чему достигается его положительное влияние на функции эндотелия. Кроме того, в экспериментальных работах обнаружена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза и выраженности ремоделирования артерий [41]. Выявленное положительное влияние индапамида на растяжимость артерий может быть обусловлено и тем, что данный препарат оказывает вазопротективное действие, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает

поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является еще одним патогенетическим звеном в повышении ригидности артериальной стенки [41].

Таким образом, исходя из результатов проведенного нами исследования, можно сделать вывод, что ФК И/П, помимо высокой антигипертензивной активности, обладает выраженными ангиопротективными свойствами, улучшает упруго-эластические свойства артериального русла, а также эффективно уменьшает ВАД, благодаря чему достигается оптимальное снижение риска развития ССО. В дополнение к этому применение ФК И/П (нолипрел А) представляет собой один из оптимальных вариантов рациональной комбинированной АГТ у пациентов среднего возраста на начальных стадиях АГ, а широкий спектр выпускаемых дозировок препарата позволяет обеспечить эффективный контроль АД на целевом уровне.

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

Ostroumova Olga D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Moscow: 2013, p.63. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М.: 2013, 63с.)
- Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. Kardiologiya 2017;57(12):62–72. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068. Russian (Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. Кардиология 2017;57(12):62–72. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068)
- Zhang Q.Q., Zhang X.J., Chang B.B. et al. [Blood pressure variability correlates with target-organ damage in elderly patients with hypertension]. [Article in Chinese]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2011;42(2):252–255.
- Tatasciore A., Renda G., Zimarino M. et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. Hypertension 2007;50:325–332.
- Ozawa M., Tamura K., Okano Y. et al. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. Clin Exp Hypertens 2009;31(8):669–679. DOI: 10.3109/10641960903407033.
- Kastanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K. et al. Interrelation of blood pressure variability and cardiovascular remodeling with development of arterial hypertension in old age. Arterial'naya gipertenziya 2016;22 (4):389–400. Russian (Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагущ А.К. и др. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Артериальная гипертензия 2016;22(4):389–400). DOI: 10.18705/1607-419X-2016224389400.
- Juhanoja E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K. et al. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. J Hypertens 2016;34(1):61–67. DOI:10.1097/HJH.0000000000000772.
- Madden J.M., O'Flynn A.M., Fitzgerald A.P., Kearney P.M. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. Hypertens Res 2015. DOI:10.1038/hr.2015.126.
- Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001;19(11):1981–1989.
- Kawai T., Ohishi M., Kamide K. et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. Hypertens Res 2013;36(3):232–239. DOI: 10.1038/hr.2012.162. Epub 2012 Oct 18.
- Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens 2006;20:529–536. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002023

14. Schillaci G., Bilo G., Pucci G. et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension: Findings From 2 Large Databases. *Hypertension* 2012;60:369–377. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
15. Eguchi K., Hoshida S., Schwartz J. E. et al. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. *Am J Hypertens* 2012;25(9):962–968. DOI: 10.1038/ajh.2012.75
16. Pringle E., Phillips C., Thijs L. et al., Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003;21:2251–2257.
17. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154–161.
18. Mena L.J., Maestre G.E., Hansen T.W. et al. on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Am J Hypertens* 2014;27(1):46–55.
19. Stevens S. L., Wood S., Koshiaris C. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:9:354: i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098.
20. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur heart J* 2006;27:2588–2605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
21. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016;15(2):4–19. Russian (Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016;15(2):4–19. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19)
22. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731–1768. DOI:10.1097/HJH.0b013e328363e964
23. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
24. van Sloten T.T., Stehouwer C.D. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016;4(1):24–27. DOI: 10.1159/000445354.
25. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203–1206. DOI: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
26. Kullo I.J., Bielak L.F., Turner S.T. et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension* 2006;47(2):174–179. DOI: 10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14.
27. Pavlova E.A., Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Effects of perindopril/indapamide fixed high dose combination on ambulatory blood pressure in subjects with previously uncontrolled arterial hypertension. *Arterial'naya gipertenziya* 2012;18(6):505–513. Russian (Павлова Е.А., Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Влияние высокодозовой фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ранее неконтролируемой артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2012;18(6):505–513).
28. Aksenova A. V., Elfimova E. M., Litvin A. Yu., Chazova I. E. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. *Systemic Hypertension* 2016;13(2):37–45. DOI: 10.26442/2075-082X_13.2.37-45. Russian (Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии 2016;13(2):37–45. DOI: 10.26442/2075-082X_13.2.37-45).
29. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Optimization of Control of Blood Pressure, Metabolic Disorders and Target Organs Protection With Fixed Perindopril and Indapamide Combination in Treated Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya* 2017;57(2):5–11. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11. Russian (Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2017;57(2):5–11. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11).
30. Protasov K.V., Sinkevich D.A., Reshina I.V. et al. Vascular effects of perindopril arginine and indapamide fixed combination in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya* 2012;52(9):8–14. Russian (Протасов К.В., Синкевич Д.А., Решина И.В. и др. Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2012;52(9):8–14).
31. Koz C., Baysan O., Yokusoglu M. et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009;15(7):PI41–5.
32. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945–2951. DOI: 10.1001/jama.290.22.2945.
33. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108(24):2993–2999. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF
34. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(5):H1802–10. DOI: 10.1152/ajpheart.01096.2001.
35. Rocha R., Martin-Berger C.L., Yang P. et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002;143(12):4828–36. DOI: 10.1210/en.2002-220120.
36. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1154–1159. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7305.
37. Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J* 2012;53(2):258–261. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
38. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007;50(1):219–227. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409.
39. Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Salasyuk A.S. et al. Algorithm for selection of antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome and hypertension. *Medical Council* 2013;9:56–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-56-64. Russian (Недогода С.В., Чалыби Т.А., Саласюк А.С. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Медицинский совет 2013;9:56–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-56-64).
40. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):85–97. DOI: 10.1038/nri2921.
41. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(6):637–645. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x

Поступила 09.10.18 (Received 09.10.18)

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, приверженность к терапии статинами.

Ссылка для цитирования: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Кардиология. 2019;59(3):27–35.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ приверженности пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) к терапии статинами и установление факторов, влияющих на нее; оценка степени достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с СГХС на фоне принимаемых дозировок статинов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 203 пациента с СГХС старше 18 лет (82 мужчины), средний возраст составлял $50,0 \pm 1,1$ года, определенная СГХС у 96 человек. Для оценки приверженности пациентов к терапии использовали опросник Мориски–Грина. **Результаты.** Привержены к гиполипидемической терапии были 57% пациентов с определенной СГХС, частично привержены – 16%, не привержены – 27%. Достижение целевых уровней ХС ЛНП составило 22,6% для определенной СГХС и 12,5% для возможной СГХС. Курение и пол не проявили себя как факторы, ассоциированные с приверженностью к терапии статинами при СГХС. Факторы, ассоциированные с повышением приверженности: возраст ($p=0,000003$), артериальная гипертензия (отношение шансов – ОШ 1,90 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,02 до 3,55; $p=0,044$), ишемическая болезнь сердца – ИБС (ОШ 2,99 при 95% ДИ от 1,50 до 5,97; $p=0,002$), инфаркт миокарда – ИМ в анамнезе (ОШ 5,26 при 95% ДИ от 2,03 до 13,60; $p=0,0006$), реваскуляризация миокарда в анамнезе (ОШ 20,3 при 95% ДИ от 2,64 до 156,11; $p=0,004$) и достижение пациентом целевых уровней липидов (ОШ 19,93 при 95% ДИ от 7,03 до 56,50; $p<0,0001$). Основной причиной отказа от назначения терапии статинами при СГХС была боязнь побочных эффектов – 87%. Основными причинами прекращения уже начатой терапии были миалгии (12%), повышение уровня трансаминаз (35%), кожные высыпания (12%), высокая стоимость препаратов (6%). Самостоятельное решение завершить терапию приняли 29% пациентов. **Выводы.** Привержены к терапии статинами 57% пациентов с определенной СГХС. Факторы, ассоциированные с повышением приверженности: возраст, АГ, наличие ИБС, ИМ, реваскуляризации миокарда в анамнезе, достижение пациентом целевых уровней показателей липидного состава крови. Достижение целевых уровней ХС ЛНП составило 22,6% при определенной СГХС и 12,5% – при возможной СГХС.

Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tihova G. P.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

LIPID LOWERING THERAPY WITH STATINS IN PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Keywords: familial hypercholesterolemia; hypolipidemic therapy; adherence to statin therapy.

For citation: Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tihova G. P. Lipid Lowering Therapy with Statins in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Kardiologiia. 2019;59(3):27–35.

SUMMARY

Aim: to analyze adherence of FH patients with familial hypercholesterolemia (FH) to the statin therapy and reveal factors, which influence it; to assess the degree of target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDLCH) achievement by FH patients on statin therapy. **Materials and methods.** We included in this study 203 FH patients aged >18 years (mean age 50.0 ± 1.1 years, 82 men). Definite FH was diagnosed in 96 persons, in the other patients FH was considered possible. For evaluating the adherence to therapy with statins we used the Morisky-Green questionnaire. **Results.** Among patients with definite FH 57% were adherent to lipid-lowering therapy, 16% were partially adherent, and 27% – not adherent. Target LDLCH levels were achieved in 22.6% and 12.5% of patients with definite and possible FH, respectively. Smoking and gender were not associated with adherence to statin therapy. Factors associated with higher adherence were age ($p=0.000003$), arterial hypertension (odds ratio [OR] 1.90, 95% confidence interval [CI] 1.02 to 3.55, $p=0.044$), ischemic heart disease (IHD) (OR=2.99, 95%CI 1.50 to 5.97, $p=0.002$), history of myocardial infarction (MI) (OR 5.26, 95%CI 2.03 to 13.60, $p=0.0006$), history of myocardial revascularization (OR 20.3, 95%CI 2.64 to 156.11, $p=0.004$) and the fact of achieving target LDLCH level (OR 19.93, 95%CI 7.03 to 56.50, $p<0.0001$). The main reason for the refuse from statin therapy in 87% of patients was fear of side effects. Main reasons for stopping of ongoing therapy were: myalgia, an increase in transaminases, skin rashes, and high cost in 12, 35, 12, and 6% of patients, respectively. The decision to withdraw therapy with statins was made by 29% of patients by themselves. **Conclusion.** In this study 57% of patients with definite FH were adherent to statin therapy. Factors associated with increased adherence were age, hypertension, IHD, history of MI, history of myocardial revascularization, achievement of target LDLCH level. Target LDLCH levels were achieved by 22.6 and 12.5% of patients with definite and possible FH, respectively.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) сопряжена с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и необходимостью проведения ранней агрессивной гиполипидемической терапии [1–3]. Статины являются препаратами первой линии для лечения пациентов с СГХС [3–5]. Однако данные исследований позволяют предполагать, что использование статинов в общепринятых дозах является недостаточно эффективным методом фармакологического снижения уровня холестерина (ХС), при этом их начинали применять слишком поздно, уже после развития выраженного атеросклероза [1]. В то же время высокоинтенсивные режимы терапии статинами через 2 года приводят к уменьшению толщины интимы-медии, тогда как низкоинтенсивная терапия статинами к таким результатам не приводит [6]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с подтвержденной/вероятной СГХС, не получавших статины, возрастал в 13 раз. Схожие результаты были представлены в когортных исследованиях, проводившихся в популяциях лиц с СГХС [1]. Результаты других исследований также позволяют предполагать крайне неудовлетворительное лечение пациентов с СГХС [7–9]. Отдельной проблемой является низкая приверженность пациентов с СГХС к гиполипидемической терапии [10].

Цель исследования: проанализировать приверженность пациентов с СГХС к терапии статинами и факторы, влияющие на нее; оценить степень достижения целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с СГХС на фоне принимаемых дозировок статинов.

Материалы и методы

В исследование были включены 203 пациента из Карельского регистра СГХС старше 18 лет, средний возраст $50,0 \pm 1,1$ года (82 мужчины), 96 человек с определенной СГХС, 91 с возможной, 16 с вероятной. СГХС диагностировалась на основании Голландских диагностических критериев The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [4].

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие в исследовании, проживание на территории Республики Карелия, диагноз СГХС согласно критериям DLCN [4].

Критерии исключения из исследования: уровень триглицеридов (ТГ) >3 ммоль/л, вторичный характер гиперлипидемии (сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром), выбывание из исследования в течение периода наблюдения по неконтролируемым причинам.

Продолжительность наблюдения составила $3,7 \pm 0,5$ года.

Проведенная научно-исследовательская работа одобрена на заседании Комитета по медицинской этике МЗ и СР РК и ПетрГУ (14 ноября 2013 г.), протокол № 29.

Генетический анализ на базе ИЭМ Санкт-Петербурга был выполнен 109 пациентам. Частота выявления мутаций рецептора ЛНП у пациентов с определенной СГХС в Карелии составила 42,3%, выявленные мутации характеризовались разнообразием, уникальностью и отсутствием эффекта основателя. Мутация R3500Q гена APOB нехарактерна для жителей Карелии, установлена низкая частота мутации FH – North Karelia (1:100). Были выявлены следующие новые мутации в рецепторе ЛНП: c.192del10/ins8 (p.(Ser65Glyfs*64), FsS44: D108X); c.195–196insT (p.(Val66Cysfs*64), FsV45: D108X); p.(Ser206Arg) (p.S185R, p.S206R); p.(Ser447Cys) (p.S426C, p.S447C); c.1686del8/ins (p.(Trp562Cysfs*5); FsW541: L547X; c.1686_1693delinsT); 2191delG (p.(Val731Serfs*6), FsV710: V715X); c.313+2T > G; p.(Cys82Ser) (p.C82S, p.C61S); p.(Trp620Ser), p.W620S, p.W599S).

Используя критерии DLCN, мы устанавливали диагноз «определенная» СГХС, если общее число баллов было более 8; «вероятная» – 6–8 баллов; «возможная» – 3–5 баллов. Диагноз исключали при сумме баллов менее 3. При постановке диагноза учитывали общепринятые критерии: наличие семейного анамнеза, отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): раннее развитие ССЗ у родственников первой степени родства – у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 60 лет; наличие ИБС или атеросклеротического поражения другого сосудистого бассейна у самого пациента; наличие родственника первой степени родства с гиперхолестеринемией; уровень ХС ЛНП у пациента и наличие характерных стигм СГХС (сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет). Отклик был получен от 191 (94%) пациента с СГХС. Характеристика пациентов, включенных в исследование, по возрасту и полу приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с СГХС, включенных в исследование (n=203)

Показатель	Вероятная СГХС (n=16)	Возможная СГХС (n=91)	Определенная СГХС (n=96)	P
Возраст, годы	50,2±4,2	48,5±1,7	51,2±1,5	0,51*
Мужчины	6 (37,5)	32 (35,2)	44 (45,4)	0,51**
Женщины	10 (62,5)	59 (64,8)	52 (53,6)	0,51**

Здесь и в табл. 2–7 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего и стандартной ошибки ($M \pm m$). СГХС – семейная гиперхолестеринемия; * – гипотеза о статистической значимости различия средних значений между группами проверялась методом ANOVA; ** – гипотеза о статистической значимости различия частот между группами проверялась с помощью критерия χ^2 .

Высокими дозами (ВД) статинов считали для аторвастатина 40–80 мг/сут, для розувастатина – 20–40 мг/сут; средними дозами (СД) статинов считали для розувастатина – 10–15 мг/сут для аторвастатина – 20–30 мг/сут, низкими дозами (НД) считали для аторвастатина 10 мг/сут, для розувастатина – 5 мг/сут, для симвастатина – 20–40 мг/сут.

В целях оценки приверженности пациентов к терапии использовали опросник Мориски–Грина [11], опрос проведен у 93 пациентов с гетерозиготной СГХС. Приверженными считали пациентов, ответивших на нижеследующие вопросы «нет» более 3 раз (набравшие более 3 баллов):

1. Забывали ли Вы когда-либо принимать препараты? (нет/да);
 2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (нет/да);
 3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (нет/да);
 4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (нет/да).
- Неприверженными считали пациентов, набравших 1 балл и менее.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Проверку статистической значимости различия эмпирического распределения исследуемых показателей с нормальным законом распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для проверки статистической значимости различия средних между группами применяли критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в случаях с нормальным распределением показателей. В иных случаях использовали непараметрические методы. Дихотомические показатели исследовали непараметрическими методами, включая таблицы сопряженности, расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ), критерий χ^2 . Для построения прогностической формулы приверженности использовали метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ терапии статинами у пациентов с СГХС

Нами была оценена проводимая гиполипидемическая терапия у 191 (75 мужчин, 39,3%) пациента с СГХС (табл. 2).

Из пациентов, включенных в анализ, принимали препараты 124 (64,9%). Высокие дозы статинов получал 31 (25%) пациент из общей группы. Следует отметить, что в группе с определенной СГХС 22% пациентов получали ВД статинов, в то время как в группе вероятной и возможной СГХС только 12% пациентов получали ВД статинов.

Обращает внимание, что среди пациентов с СГХС, получавших ВД статинов, число лиц с высшим образованием было в 3 раза больше, чем среди пациентов, при-

мавших НД статинов (32,3 и 11,8% соответственно; см. табл. 2). У пациентов, получавших ВД статинов, достоверно выше была длительность терапии – $5,3 \pm 0,7$ года по сравнению с $2,3 \pm 0,5$ года у пациентов, получающих НД статинов ($p = 0,001$; см. табл. 2). Кроме того, у пациентов, получавших высокодозовую терапию статинами, был достоверно выше исходный уровень ХС, составивший $10,2 \pm 0,3$ ммоль/л, по сравнению с $9,4 \pm 0,2$ ммоль/л пациентами, получавшими НД статинов ($p = 0,006$).

Не было выявлено гендерных различий среди пациентов, получавших различные дозы статинов. Кроме того, достоверно не различалось число курящих пациентов между подгруппами. У пациентов, получавших ВД статинов, было выявлено в 12,9% случаев наличие побочных эффектов, которые предположительно могли быть связаны с приемом статинов (миалгии, подъем активности трансаминаз); у лиц, получавших НД статинов, подобные побочные эффекты были выявлены в 10,3% случаев, однако различия недостоверны. Следует отметить, что у лиц, не получавших статины, подобные эффекты также выявлялись в 1,5% случаев.

Достижение целевого уровня ХС ЛНП

у пациентов с СГХС на фоне терапии статинами

В группе с вероятной СГХС ни один из пациентов не достиг целевого уровня ХС ЛНП. Это было связано с отказом от приема статинов (у пациентов молодого возраста, у женщин с планирующейся беременностью) и приемом в данной группе пациентов преимущественно НД статинов. Снизить исходный уровень ХС ЛНП на 50% удалось у 3 (18,8%) пациентов. В группе с возможной СГХС целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 11 (12,1%) пациентов.

В группе с определенной СГХС целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 22 (22,9%) пациентов, еще у 63 (66%) из этой группы удалось снизить уровень ХС ЛНП на 50%. Следует отметить, что именно пациенты с определенной СГХС характеризовались наибольшей приверженностью к терапии и чаще получали ВД статинов. Целевой уровень ХС ЛНП менее 1,5 ммоль/л был достигнут только у 5,7% пациентов с определенной СГХС.

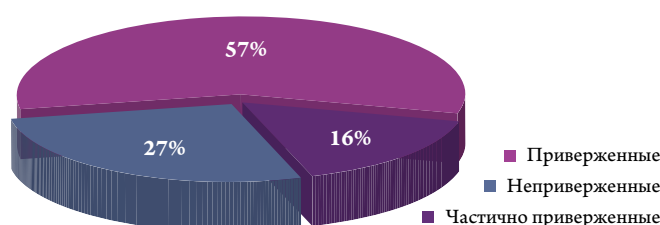


Рис. 1. Приверженность пациентов с определенной СГХС к терапии статинами, %.

Здесь и на рис. 2: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Таблица 2. Характеристика пациентов, получающих различные дозы статинов

Показатель	Всего	Принимали статины			Не принимали статины	
		Всего	ВД	СД	НД	
Всего	191 (100)	124 (64,9)	31 (16,2)	25 (13,1)	68 (35,6)	67 (35,1)
Мужчин	75 (39,3)	44 (35,5)	9 (29)	10 (40)	25 (36,8)	31 (46,3)
Женщин	116 (60,7)	80 (64,5)	22 (71)	15 (60)	43 (63,2)	36 (53,7)
Возраст, годы	50±1,1	54,8±2,0	54,6±2,0	56,7±2,6	54,2±1,8	41,9±1,9
АГ	113 (59,2)	87 (70,2)	23 (74,2)	11 (44)	53 (77,9)	26 (38,8)
Курение	32 (16,8)	16 (12,9)	4 (12,9)	3 (12)	9 (13,2)	16 (23,9)
ИМТ, кг /м²	28,0±0,5	28,4±1,2	27,9±1,2	30,1±1,7	28,2±0,7	26,2±0,8
ИБС	68 (35,6)	57 (46)	18 (58,1)	13 (52)	26 (38,2)	11 (16,4)
ИМ	35 (18,3)	32 (25,8)	12 (38,7)	8 (32)	12 (17,6)	3 (4,5)
Реваскуляризация миокарда	20 (10,5)	20 (16,1)	9 (29)	5 (20)	6 (8,8)	0
Достижение целевых уровней ХС ЛНП	18 (9,4)	18 (14,5)	6 (19,4)	5 (20)	7 (10,3)	0
Пациенты с нестабильным течением ИБС	15 (7,9)	12 (9,7)	0	3 (12)	9 (13,2)	3 (4,5)
Снижение исходного уровня ХС ЛНП на 50%	64 (33,5)	64 (51,6)	20 (64,5)	15 (60)	29 (42,6)	0
Приверженность	86 (45)	86 (69,4)	24 (77,4)	22 (88)	40 (58,8)	0
Длительность терапии, годы	3,7±0,5	3,8±0,8	5,3±0,7***	4,9±1,1**	2,3±0,5**,***	–
Побочные эффекты	15 (7,9)	14 (11,3)	4 (12,9)	3 (12)	7 (10,3)	1 (1,5)
Высшее образование	63 (33)	25 (20,2)	10 (32,3)	7 (28)	8 (11,8)	38 (56,7)
Исходный уровень показателей липидного состава крови						
ОХС, ммоль /л	9,4±0,1	9,7±0,3	10,2±0,3*	9,88±0,4	9,4±0,2*	8,9±0,2
ХС ЛНП, ммоль /л	6,7±0,1	7,0±0,2	7,4±0,3	6,8±0,3	6,8±0,2	6,2±0,2
ТГ, ммоль /л	1,8±0,1	2,0±0,2	1,9±0,1	2,0±0,2	2,1±0,1	1,5±0,1
ХС ЛВП, ммоль /л	1,5± 03	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1
Показатели липидного состава крови на фоне терапии статинами						
ОХС, ммоль /л	6,2±0,2	5,7±0,2	5,4±0,2	5,8±0,3	6,2±0,2	8,0±0,7
ХС ЛНП, ммоль /л	3,9±0,2	3,5±0,2	3,3±0,3	3,6±0,5	3,8±0,3	6,4±1,1
ТГ, ммоль /л	2,2±0,2	2,1±0,2	1,9±0,3	2,3±0,3	2,1±0,3	2,5±0,5
ХС ЛВП, ммоль /л	1,4±06	1,4±07	1,3±0,1	1,5±0,2	1,4±0,1	1,1

Здесь и в табл. 3–7: ВД – высокие дозы; СД – средние дозы; НД – низкие дозы; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ОХС – общий холестерин. * – $p=0,006$ в указанных группах, ** – достоверность различий между указанными группами $p=0,02$, *** – $p=0,001$ в указанных группах. В остальных группах достоверных различий между показателями не выявлено.

Результаты оценки приверженности пациентов с определенной СГХС к терапии по опроснику Мориски–Грина свидетельствуют, что только 57% пациентов были привержены к терапии (рис. 1). На вопрос, забывали ли когда-нибудь принимать гиполлипидемические препараты, 29 (31,2%) пациентов ответили утвердительно. Относятся невнимательно ко времени приема препаратов 10,2% пациентов. На вопрос, пропускали ли прием статинов, если после него отмечалось улучшение самочувствия, все пациенты ответили отрицательно. Если чувствовали себя плохо после приема препарата, 4 (4,3%) пациента пропускали последующий прием.

Приверженность пациентов с определенной СГХС к гиполлипидемической терапии

Нами была проанализирована клиническая характеристика пациентов с СГХС в зависимости от их приверженности к терапии (табл. 3).

Неприверженные пациенты были на 12 лет моложе приверженных (средний возраст $43,08 \pm 3,29$ года по сравнению с $55,80 \pm 1,71$ года; $p=0,000003$). Приверженные пациенты характеризовались также более высоким средним уровнем ОХС и ХС ЛНП, ТГ. Так, уровень ХС ЛНП в группе приверженных составил $7,75 \pm 0,23$ ммоль/л по сравнению с $7,40 \pm 0,31$ ммоль/л у неприверженных пациентов ($p=0,0007$).

Факторы, определяющие приверженность пациентов с определенной СГХС к гиполлипидемической терапии

Нами было рассчитано ОШ приверженности по сравнению с неприверженностью пациентов с СГХС для основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (пол, возраст, АГ, т. е. артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст., без гипотензивной терапии, курение, ожирение, т. е. индекс массы тела

Таблица 3. Клинико-биохимические показатели у пациентов с гетерозиготной СГХС, стратифицированных по уровню приверженности

Показатель	1-я группа, приверженные (n=53)		2-я группа, частично приверженные (n=15)		3-я группа, неприверженные (n=25)	
	M±m	p ₁₋₂	M±m	p ₂₋₃	M±m	p ₁₋₃
Возраст, годы	55,80±1,71	0,0104	48,07±3,29	0,307	43,08±3,29	0,000003
ИМТ, кг/м ²	28,32±0,78	0,330	30,23±0,91	0,025	27,00±0,91	0,046
Исходные уровни						
ОХС, ммоль/л	10,37±0,23	0,315	9,86±0,40	0,179	10,10±0,40	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	7,75±0,23	0,475	7,27±0,31	0,067	7,40±0,31	0,0007
ТГ, ммоль/л	1,68±0,10	0,0358	2,05±0,12	0,002	1,55±0,12	0,105
ХС ЛВП, ммоль/л	1,47±0,06	0,796	1,50±0,09	0,494	1,56±0,09	0,514
Билирубин, мкмоль/л	20,54±1,48	0,809	19,84±1,06	0,307	17,72±1,06	0,248
АсАТ, МЕ/л	27,43±1,49	0,0036	41,13±3,19	0,097	29,65±3,19	0,472
АлАТ, МЕ/л	26,50±1,55	0,0497	43,73±2,49	0,263	29,26±2,49	0,336
Глюкоза, ммоль/л	5,35±0,45	0,736	5,08±0,81	0,179	5,70±0,81	0,682
Длительность терапии, годы	6,27±0,66	0,155	2,00±0,3	0,452	5,00±0,4	0,164

Здесь и в табл. 7: АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 4. Ассоциация между приверженностью пациентов с СГХС к гиполипидемической терапии и наличием ССЗ и факторов риска развития ССО в анамнезе

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	0,85	От 90,46 до 1,580	0,62
Возраст ≥40 лет	2,62	От 1,35 до 5,07	0,004
Возраст ≥50 лет	2,81	От 1,49 до 5,31	0,0014
Наличие АГ	1,90	От 1,02 до 3,55	0,044
Курение	0,44	От 0,18 до 1,09	0,077
Ожирение (ИМТ >29 кг/м ²)	1,81	От 0,57 до 5,78	0,315
ХС ЛНП ≥6 ммоль/л	2,15	От 1,14 до 4,07	0,018
ХС ЛНП ≥8 ммоль/л	3,00	От 1,25 до 7,18	0,014
Наличие ИБС	2,99	От 1,50 до 5,97	0,002
Наличие ОИМ в анамнезе	5,26	От 2,03 до 13,60	0,0006
Реваскуляризация в анамнезе	20,3	От 2,64 до 156,11	0,004
Достижение целевых уровней липидов в крови	19,93	От 7,03 до 56,50	<0,0001

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Здесь и в табл. 5: ОИМ – острый инфаркт миокарда.

более 29 кг/м², а также наличия в анамнезе коронарного осложнения, реваскуляризации миокарда и достижения целевых уровней липидов крови (табл. 4).

Курение и пол не проявили себя как факторы, ассоциирующиеся с приверженностью у пациентов с СГХС (см. табл. 4). ИБС в анамнезе проявила себя как фактор, ассоциирующийся с повышением приверженности к терапии статинами, у пациентов с СГХС (ОШ 2,99 при 95% ДИ от 1,50 до 5,97; p=0,002). Наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе еще более повышало приверженность пациентов с СГХС к терапии (ОШ 5,26 при 95% ДИ от 2,03 до 13,60; p=0,0006). Наличие АГ также достоверно влияло на повышение приверженности пациентов к терапии статинами (ОШ 1,90 при 95% ДИ от 1,02 до 3,55; p=0,044). Наиболее статистически значимо повышали приверженность к терапии наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе (ОШ 20,3 при 95%

ДИ от 2,64 до 156,11; p=0,004) и достижение пациентом целевых уровней липидов в крови (ОШ 19,93 при 95% ДИ от 7,03 до 56,50; p<0,0001).

Несмотря на то что почти все исследованные переменные дали статистически значимые эффекты относительно приверженности/неприверженности пациентов, выбор прогностически значимых переменных был ограничен, так как почти все они имеют сильные ассоциации друг с другом как попарно, так и в комплексе. Мы остановились на 3, наиболее достоверно продемонстрировавших эффект приверженности/неприверженности и наименее сильно связанных друг с другом. Для прогностической модели оценки приверженности пациентов с СГХС к терапии статинами были выбраны 2 показателя с наибольшим уровнем статистической значимости различий средних между группой приверженных и неприверженных: возраст (p=0,000003); исходный уровень ХС ЛНП

Таблица 5. Результаты анализа приверженности пациентов с СГХС с помощью метода логистической регрессии

Показатель	Коэффициент	Ошибка коэффициента	p
Возраст	0,05	0,015	0,001
ХС ЛНП	0,29	0,15	0,540
ОИМ в анамнезе	0,78	0,30	0,010
Смещение	-3,90	1,30	0,003

($p=0,0007$); также 1 дихотомический показатель с наибольшей вероятностью значимого эффекта: ИМ (да/нет) ($p=0,0006$).

Результаты анализа приверженности пациентов с СГХС с помощью метода логистической регрессии представлены в табл. 5.

В результате анализа были получены следующие формулы:

Для прогноза ОШ приверженности/неприверженности ОШ (привер./непривер.) при известных значениях возраста, ЛНП и ОИМ в анамнезе:

$$\text{ОШ (привер./непривер.)} = \exp(-3,90 + 0,05 \times \text{Возраст} + 0,29 \times \text{ЛНП} + 0,78 \times \text{ОИМ})$$

Вероятность приверженности ($P_{\text{приверженности}}$) для данного пациента с известными значениями указанных 3 прогностических переменных рассчитывается по следующей формуле:

$$P_{\text{приверженности}} = 1 / (1 + 1 / \text{ОШ}) = 1 / (1 + 1 / \exp(-3,90 + 0,05 \times \text{Возраст} + 0,29 \times \text{ЛНП} + 0,78 \times \text{ОИМ}))$$

При этом AUROC=0,8048±0,0333.

Для порога классификации, равного 0,5, чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели равны и составляют 0,75.

Нами также была проанализирована приверженность пациентов с СГХС к терапии в зависимости от дозы статинов (табл. 6). Были объединены в связи со схожими тенденциями для увеличения объема выборки пациенты, получающие СД и ВД; мы объединили также неприверженных и частично приверженных пациентов. ОШ

Таблица 6. Приверженность пациентов с определенной СГХС к терапии в зависимости от дозы статинов

Доза статинов	Приверженные	Неприверженные + частично приверженные	Всего
СД + ВД	46	9	55
НД	40	25	65
Всего	86	14	120

Данные представлены в виде абсолютных частот.

НД – низкие дозы; СД – средние дозы; ВД – высокие дозы.

при данной стратификации больных составляет 3,19 (при 95% ДИ от 1,34 до 7,64; $p=0,009$) и является статистически значимым. Полученное ОШ указывает на то, что пациенты, принимающие СД и ВД статинов, имеют в 3 раза больше шансов на приверженность, чем пациенты, принимающие НД.

Наиболее «предпочтительными» в отношении приверженности являлись СД статинов, так как они дают наименьший процент (среди НД, СД и ВД) неприверженных пациентов, полное отсутствие частично приверженных и, соответственно, наибольший процент приверженных пациентов. В объединенной группе пациентов, принимающих СД и ВД, шансы приверженности более чем в 3 раза выше, чем в группе, принимающей НД. Все эффекты статистически значимы на заданном уровне 0,01.

Следует отметить, что из не достигших целевых уровней ХС ЛНП только 23% пациентов принимали ВД статинов.

Причины отказа от терапии статинами

В 87% случаев боязнь пациентов развития побочных эффектов препаратов. Были также проанализированы основные причины прекращения начатой терапии статинами пациентов с СГХС (рис. 2).

Миалгии как причина отказа от терапии статинами были выявлены у 12% пациентов, повышение трансаминаз – у 35%, у 12% – появление кожных высыпаний, в 6% случаев причиной служила высокая стоимость лекарств. В 29% случаев пациенты приняли самостоятельное решение «о достаточном объеме выполненной терапии» и прекратили прием препаратов самостоятельно без указания на развитие побочных эффектов. У 1 пациентки выявлена миопатия вследствие приема статинов.

Нами был проведен анализ основных биохимических параметров у пациентов с СГХС на фоне терапии статинами (табл. 7). Как видно из представленных данных, уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) у пациентов, получавших ВД статинов, был даже ниже (в среднем $23,2 \pm 1,5$ МЕ/л), чем у лиц, получавших

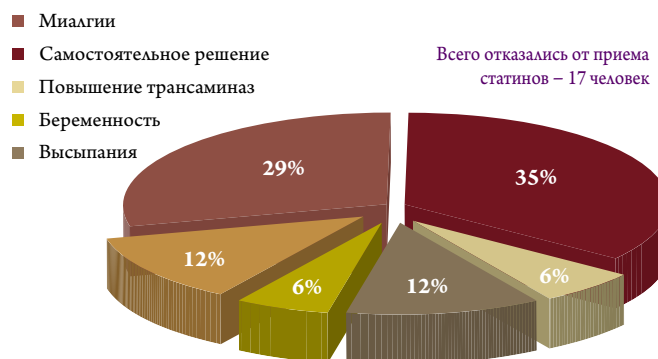


Рис. 2. Основные причины отказа от приема статинов у пациентов с СГХС.

Таблица 7. Основные биохимические параметры у пациентов с СГХС на фоне терапии статинами

Показатель	Всего	Принимали				Не принимали
		всего	ВД	СД	НД	
АлАТ >35 МЕ/л	28 (15,1)*	14 (11,3)	0	5 (20)	3 (4,4)	4 (6)
АлАТ >70 МЕ/л	3 (1,6)*	3 (2,4)	0	1 (4)	0	0
АсАТ >31 МЕ/л	31 (16,2)*	27 (21,8)	6 (24)	6 (24)	8 (11,8)	4 (6)
АсАТ >70 МЕ/л	2 (1)*	2 (1,6)	0	0	0	0
Билирубин, мкмоль/л	19,7±0,9	20,2±2,5	22,2±1,6	24,5±5,3	17,8±1,0	17,85±1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,3	5,3±0,6	5,9±1,1	4,9±0,34	5,0±0,1	4,8±0,2
АлАТ, МЕ/л	29,9±2,7	26,2±2,5	23,2±1,5	35,8±5,1	24,7±1,1	29,4±2,8
АсАТ, МЕ/л	30,2±1,6	29,0±2,6	27,8±2,6	33,0±3,6	28,4±2,1	29,0±2,6

* – указано число пациентов, соответствующих данным критериям.

СД ($35,8 \pm 5,1$ МЕ/л) и НД статинов ($24,7 \pm 1,1$ МЕ/л). Аналогичная тенденция прослеживалась с уровнем аспаратаминотрансферазы (АсАТ).

Достоверные различия по уровню билирубина были выявлены только между подгруппами, получавшими ВД и НД ($p=0,02$), достоверных различий между получавшими другие дозы статинов, а также в целом между группой получавших и не получавших статины, не выявлено ($p=0,232$).

В целом у 20% пациентов, получавших СД статинов, отмечалось повышение АлАТ более 35 МЕ/л и у 4% – более 70 МЕ/л. Возможно, именно это явилось ограничивающим фактором в выборе дозы препаратов у пациентов данной подгруппы. Статистически значимых различий по активности печеночных трансаминаз среди принимавших и не принимавших статины выявлено не было. Следует отметить, что уровень глюкозы у пациентов, получавших ВД, был выше ($5,9 \pm 1,1$ ммоль/л), чем у лиц, получавших СД ($4,9 \pm 0,34$ ммоль/л) и НД ($5,0 \pm 0,1$ ммоль/л). Кроме того, выявлены различия по уровню глюкозы среди принимавших ($5,3 \pm 0,6$ ммоль/л) и не принимавших ($4,8 \pm 0,2$ ммоль/л) статины. Однако ни в одной из подгрупп достоверных различий по уровню глюкозы выявлено не было.

Обсуждение

Достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с СГХС остается крайне неудовлетворительным. По данным А. Н. Rijlman и соавт., только у 21% пациентов с гетерозиготной СГХС удалось снизить уровень ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л [10]. Только у 22% пациентов с СГХС был достигнут уровень ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л и в другом исследовании [7]. Сходные результаты получили J.M. Galema-Boers и соавт., только у 19% были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП [12]. Безусловно, некоторые различия в данных исследованиях могут быть обусловлены тем, что целевые уровни для пациентов из группы высокого и очень высокого риска пересматривались. По нашим данным, достижение целевых уровней ХС ЛНП составило 22,6% для пациентов с определен-

ной СГХС и 12,5% для пациентов с возможной СГХС. Уровень ХС ЛНП менее 1,5 ммоль/л был достигнут только у 5,7% пациентов с определенной СГХС.

Следует отметить, что каскадный скрининг с помощью генетического анализа не только приводит к выявлению СГХС, но также способствует принятию решения о необходимости лечения. Так, после проведения генетического анализа число пациентов, получающих гиполлипидемическую терапию, увеличилось с 51 до 81% [7], что может подтверждать полученные нами результаты.

Причинами недостижения целевых уровней ХС ЛНП наряду с изначально высоким уровнем ХС ЛНП являются применение недостаточных доз статинов и то, что врачи воздерживаются от подбора дозы, несмотря на субоптимальность проводимой терапии [13]. Возможно, имеет смысл назначать пациенту с СГХС высокодозовую терапию статинами с первого приема. Так, было показано, что снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с СГХС на 44–49% приводило риск развития ССО к уровню такового у 55-летних пациентов без СГХС [9]. Было показано, что пациенты моложе 36 лет были в 10 раз менее привержены к терапии, чем лица старше 51 года. Пациенты с исходным уровнем ОХС менее 8 ммоль/л были в 4 раза менее привержены к терапии, чем те, у кого уровень ОХС был более 10 ммоль/л [12]. На принятие решения о необходимости терапии влияют возраст, уровень ХС ЛНП и ХС липопротеинов высокой плотности [7]. Однако некоторые авторы не выявили значительной разницы между знанием о заболевании СГХС и приемом препарата [14]. Повышали приверженность к терапии длительность предшествующей терапии, наличие ИБС в анамнезе [12]. По нашим данным, возраст статистически значимо повышал приверженность к терапии ($p=0,000003$). Кроме того, на приверженность пациентов с СГХС к терапии, по нашим данным, влияли ИБС в анамнезе (ОШ 2,99 при 95% ДИ от 1,50 до 5,97; $p=0,002$), наличие ИМ в анамнезе (ОШ 5,26 при 95% ДИ от 2,03 до 13,60; $p=0,0006$), артериальная гипертензия (ОШ 1,90 при 95% ДИ от 1,02 до 3,55; $p=0,044$),

наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе (ОШ 20,3 при 95% ДИ от 2,64 до 156,11; $p=0,004$) и достижение пациентом целевых уровней липидов (ОШ 19,93 при 95% ДИ от 7,03 до 56,50; $p<0,0001$). Исходный уровень ЛНП выше 6 ммоль/л повышает приверженность пациентов к терапии в 2 раза (ОШ 2,15 при 95% ДИ от 1,14 до 4,07; $p=0,018$), а уровень ≥ 8 ммоль/л – в 3 раза (ОШ 3,00 при 95% ДИ от 1,25 до 7,18; $p=0,018$).

Среди тех, кто не достиг целевых уровней, 27% получали комбинированную терапию – статин в максимальной дозе и эзетимиб [10, 15]. В целом же у 71% пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, удалось снизить уровень ХС ЛНП как минимум на 50%. Максимальные дозы статинов применялись у 34% пациентов, использующих статины. По данным литературы, максимальные дозы статинов в комбинации с эзетимибом были использованы у 25% пациентов. Выявлены следующие причины неиспользования максимальных доз липидснижающей терапии: побочные эффекты (14%), период подбора дозы (30%), нежелание пациентов (8%), удовлетворенность врачей достигнутым уровнем ХС ЛНП (32%), неизвестные (16%); 73% пациентов, не достигшие целевого уровня ХС ЛНП, не использовали максимальных доз статинов. По нашим данным, только 23% пациентов, не достигших целевых уровней ХС ЛНП, получали ВД статинов.

Около 80% пациентов с СГХС, получавших статины, не достигают целевых уровней, указанных в рекомендациях [10], даже при применении максимальных доз. По нашим данным, также пациенты, получающие ВД и СД статинов, только в 20% случаев достигают целевых уровней ХС ЛНП. Конечно, одной из причин может быть отсутствие приверженности пациентов к лечению [10], но у отдельных пациентов возможны резистентность к статинам [16], побочные эффекты [17, 18], индивидуальная вариабельность в снижении ХС ЛНП на фоне терапии статинами [18]. Следует отметить большие перспективы

в лечении пациентов с СГХС в связи с появлением нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PSK9 [13, 14], позволяющих как более эффективно достигать целевых уровней ХС ЛНП в случае их недостижения, так и применять их у пациентов с развитием побочных эффектов на прием статинов.

Приверженность к приему статинов уменьшается со временем, однако через год принимали препараты, по крайней мере, 80% пациентов [19]. Была показана высокая неприверженность к терапии пациентов при проведении первичной профилактики. После перенесенного ССО через год принимали препарат, по крайней мере, 90% пациентов [19, 20]. По нашим данным, наличие ИМ в анамнезе в 35,3 раза повышало приверженность к терапии статинами, реваскуляризация миокарда в анамнезе в 20 раз повышала приверженность пациентов к терапии.

Заключение

Проведенный нами анализ показал низкую частоту достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (22,6% при определенной семейной гиперхолестеринемии и 12,5% при возможной семейной гиперхолестеринемии), что указывает на необходимость активизации гиполипидемической терапии у пациентов данной группы.

При анализе факторов, влияющих на приверженность пациентов с семейной гиперхолестеринемией к терапии, курение и пол не проявили себя как факторы, ассоциирующиеся с приверженностью к лечению. Возраст, артериальная гипертензия, наличие ишемической болезни в анамнезе (особенно перенесенный инфаркт миокарда, наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе) проявляли себя как факторы, ассоциирующиеся с повышением приверженности к терапии статинами при семейной гиперхолестеринемии.

Information about the author:

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Victoriya A. Korneva – PhD.

E-mail: vikkorneva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. *Atherosclerosis* 1999;142:105–112.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478–3490a.
3. Sijbrands E.J., Westendorp R.G., Paola Lombard M. et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;149(2):421–425.
4. Karpov Ju.A., Bojcov S.A., Kuharchuk V.V. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2015;2:5–16. Russian (Карпов Ю.А., Бойцов С.А., Кухарчук В.В. Заключение совета экспертов национального общества по изучению атеро-

- склероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии 2015;2:5–16).
5. Reiner Ž. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(1):19–28.
6. Smilde T.J., Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357(9256):577–581.
7. Huijgen R., Kindt I., Verhoeven S.B.J. et al. Two Years after Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Majority on Cholesterol-Lowering Treatment but a Minority Reaches Treatment Goal. *PLoS ONE* 2010;5(2):e9220.
8. Huijgen R., Vissers M.N., Defesche J.C. et al. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(4):567–581.
9. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
10. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N. et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross — sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189–194.
11. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986;24(1):67–73.
12. Galema-Boers J.M., Lenzen M.J., van Domburg R.T. et al. Predicting non-adherence in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(4):391–397.
13. Broekhuizen K., Jelsma J.G., van Poppel M.N. et al. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with familial hypercholesterolemia? *BMC Public Health* 2012;12:348.
14. Hollman G., Olsson A.G., Ek A.C. Disease knowledge and adherence to treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21(2):103–108.
15. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423.
16. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(10):1057–1066.
17. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science* 2015;11(1):1–23.
18. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012–1022.
19. Perreault S., Dragomir A., Blais L. et al. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):1013–1024.
20. Rasmussen J.N., Chong A., Alter D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297(2):177–186.

Поступила 19.04.18 (Received 19.04.18)

Муратов Р. М., Бабенко С. И., Сачков А. С., Соболева Н. Н., Андрианова Е. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева»
Минздрава России, Москва, Россия

ПОСТЛУЧЕВОЕ ПОРАЖЕНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, протезирование клапанов сердца.

Ссылка для цитирования: Муратов Р. М., Бабенко С. И., Сачков А. С., Соболева Н. Н., Андрианова Е. А.

Постлучевое поражение клапанов сердца. Принципы диагностики и результаты лечения. Кардиология. 2019;59(3):36–42.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ специфики постлучевого поражения клапанного аппарата сердца и коронарных артерий с оценкой непосредственных результатов и рисков хирургического вмешательства. **Материалы и методы.** В отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева в период с 2004 по 2017 г. были обследованы и прооперированы 46 пациентов в возрасте от 35 до 81 года (средний возраст $56 \pm 12,4$ года); 80% пациентов составили женщины. Период от первичного облучения грудной клетки до хирургического лечения клапанной патологии составлял от 4 до 40 лет. Показанием к назначению торакальной радиотерапии являлись болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) у 23 (50%) пациентов, рак молочной железы у 20 (43%). **Результаты.** У 42 (91%) пациентов ведущим пороком являлся стеноз аортального клапана. По результатам ангиографии у 31 (67%) пациента диагностировано поражение коронарных артерий. Изолированное протезирование аортального клапана выполнено 14 (30%) пациентам, у остальных операции носили сочетанный характер. Летальность составила 11% (умерли 5 пациентов). Смертельных исходов среди пациентов, перенесших лучевую терапию после мастэктомии, в нашем исследовании не было. Основными нелетальными осложнениями являлись экссудативный перикардит у 6 (13%) больных, гидроторакс, требующий неоднократных плевральных пункций, – у 5 (11%). **Заключение.** Многообразие клинических проявлений лучевой болезни сердца и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость продолжительного динамического наблюдения за пациентами после торакального облучения с целью своевременного выявления и лечения кардиальных осложнений.

Muratov R. M., Babenko S. I., Sachkov A. S., Soboleva N. N., Andrianova E. A.
A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

POST RADIOTHERAPY LESIONS OF THE HEART VALVES. PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND RESULTS OF TREATMENT

Keywords: radiation therapy; breast cancer; prosthetics of heart valves.

For citation: Muratov R. M., Babenko S. I., Sachkov A. S., Soboleva N. N., Andrianova E. A. Post Radiotherapy Lesions of the Heart Valves. Principles of Diagnosis and Results of Treatment. Kardiologiya. 2019;59(3):36–42.

SUMMARY

Background. The use of radiation therapy for the treatment of tumors of the chest can lead to the development of cardiac pathology, including that of the valves and coronary arteries. **Study aim:** to analyze the specifics of post-radiation lesions of the valvular apparatus and coronary arteries, and to assess the immediate results and risks of surgical correction of detected defects. **Materials and methods.** In the Emergency department of surgery of acquired heart disease of A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery in the period from 2004 to 2017 were examined and operated 46 patients aged 35–81 years (mean age 56 ± 12.4 years, 80% women). The period from primary irradiation of the chest to surgical treatment of valvular pathology ranged from 4 to 40 years. Indications for thoracic radiotherapy were Hodgkin's lymphoma in 23 patients (50%), breast cancer – in 20 (43%). **Results.** Stenosis of the aortic valve was the leading defect in 42 patients (91%). According to coronary angiography, coronary artery disease was diagnosed in 31 patients (67%). Isolated aortic valve prosthesis was performed in 14 (30%) patients, other operations were combined. Hospital mortality was 11% (5 patients). There were no deaths among patients who underwent radiation therapy after mastectomy. Main nonlethal complications were: pericardial effusion in 6 patients (13%), hydrothorax requiring repeated pleural punctures in 5 patients (11%). **Conclusion.** The variety of clinical manifestations of radiation heart disease and its progressive nature emphasize the need for long-term dynamic observation of patients after thoracic irradiation in order to timely identify the pathology and eliminate the risk of sudden cardiac complications and the development of severe heart failure decompensation.

Изучение последствий лучевой терапии у пациентов с болезнью Ходжкина, раком молочной железы и другими злокачественными опухолями грудной клетки показало прямую зависимость клапанных и коронарных поражений от суммарной дозы и локализации полученного облучения. W. Machann и соавт. обнаружили, что через 10–20 лет после успешно проведенной лучевой терапии на область грудной клетки 42% выживших имеют патологию коронарных артерий и клапанного аппарата сердца [1]. Р. McGale и соавт., проанализировав результаты лечения 35 000 женщин, больных раком молочной железы, также пришли к выводу, что лучевая терапия значительно повышает риск развития ишемической болезни сердца, констриктивного перикардита и клапанного порока сердца [2]. Ряд исследователей сообщают об увеличении смертности от сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов в сравнении с общей популяцией [3–5]. Риск смерти от патологии сердца после лучевой терапии увеличивается, если пациент был молод на момент лечения, при этом прогноз ухудшается в отдаленном периоде после этого лечения и зависит от дозы радиации и зоны лучевого воздействия [6].

Известно, что радиотерапия вызывает повреждение эндотелия стенки сосудов, что приводит к гипоперфузии и ишемии. У 5,5–12,5% пациентов с болезнью Ходжкина была выявлена патология коронарных артерий при катеризации сердца уже через 3–8 лет после облучения [7, 8]. Причина развития клапанного фиброза и кальциноза до сих пор не выяснена. Многие пациенты получают комбинированное лечение, однако известно, что современные препараты, используемые для химиотерапии, также являются кардиотоксичными и вызывают повреждение эндотелия.

Учитывая особенности заболевания, объем поражения сердечных структур, степень распространения фиброза и кальциноза, а также наличие постлучевого кожного ожога у ряда пациентов, мы хотим поделиться собственным опытом хирургического лечения клапанной патологии у этой категории больных.

Материалы и методы

В отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева с января 2004 г. по декабрь 2017 г. были обследованы и прооперированы 46 пациентов в возрасте от 35 до 81 года с постлучевым поражением клапанного аппарата сердца (табл. 1). Средний возраст больных составил $56 \pm 12,4$ года. Среди них было 37 (80%) женщин. Все пациенты имели хроническую сердечную недостаточность III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=46)

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Мужчины/ женщины	9/37	20/80
Средний возраст, годы	56,0±12,4	
Онкопатология		
Рак молочной железы	20	43
Болезнь Ходжкина	23	50
Опухоль средостения	1	2
Миастения	1	2
Мезотелиома плевры	1	2
Сопутствующая патология		
Гипертоническая болезнь	13	28
Субклинический гипотиреоз	16	35
Сахарный диабет 2-го типа	4	9
ИБС	31	67
ИМ в анамнезе	2	4
ОНМК по ишемическому типу	2	4
ХОБЛ	7	15
ФК III/IV (NYHA)	33/13	72/28
Синусовый ритм	39	85
Фибрилляция предсердий	5	11
ЭКС	2	4
Химиотерапия (в анамнезе)	22	47,8

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – функциональный класс; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Средний возраст пациентов на момент проведения лучевой терапии составлял $27,6 \pm 10,3$ года (от 3 до 53 лет). Период от момента облучения до операции на сердце достигал $28,9 \pm 6,9$ года (от 10 до 42 лет). В анамнезе один (2%) пациент перенес тромбоэмболию легочной артерии, 6 (13%) до поступления в отделение для коррекции патологии клапанов сердца перенесли стентирование коронарных артерий, 2 (4%) пациентам были имплантированы электрокардиостимуляторы в связи с развитием полной поперечной блокады. Один пациент был ранее оперирован с выполнением пластики аортального и митрального клапанов, аортокоронарного шунтирования (АКШ) передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии.

Обследование больных помимо общеклинических методов исследования включало проведение электрокардиографии, эхокардиографии (при необходимости выполняли чреспищеводное исследование), изучение функции внешнего дыхания (спирометрии), ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов и коронарографию. Для оценки степени и распространения кальциноза основания сердца, состояния перикарда, наличия и объема перикардального и плеврального выпотов, определения степени постлучевого поражения легочной ткани всем пациентам была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки.

Эхокардиографию проводили на аппарате Sonos-2500 с помощью секторальных фазово-электронных датчиков с частотами 2,5 и 3,6 МГц и мультисекторного эхокардиографического датчика с частотой сканирования 5,0 МГц, также на аппарате Acuson CV70 трансторакальным датчиком Р4–2 из стандартных доступов (парастернальный, апикальный, паракостальный и супрастернальный).

Для статистической обработки данных применяли стандартный набор программ Microsoft Office Excel 2007 с вычислением максимальных, минимальных и средних значений.

Результаты

По результатам ангиографии у 31 (67%) пациента было диагностировано поражение коронарных артерий. Анализ данных спирометрии показал, что средняя жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила $2,2 \pm 0,57$ л, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – $1,78 \pm 0,5$ л. У 39 пациентов перед операцией зарегистрирован синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд/мин (от 65 до 98 уд/мин).

Показаниями к хирургическому лечению служили выраженная клапанная патология и сердечная недостаточность. У 40 (87%) пациентов хирургический доступ к сердцу осуществляли путем полной срединной стернотомии, J-образная мини-стернотомия выполнена 4 (9%) пациентам. Одной (2%) пациентке с тяжелым постлучевым поражением кожи передней грудной стенки выполнен двухплевральный доступ по четвертому межреберью с поперечным пересечением грудины. У всех пациентов основной этап хирургического вмешательства проводили в условиях фармакохолодовой кардиopleгии и гипотермического искусственного кровообращения (ИК). В качестве кардиopleгического раствора у всех пациентов применяли кустодиол. Системная гипотермия составляла $27,8 \pm 1,0^\circ\text{C}$ (от 24 до 32°C). Длительность ИК в среднем

составила $187 \pm 96,5$ мин (от 82 до 631 мин), время пережатия аорты $106 \pm 43,2$ мин (от 43 до 264 мин).

У 42 (91%) пациентов ведущим пороком был аортальный стеноз. Ряд вмешательств носил комбинированный характер (табл. 2).

Тринадцать (28%) пациентам одномоментно выполнено шунтирование коронарных артерий, при этом поражение артерий в основном носило проксимальный характер и так же, как и поражение клапанов, сопровождалось выраженным кальцинозом (рис. 1). До операции с ИК одному из этих пациентов было имплантировано 4 стента по поводу критического стеноза, вызванного кальцинозом коронарных артерий (см. рис. 1). Нами выполнено протезирование митрального и аортального клапанов и АКШ двух артерий аутовенозными трансплантатами. Только 2 (15%) из 13 пациентов было выполнено маммарокоронарное шунтирование, в остальных случаях использованы аутовенозные шунты. У 2 пациентов на фоне митрального стеноза был выявлен массивный

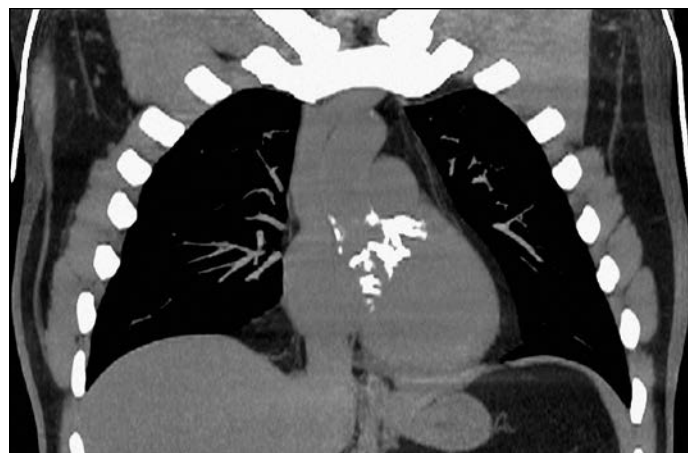


Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента С., 44 лет, через 26 лет после лучевой терапии по поводу лимфогранулематоза: кальциноз основания сердца, аортального клапана, корня аорты и проксимальных отделов коронарных артерий.

Таблица 2. Хирургические вмешательства (n=46)

Характер хирургического вмешательства	Абс. число	%
Протезирование АК	14	30
Протезирование АК + АКШ	9	17
Протезирование АК + пластика МК	4	9
Протезирование АК + пластика ТК	2	4
Протезирование МК	1	2
Протезирование МК + пластика ТК	2	4
Протезирование АК + протезирование МК	4	11
Протезирование АК, МК + пластика ТК	4	9
Протезирование АК + МК + пластика ТК + АКШ	3	4
Протезирование АК с расточкой ФК + АКШ	1	2
Протезирование АК + пластика коарктации аорты + миоэктомия МЖП по Морроу	1	2
Протезирование МК + пластика ЛЖ по Jatane	1	2

АК – аортальный клапан; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; ФК – фиброзное кольцо; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек.

A large, glossy heart shape is centered in the image, split vertically. The left half is a vibrant red, and the right half is a bright yellow. The heart has a 3D, glossy appearance with highlights and shadows. It is being held by four hands, with fingers visible at the top, bottom, and sides, suggesting it is being presented or shared. The background is a solid, bright white.

1 таблетка 2 раза в сутки

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

**Отличная
переносимость лечения¹**

1. Divchev D. et al. Cardiol Ther. 2017;6: 239-249. Дивчев Д. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249

тромбоз левого предсердия и выполнена тромбэктомия. Одной (2%) пациентке выполнена субтотальная перикардэктомия и в одном (2%) случае – торакомиопластика (в связи с медиастинитом).

Десяти (24%) пациентам в аортальную позицию были имплантированы биологические протезы – ксеноперикардальные каркасные и в 1 (2%) случае – ксеноперикардальный бескаркасный; 32 (76%) больным имплантированы механические протезы. По результатам трансторакальной эхокардиографии, выполненной в дооперационном периоде, размер фиброзного кольца аортального клапана составил $21,8 \pm 1,36$ мм (от 18 до 26 мм). На операции после иссечения створок выполняли тщательную декальцинацию фиброзного кольца с целью профилактики прорезывания швов, швы накладывали с использованием тефлоновых прокладок. Были имплантированы: 1 протез 18-го размера, 1–19-го размера, 7–20-го размера, 8–21-го размера, 4–22-го размера, 16–23-го размера, 2–24-го размера и 1–25-го размера. Только в 1 случае была выполнена расточка фиброзного кольца по методике Manouagian-Seybold-Eptyng. Средняя длительность пребывания больных в реанимационном отделении составила $5,0 \pm 3,6$ сут. Длительность пребывания в отделении достигала в среднем $12,7 \pm 6,5$ сут (от 7 до 47 сут), длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – от 5 до 2136 ч (91 день).

Из нелетальных осложнений, потребовавших более длительного пребывания в отделении, у 6 (13%) пациентов отмечался экссудативный перикардит и у 5 (11%) гидроторакс, требующий неоднократных плевральных пункций. Трех (6,5%) пациентам в послеоперационном периоде был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор в связи с развитием атриовентрикулярной блокады 3-й степени. Послеоперационный период осложнился у 3 (6%) пациентов трепетанием предсердий с последующим выполнением кардиоверсии и восстановлением синусового ритма. Острая сердечная недостаточность, по поводу которой потребовалось применение внутриаортальной баллонной контрпульсации в раннем послеоперационном периоде, диагностирована у 4 (8%) пациентов, в последующем 2 из них умерли в отделении реанимации и интенсивной терапии. Летальность составила 11% (умерли 5 пациентов). Все умершие ранее перенесли обширную лучевую терапию: 4 по поводу болезни Ходжкина и один пациент по поводу рака легких. Тяжелая дыхательная недостаточность с проведением трахеостомии и пролонгированной ИВЛ наблюдалась у 2 (4%) пациентов, в дальнейшем течение послеоперационного периода осложнилось присоединением пневмонии и развитием полиорганной недостаточности. Одна (2%) пациентка умерла на операционном столе от прогрессирующей острой сердечной недостаточности после третьей

операции в условиях ИК – протезирования митрального и аортального клапанов механическими протезами, АКШ ПНА и пластики свободной стенки правого желудочка. Смерть одного (2%) пациента наступила в раннем послеоперационном периоде от полиорганной недостаточности после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Еще 1 (2%) пациент скончался от прогрессирующей сердечной недостаточности и коагулопатии на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации. Среди пациентов, перенесших лучевую терапию в комбинации с мастэктомией, летальных исходов зарегистрировано не было.

Обсуждение

Цель нашего исследования – описать послеоперационное течение и осложнения после кардиохирургических вмешательств в группе пациентов после ранее перенесенного курса торакальной рентгенотерапии при лечении онкологических заболеваний органов грудной клетки (болезнь Ходжкина, рак молочной железы и др.). В нашем исследовании ранний послеоперационный период у оперированных больных в целом оказался благоприятным. Ни тип, ни количество ранних послеоперационных осложнений у пациентов, вошедших в исследование, не отличались от тех, которые обычно встречаются после открытой операции в условиях ИК. По данным других авторов, летальность варьировала от 0 до 13%. G. L. Nicks отмечает, что пациенты с радиационно-ассоциированным коронарным атеросклерозом имеют низкую оперативную смертность, но высокий риск развития дисфункции правого желудочка и дыхательной недостаточности [9]. Кроме того, у данной категории больных интраоперационное использование внутренней грудной артерии в качестве трансплантата при операции АКШ бывает невозможным. H. E. Schulman и соавт. считают, что в связи с низкой вероятностью долговременного функционирования внутренней маммарной артерии после ее облучения, следует рассмотреть вариант использования в качестве трансплантата подкожную вену бедра [10]. В нашем исследовании внутреннюю грудную артерию использовали у 2 из 13 пациентов при проведении шунтирования, однако ее выделение было затруднительным в связи с резким утолщением и склерозом внутренней грудной фасции в зоне прохождения маммарной артерии. Послеоперационный экссудативный перикардит и гидроторакс имелись у 11 (15%) пациентов, что привело к значительному удлинению послеоперационного периода пребывания в стационаре.

Известно, что микроциркуляторное повреждение, вызванное радиацией, приводит к ряду прогрессирующих легочных изменений, таких как плевропневмонит и фиброз легких. S. H. Abid и соавт. отмечают, что острая

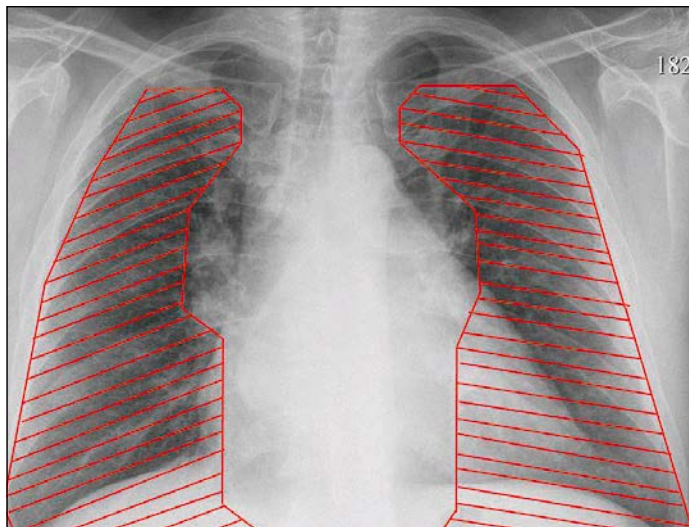


Рис. 2. Пример полей, используемых для облучения при болезни Ходжкина.

Заштрихованные области – зоны защиты легких.

радиационная травма легких обычно развивается в период от 2 нед до 3 мес после лечения и, как правило, ограничивается зоной облучения [11]. При этом «мягкая» постлучевая травма часто разрешается без соответствующего лечения, тогда как более обширное повреждение в период от 6 до 12 мес после облучения часто приводит к легочному фиброзу. На рис. 2 видны примерные зоны защиты легких во время проведения радиотерапии. Гистопатологические изменения острого повреждения легких заключаются в травмировании сосудистых эндотелиальных клеток и клеток альвеолярной оболочки, что в последующем приводит к тяжелым рестриктивным нарушениям легких, которые обнаруживаются преимущественно у пациентов после обширного торакального облучения. В то же время у женщин после частичного облучения органов грудной клетки после мастэктомии наблюдалось лишь незначительное снижение ОФВ₁ и форсированной ЖЕЛ.

К сожалению, при сборе анамнеза не всегда возможно иметь точную информацию о дозе облучения, которую получил пациент. От момента лучевой терапии до необходимости хирургического лечения клапанной патологии проходит обычно длительный период, не всегда сохраняется медицинская документация, особенно если лечение проводилось в раннем детстве или пациент изменил место жительства. В работе S. Siregar и соавт. подробные сведения о лучевой терапии были известны только у 10 из 12 пациентов [12]. В нашем исследовании интервал между лучевой терапией и кардиохирургией составил $28,4 \pm 6,9$ лет (от 10 до 42 лет). Почти у 50% больных дополнительно проводилась химиотерапия.

Летальность в нашем исследовании составила 11%, однако среди пациентов, получивших рентгенотерапию после мастэктомии, летальных исходов не было. A. S. Chang и соавт. сообщают о 13% летальности после

широкого облучения по поводу лимфогранулематоза, а в группе локального облучения смертность была значительно ниже – 2,4% [13]. В нашем исследовании все умершие пациенты составляли группу лимфогранулематоза с обширным облучением грудной клетки. Тяжелая дыхательная недостаточность с проведением трахеостомии и пролонгированной ИВЛ отмечена у 2 пациентов. Дыхательная дисфункция с развитием пневмонии и рецидивирующим плевральным выпотом с последующей реинтубацией при плохой вентиляционной механике была частым предвестником полиорганной недостаточности и смерти пациента в исследовании A. S. Chang и соавт. [13]. Многие зарубежные авторы считают, что данный тип осложнений может быть следствием поражения диафрагмального нерва, рецидивирующего гидроторакса и, возможно, легочного фиброза.

Заключение

Многие исследователи считают, что пациентов с ранее перенесенной лучевой терапией по поводу злокачественных новообразований грудной клетки и средостения следует рассматривать как особую категорию больных, мы придерживаемся аналогичного мнения. Эта популяция пациентов имеет большой спектр кардиальной и легочной патологии, которая может проявляться постепенно, и нуждается в длительном лечении. Ранний послеоперационный период у постлучевых больных в нашем исследовании достаточно хороший. Смертельных исходов у пациентов, перенесших лучевую терапию после мастэктомии, не было. Однако отдаленные результаты могут оказаться менее оптимистичными. S. Siregar и соавт. сообщают, что четырехлетняя выживаемость после операции на сердце составила всего 43%. Важно отметить, что у послеоперационных больных качество жизни в течение многих лет остается высоким. Таким образом, необходимо, чтобы врачи были осведомлены о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических пациентов, перенесших лучевую терапию органов грудной клетки. Многообразие клинических проявлений лучевой болезни сердца зачастую имеет длительный период скрытого течения с последующим возникновением выраженной симптоматики. Прогрессирующий характер заболевания подчеркивает необходимость раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами, получавшими торакальную радиотерапию, для своевременного выявления патологических изменений сердца и возможности их лечения. Во время выполнения кардиохирургической операции следует помнить о возможном кальцинозе основания сердца и аорты, поражения легочной ткани, перикарда, миокарда и крупных сосудов.

Information about the author:

A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Moscow, Russia

Sachkov Anton S. – PhD, MD.

E-mail: AnSachkov@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Machann W, Beer M., Breunig M. et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;79(4):1117–1123.
2. McGale P., Darby S.C., Hallb P. et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology* 2011;100(2):167–175.
3. Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C. et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am* 1995;1(1):33–42.
4. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 1:115–118.
5. Ng A.K., Bernardo M.P., Weller E. et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2101.
6. SHakar'yanc G.A., Kaplunova V.YU., CHekneva I.S. et al. Damage of the cardiovascular system after radiation therapy. *Cardiology* 2014;54(12):97–104.
7. King V., Constine L.S., Clark D. et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:881–889.
8. Applefeld M.M. and Wiernik P.H. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: Analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:1679–1681.
9. Hicks G.L. Jr. Coronary artery operation in radiation-associated atherosclerosis: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1992;53:670–674.
10. Schulman H.E., Korr K.S., Myers T.J. Left internal thoracic artery graft occlusion following mediastinal radiation therapy. *Chest* 1994;105:1881–1882.
11. Abid S.H., Malhotra V., Perry M.C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13:242–248.
12. Siregar S., de Heer F., van Herwerden L.A. Cardiac surgery in patients irradiated for Hodgkin's lymphoma. *Neth Heart J* 2010;18(2):61–65.
13. Chang A.S., Smedira N.G., Chang C.L. et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:404–413.

Поступила 23.04.18 (Received 23.04.18)

Кузьмин В. С.¹, Егоров Ю. В.², Розенштраух Л. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² «Институт экспериментальной кардиологии» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СПЕРМИНА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ В СЕРДЦЕ

Ключевые слова: полиамины, спермин, желудочковый миокард, потенциалы действия, рефрактерность, ишемия, аритмии.

Ссылка для цитирования: Кузьмин В. С., Егоров Ю. В., Розенштраух Л. В. Электрофизиологические эффекты спермина и его действие при моделировании ишемии в сердце. Кардиология. 2019;59(3):43–51.

РЕЗЮМЕ

Полиамины присутствуют в цитоплазме практически всех клеток организма и участвуют в регуляции множества внутриклеточных функций, в том числе проводимости ионных каналов, но их роль в регуляции активности сердца изучена мало. Цель исследования. Изучение электрофизиологических эффектов в желудочковом миокарде одного из эндогенных полиаминов – спермина. Материалы и методы. Исследование проводили с использованием многоклеточных препаратов желудочкового миокарда, а также препаратов перфузируемого по Лангендорфу сердца кролика и крысы. С помощью микроэлектродной техники, оптического картирования определяли влияние спермина на потенциалы действия (ПД) и проведение возбуждения в миокарде. Влияние полиамина на функциональный рефрактерный период (ФРП) оценивали с помощью программной электрической стимуляции желудочкового миокарда. Результаты. Внеклеточный спермин вызывал снижение длительности ПД в стенке желудочка сердца крысы в концентрациях 0,1–5 мМ. Однако в желудочковом миокарде кролика спермин только в концентрации 5 мМ вызывал незначительное укорочение ПД (на 4,7%). В перфузируемом сердце кролика спермин в концентрациях 0,1–1 мМ не влиял на желудочковый ФРП. Кроме того, в желудочковом миокарде перфузируемого сердца кролика и крысы спермин (0,1–1 мМ) не оказывал воздействия на скорость проведения и характер распространения возбуждения при нормоксической перфузии. В условиях моделирования ишемии внеклеточный спермин предотвращал снижение скорости проведения в левом желудочке изолированного сердца крысы. Выводы. Выявленные эффекты спермина в сердце могут быть связаны с подавлением поступления кальция в цитоплазму, особенно при ишемии. Однако антиишемическое действие спермина может быть видоспецифическим и наблюдаться только у грызунов.

Kuzmin V. S.¹, Egorov Yu. V.², Rozenshtraukh L. V.²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECT OF THE POLYAMINE SPERMINE IN NORMOXIC AND ISCHEMIC VENTRICULAR MYOCARDIUM

Keywords: polyamines; spermine; ventricular myocardium; action potentials; refractoriness; ischemia; arrhythmia.

For citation: Kuzmin V. S., Egorov Yu. V., Rozenshtraukh L. V. Electrophysiological Effect of the Polyamine Spermine in Normoxic and Ischemic Ventricular Myocardium. Kardiologiia. 2019;59(3):43–51.

SUMMARY

Cytoplasmic polyamines (PA) are involved in control of many cellular functions and are well known as regulators of so called inward-rectifier potassium ion channels. Nevertheless, functional significance of extracellular PA in the heart is poorly elucidated. Aim of this study was to study effects of endogenous PA spermine in the ventricular myocardium. Effects of the extracellular spermine were investigated in isolated multicellular preparations of rabbit and rat ventricular myocardium. Langendorff-perfused isolated rat and rabbit hearts were also used. Action potential (APs) duration and pattern of excitation in ventricular myocardium were estimated using standard microelectrode technique and optical mapping. Functional refractory periods were assessed in Langendorff perfused hearts with the help of programmed electrical stimulation of the ventricle. In this study extracellular PA spermine (0.1–5 mM) induced shortening of the APs in multicellular preparations of rat ventricular myocardium registered using sharp microelectrode technique. However, spermine caused only weak effect in preparations of ventricular myocardium from rabbit heart: highest tested concentration of spermine (5 mM) induced 4.7% APs shortening. Similarly, 0.1–1 mM of spermine was unable to alter substantially ventricular effective refractory periods in isolated perfused rabbit hearts. In two animal species tested (rat and rabbit) 0.1–1 mM of spermine failed to affect conduction velocity and activation pattern in ventricles of isolated Langendorff-perfused hearts under normoxia. However, in the rat no-flow model of ischemia-reperfusion extracellular spermine improved conduction of excitation in ventricles. Our results allow suggesting that extracellular spermine can prevent ischemia-induced proarrhythmic changes in ventricular myocardium probably due to reduction of calcium accumulation, but this effect is significant only when PA is applied in millimolar concentrations. Also, potential anti-ischemic effect of the PA may be species specific.

Полиамины – соединения, относящиеся к классу алифатических аминов. С тех пор как полиамины, имеющие биологическое происхождение, были кристаллизованы А. Левенгуком в 1678 г. [1], исследованию их свойств посвящено огромное количество работ. Полиамины присутствуют в норме в миллимолярных концентрациях в цитоплазме практически всех эукариотических клеток [2] и, скорее всего, имеют множество мишеней, вовлечены в целый спектр клеточных функций [3]. Эндогенные полиамины необходимы для синтеза и стабилизации нуклеиновых кислот, роста, пролиферация и дифференциации клеток [4, 5]. Начиная с середины XX века предпринимаются попытки воздействовать на метаболизм полиаминов в аспекте антираковой терапии [6]. Полиаминам посвящено множество работ в таких популярных областях науки, как исследование способов продления жизни и предотвращение старения. Предполагается, что повышенное потребление полиаминов способствует увеличению продолжительности жизни у экспериментальных животных и человека, в том числе за счет снижения тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8].

В 90-х годах прошлого века в ряде работ А. Лопатиным и К. Николсом был раскрыт механизм так называемого аномального выпрямления – свойства калиевых ионных каналов семейства KirX.X проводить в определенных условиях трансмембранный ионный ток односторонне [9–12]. Было установлено, что указанное свойство реализуется за счет цитоплазматических полиаминов, в основном спермина, которые, благодаря тому, что при физиологических значениях pH имеют положительный заряд, потенциал-зависимо блокируют пору ионных каналов KirX.X. Выяснение роли полиаминов в механизме аномального выпрямления стало крупным достижением в фундаментальной электрофизиологии. Калиевые токи, обладающие «аномальным выпрямлением», – IK_1 , $I_{ACh/ado}$, крайне важны для нормального функционирования кардиомиоцитов, так как играют основную роль в поддержании потенциала покоя, регуляции длительности потенциалов действия (ПД); опосредуют действие ацетилхолина, высвобождаемого из нервных окончаний при стимуляции парасимпатических нервов; ограничивают аритмогенные изменения электрической активности миокарда [13, 14]. Соответственно нормальная работа сердца невозможна без внутриклеточных полиаминов.

Помимо внутриклеточных функций, полиамины выполняют роль важных внеклеточных регуляторных соединений. Внеклеточные полиамины выступают в роли нейромодуляторов в мозге, накапливаются и высвобождаются глиальными клетками, поэтому их называют «глиотрансмиттеры» [15–17]. Внеклеточные полиамины могут регулировать проводимость потенциалзависимых ионных кальциевых и натриевых каналов, являются

агонистами кальцийчувствительных рецепторов в нейронах и гладкой мускулатуре [18–20].

В настоящее время множество работ направлено на исследование потенциальных антиаритмических свойств соединений, влияющих на ионные реполяризующие токи IK_1 (каналы семейства Kir) и IK . Антиаритмическое действие таких соединений обусловлено увеличением длительности ПД и рефрактерности. Хлорохин – соединение, сходное с хинидином (антиаритмическим препаратом IA класса), но являющееся блокатором IK_1 , т.е. обладающее свойствами полиаминов, проявляет антифибрилляторное действие в желудочках [21]. Антиаритмические эффекты отечественных антиаритмических средств нибентана и рефалона связаны с блокированием ионных токов IK [22]. Тем не менее роль именно внеклеточных полиаминов в регуляции биоэлектрической активности миокарда изучена крайне слабо, хотя в ряде стран полиамины применяются как биологически активные добавки к пище; на их основе разработано несколько фармакологических средств [23].

Цель настоящей работы заключалась в изучении электрофизиологических эффектов и потенциального антиаритмического или антиишемического действия одного из полиаминов – спермина – в желудочковом миокарде.

Материалы и методы

Исследование действия спермина проводили с использованием препаратов стенки правого желудочка (ПЖ) крысы, папиллярной мышцы кролика; на препаратах изолированного сердца кролика и крысы, перфузируемых по Лангендорфу, в норме и при ишемии/реоксигенации. В ходе экспериментов были соблюдены все требования этических норм работы с лабораторными животными. Источником экспериментальных животных служили сертифицированные питомники. Для экспериментов использовали половозрелых самцов кроликов породы шиншилла (2,5 кг) и крыс линии Wistar (200–250 г). Животных содержали в виварии в стандартных условиях, при световом режиме 12:12 с доступом к воде и пище *ad libitum*.

Регистрация ПД в стенке правого желудочка сердца крысы

Всего использовано 20 препаратов от 20 животных, которых наркотизировали уретаном (4 г/кг), забивали, вскрывали грудную клетку и извлекали сердце. Участок стенки ПЖ сердца изолировали, а затем помещали в перфузионную камеру. Нормоксическую перфузию многоклеточного препарата осуществляли раствором Кребса-Хензелята следующего состава: NaCl – 118,0 mM, KCl – 4,7 mM, $NaHCO_3$ – 25,0 mM, $MgSO_4$ – 1,2 mM, $CaCl_2$ – 2,5 mM, KH_2PO_4 – 1,2 mM, глюкоза – 5,5 mM,

при pH 7,3–7,4, температуре 37°C и постоянной оксигенации карбогеном (95% O₂ + 5% CO₂). Многоклеточные препараты стимулировали прямоугольными импульсами тока с амплитудой 2–3 В и частотой 6 Гц.

Электрически вызванные ПД отводили от эндокардиальной поверхности препаратов желудочков с помощью стандартных стеклянных микроэлектродов, заполненных 3 М KCl (сопротивление кончика 10–30 МΩ), подключенных к усилителю KS-700. Усиленный сигнал поступал на аналого-цифровой преобразователь (E-154, L-card, Россия) и затем обрабатывался на компьютере с помощью программы Power Graph 3.3. Во всех экспериментах с помощью программы MiniAnalysis 6.0.7 оценивали длительность ПД на уровне 50 и 90% реполяризации (ДПД50%, ДПД90%). ПД вызывали нанесением электрических стимулов при помощи серебряных электродов, соединенных со стимулятором ЭЛС-2 (частота стимуляции 6 Гц, длительность прямоугольных импульсов 2 мс, амплитуда импульсов 3–10 В). В контрольных условиях ДПД90% составила 56±7 мс; ДПД50% – 18±2 мс.

После часового периода адаптации в экспериментальную камеру подавали раствор, содержащий спермин («Sigma-Aldrich», США) в концентрациях 10 мкМ – 5 мМ, в течение 5 мин. Отмывка препарата между периодами действия спермина составляла 20 мин.

Регистрация ПД в папиллярной мышце кролика

Всего использовано 6 препаратов от 6 животных. Кроликов наркотизировали кетамин/ксилазиновой смесью (25/4 мг/кг), которую вводили в краевую вену уха. После установления наркоза грудную клетку вскрывали и извлекали сердце. Эффекты спермина исследовали в изолированных препаратах папиллярной мышцы ПЖ. Препараты папиллярной мышцы перфузировали при температуре 37°C раствором Тироде следующего состава (ммоль/л): NaCl – 130,0; KCl – 4,7; NaHCO₃ – 18,0; MgCl₂·6H₂O – 1,05; CaCl₂ – 1,8; NaH₂PO₄ – 1,2; глюкоза – 11. Раствор оксигенировали карбогеном (95% O₂, 5% CO₂), pH 7,4±0,1.

Электрически вызванные ПД регистрировали с помощью стандартной микроэлектродной техники по методике, описанной выше; оценивали ДПД50% и ДПД90% в контроле и при действии 10 мкМ – 5 мМ спермина (5 мин). Частота стимуляции папиллярных мышц кролика составляла 4 Гц. В контрольных условиях ДПД90% составила – 145±15 мс; ДПД50% – 115±10 мс.

Оценка параметров проведения возбуждения в желудочковом миокарде

Влияние спермина на скорость распространения возбуждения, анизотропию проведения возбуждения и дисперсию реполяризации в изолированном сердце

исследовали с помощью метода оптического картирования. Использовали препараты сердца кролика (всего 6). Ретроградную перфузию сердца осуществляли по стандартной методике Лангендорфа при температуре 37°C раствором Тироде указанного выше состава и постоянном перфузионном давлении 80 мм рт. ст.

После подключения изолированного сердца к установке и периода адаптации (10 мин) в течение 30 мин проводили насыщение тканей сердца потенциалчувствительным флуоресцентным красителем di-4-ANEPPS (5 мг/мл в 0,1% DMSO). Одновременно изолированное сердце перфузировали раствором Тироде, содержащим разбавитель электромеханического сопряжения BDM (1 г/л, 30 мин). После окончания окрашивания осуществляли перфузию изолированного сердца раствором Тироде, содержащим BDM или BDM и спермин в концентрациях 0,1; 0,3 и 1 мМ. Оценку электрофизиологических параметров проводили при действии спермина и ритме работы препаратов изолированного сердца в диапазоне частот 2,5–5 Гц. Эксперименты проводили при постоянном ритме работы препаратов изолированного сердца. Биполярные серебряные стимулирующие электроды располагали на эпикардиальной поверхности желудочков для формирования фронта волны возбуждения непосредственно в рабочем миокарде.

Регистрацию оптических сигналов, программный контроль оборудования, ввода и анализа данных осуществляли с помощью модифицированной системы визуализации флуоресцентных изображений, разработанной в лаб. проф. И.Р. Ефимова (Сент-Луис, США) на основе системы LabVIEW (National Instruments). Оптические сигналы регистрировали с пространственным разрешением 16×16 пикселей и временным разрешением от 460 до 500 кадров/с. Площадь картируемой области поверхности желудочкового миокарда составляла 16×16 мм. На основе оптических сигналов реконструировали изохронные карты активации желудочкового миокарда, определяли направление, характеризующееся максимальным проведением. Рассчитывали скорость проведения возбуждения в данном направлении (θ_{max}), а также скорость в направлении, перпендикулярном данному направлению (θ_{min}). Коэффициент анизотропии проведения рассчитывали как отношение θ_{max}/θ_{min}. Максимальную дисперсию реполяризации рассчитывали как описано ранее [24].

Оценка длительности желудочкового функционального рефрактерного периода желудочков

Желудочковый функциональный рефрактерный период (ЖФРП) оценивали в сердце кролика, перфузируемом по Лангендорфу. Эксперименты выполнены на 6 кроликах. После периода адаптации (10 мин) изолированное сердце

це перфузировали раствором Тироде, содержащим 0,1; 0,3 и 1 мМ спермина (30 мин). ЖФРП оценивали, используя «экстрасистолический» (S1S2) протокол. Для этого с помощью поверхностных электродов регистрировали электрограммы правого предсердия и желудочка, а ритм навязывали стимуляцией центра эпикардиальной поверхности левого желудочка с помощью серебряных электродов (длительность прямоугольных стимулов составляла 2–3 мс, амплитуда равнялась двум порогам).

Согласно протоколу давали 20 «прекондиционирующих» стимулов (S1) в базовом ритме, после чего наносили экстрасимул (S2), который следовал за последним preconditionирующим стимулом с уменьшающимся интервалом. Длительность ЖФРП определяли как минимальный интервал между последним preconditionирующим стимулом и экстрасимулом (S1S2), при котором S2-стимул приводил к возбуждению желудочка. Базовый ритм (S1S1) варьировали в диапазоне 2,5–5 Гц. На основе полученных данных строили кривые зависимости ЖФРП от базового ритма в контрольных условиях и при действии спермина.

Оценка параметров проведения возбуждения в желудочках при ишемии/реперфузии

Влияние спермина на скорость проведения возбуждения при ишемии/реоксигенации исследовали с помощью метода оптического картирования на препаратах изолированного по Лангендорфу сердца крысы (всего 13 препаратов). Перфузию осуществляли раствором Тироде по стандартной методике при температуре 37°C и постоянном перфузионном давлении 80 мм рт. ст. Эксперименты проводили при постоянном ритме работы препаратов изолированного сердца, который составлял 6 Гц. Биполярные серебряные стимулирующие электроды располагали на эпикардиальной поверхности левого желудочка.

Животных наркотизировали уретаном (4 г/кг), забивали, вскрывали грудную клетку и извлекали сердце. Подготовку (адаптацию, окрашивание) препаратов изолированного сердца крысы, регистрацию и анализ оптических сигналов осуществляли, используя di-4-ANEPPS и BDM.

После подготовки осуществляли перфузию раствором Тироде, содержащим только BDM (в контрольной группе) или BDM и 1 мМ спермина (10 мин, в экспериментальной группе). По окончании периода действия спермина для моделирования ишемических воздействий полностью прекращали проток перфузионного раствора через систему и, соответственно, коронарное русло изолированного сердца на 20 мин, но поддерживали температуру препаратов на уровне 37°C. Период, равный 20 мин, был выбран как интервал, заведомо не приводящий к блокам проведения и потере возбудимости. После оконча-

ния 20-минутного периода восстанавливали перфузию изолированного сердца, т.е. осуществляли реперфузию нормоксическим раствором, которая длилась 20 мин. Регистрацию оптических сигналов с поверхности желудочков осуществляли непосредственно до, а также после 20-минутного периода прекращения перфузии. Кроме того, оптические сигналы регистрировали по окончании 20-минутного периода реперфузии. На основе оптических сигналов реконструировали изохронные карты активации желудочкового миокарда и вычисляли скорость проведения возбуждения в левом желудочке.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 6.0. Статистически значимые различия между группами выявляли с помощью одно- или двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA (с последующим применением апостериорных тестов для множественных сравнений в группах с повторными или независимыми измерениями и внесением поправки Даннета) после предварительной проверки нормальности распределения в группах с помощью теста Шапиро–Вилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего за исключением репрезентативных записей.

Результаты

Влияние внеклеточного спермина на ПД в сердце крысы и кролика

Спермин вызывает статистически значимое ($p < 0,005$) дозозависимое снижение ДПД 50% и ДПД 90% в кардиомиоцитах стенки ПЖ крысы, начиная с концентрации 0,1 мМ. В концентрации 1 мМ спермин вызывает снижение ДПД 50% на $23 \pm 3\%$, ДПД 90% – на $15 \pm 3\%$. Спермин вызывает немного более выраженное снижение ДПД 50%, чем ДПД 90%. Пример экспериментальной записи ПД стенки ПЖ крысы в контроле и при действии спермина приведен на рис. 1. Кривые доза–эффект приведены на рис. 2.

В папиллярной мышце кролика спермин не вызывает изменения ДПД 50% вплоть до концентрации 5 мМ. Спермин вызывает небольшое, но статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ДПД 90% только в концентрации 5 мМ – на 4,7% (или на 6,8 мс при исходной длительности ПД 145 мс). Примеры экспериментальных записей ПД папиллярной мышцы кролика в контроле и при действии спермина, а также дозозависимость действия спермина показаны на рис. 3 и 4.

Влияние спермина на длительность функционального рефрактерного периода в желудочковом миокарде

На рис. 5 приведены кривые, отражающие длительность желудочкового функционального рефрактерного периода при различном базовом ритме (от 2,5 до

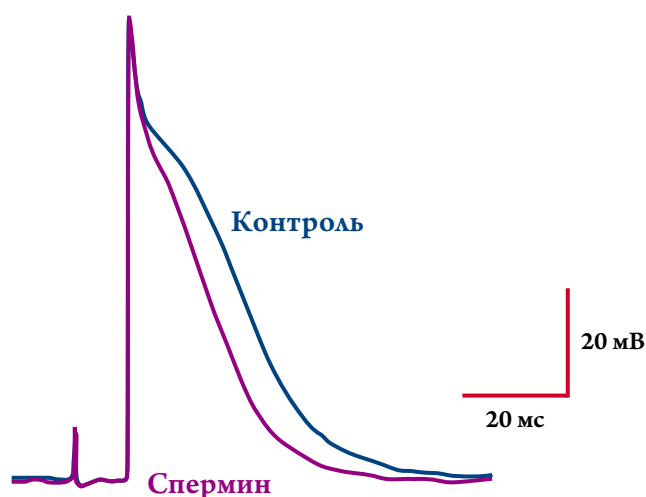


Рис. 1. Влияние 1 мМ спермина на потенциал действия стенки правого желудочка сердца крысы.

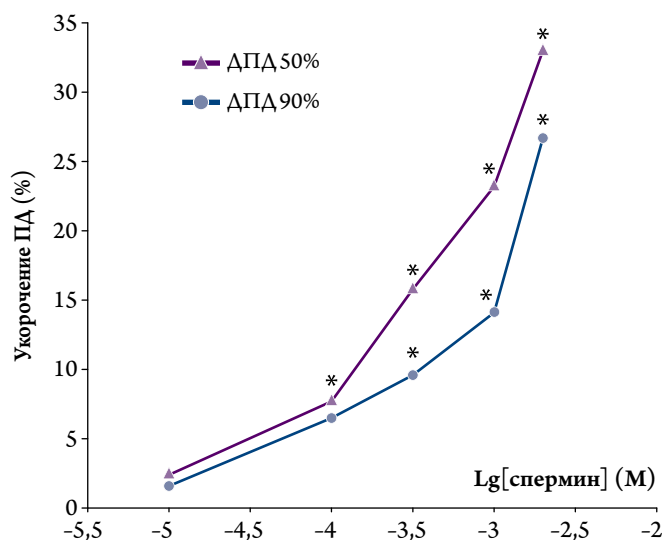


Рис. 2. Кривые доза–эффект для спермина в стенке правого желудочка сердца крысы.

ПА – потенциал действия; ДПА50%, ДПА90% – длительность потенциала действия на уровне соответственно 50 и 90% реполяризации. * – $p < 0,05$ (относительно контроля).

5 Гц) в изолированном сердце кролика. При снижении базового ритма длительность ЖФРП возрастает, что соответствует увеличению длительности желудочковых ПА и рефрактерности. Спермин в диапазоне концентраций 0,1–1 мМ практически не оказывал влияния на ЖФРП у кролика при всех протестированных значениях базового ритма. На рис.5 видно, что вид контрольной кривой и кривых, соответствующих различным концентрациям спермина, практически совпадает: наклоны контрольной и «экспериментальных» кривых не различаются.

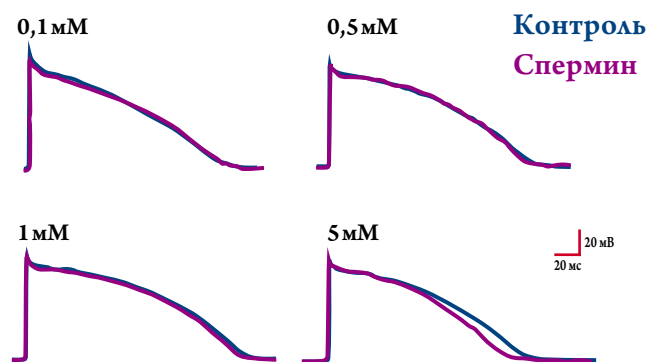


Рис. 3. Влияние 0,5–5 мМ спермина на потенциалы действия папиллярной мышцы кролика.

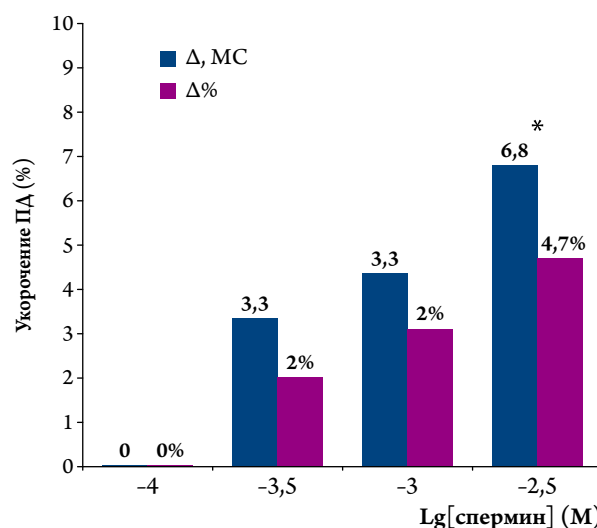


Рис. 4. Снижение длительности потенциалов действия на уровне 90% реполяризации (ДПА90%) в папиллярной мышце кролика, вызываемое внеклеточным спермином.

* – $p < 0,05$.

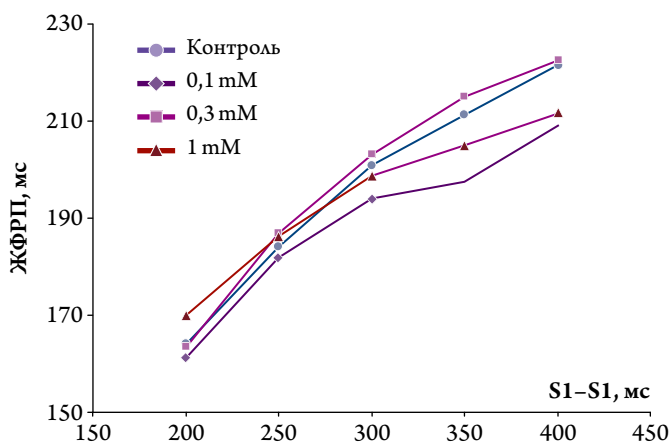


Рис. 5. Влияние спермина на длительность желудочкового функционального рефрактерного периода (ЖФРП) у кролика при разном ритме работы сердца.

По оси абсцисс – интервал между прекардиональными стимулами S1–S1.

Влияние спермина на характер проведения возбуждения в желудочковом миокарде при нормоксии

В диапазоне концентраций 0,1–1 мМ при нормоксической перфузии спермин не влиял на скорость проведения возбуждения в сердце кролика. Скорость проведения возбуждения в желудочковом миокарде в контроле составила $0,68 \pm 0,11$ м/с ($n=6$), при действии 0,1; 0,3 и 1 мМ спермина – $0,74 \pm 0,21$; $0,69 \pm 0,16$ и $0,64 \pm 0,13$ м/с (везде $n=6$), соответственно, при частоте следования ПД 2,5 Гц. При более высоком ритме следования ПД в желудочковом миокарде (3; 3,3 и 4 Гц) также не наблюдали статистически значимого изменения скорости проведения при действии 0,1–1 мМ спермина.

В наших экспериментах длительность ЖФРП лежала в диапазоне 170–210 мс. Таким образом, при частоте стимуляции 5 Гц интервалы возбуждения желудочкового миокарда приближались к длительности рефрактерного периода. При такой частоте стимуляции скорость проведения была статистически значимо ниже ($0,58 \pm 0,09$ м/с), чем при стимуляции с частотами 2,5–4 Гц. Однако даже в таких условиях, когда желудочковый миокард находился в состоянии частичной рефрактерности, внеклеточный спермин в концентрациях 0,1–1 мМ был не способен изменить скорость распространения возбуждения. Кроме того, ни в одной из протестированных концентраций спермин не влиял на анизотропию проведения.

На рис. 6 приведен репрезентативный пример изохронных карт активации участка левого желудочка сердца кролика в контроле и при действии 1 мМ спермина.

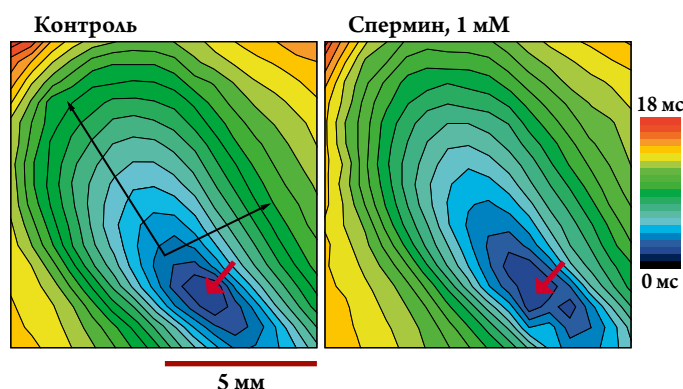


Рис. 6. Изохронные карты активации желудочкового миокарда сердца кролика при нормоксической перфузии в контрольных условиях и при действии спермина в концентрации 1 мМ.

Красная стрелка – место нанесения возбуждающего стимула. Ход времени отражается изменением цвета (синий – начало возбуждения, красный – конец возбуждения). Скорость проведения можно оценить по расстоянию между линиями-изохронами. Анизотропию проведения можно оценить по степени эллипсоидности изохрон. Черные стрелки указывают направления расчета $\theta_{\max}$ и $\theta_{\min}$.

Влияние спермина на характер проведения возбуждения в желудочковом миокарде при моделировании ишемии/реперфузии

Поскольку эффекты спермина, обнаруженные на этапе микроэлектродных исследований, в сердце крысы были значительно более выражены, чем в сердце кролика, то данную часть работы выполняли на препаратах сердца крысы.

В наших экспериментах спермин в желудочковом миокарде сердца крысы, как и в желудочке кролика, не приводил к изменению скорости проведения возбуждения в контрольных условиях. Однако спермин влиял на $\theta_{\max}$ после периода ишемии и во время реперфузии. В контрольных экспериментах 20-минутный период прекращения перфузии (моделирования ишемии) приводил к снижению $\theta_{\max}$ на $88 \pm 9\%$ от нормы (от $0,61 \pm 5$ до $0,07 \pm 0,01$ м/с; $n=7$). Однако к концу 20-минутного периода реперфузии в этих препаратах наблюдали восстановление $\theta_{\max}$, которая достигала $92 \pm 10\%$ (56 ± 6 м/с) от исходной. Если препараты изолированного сердца крысы перед моделированием ишемии перфузировали раствором, содержащим 1 мМ спермина, то к концу 20-минутного периода ишемии $\theta_{\max}$ снижалась статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольных условиях: $\theta_{\max}$ составляла $37 \pm 12\%$ от нормы ($n=6$). К концу 20-минутного периода реперфузии в изолированных сердцах, подвергавшихся предварительному воздействию спермина, наблюдали восстановление скорости проведения (до $89 \pm 14\%$), которое, однако, не отличалось статистически значимо от такового в контрольных экспериментах (рис. 7). Таким образом,

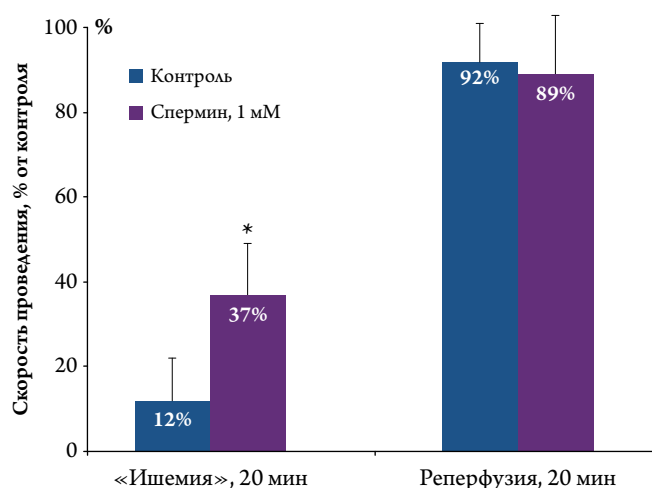


Рис. 7. Скорость проведения возбуждения ($\theta_{\max}$) в левом желудочке сердца крысы к концу 20-минутного периода тотального прекращения перфузии, моделирующего ишемию, а также к концу 20-минутного периода реперфузии в контрольных условиях и при действии спермина (1 мМ).

* – $p < 0,05$.

внеклеточный спермин способствует сохранению проведения возбуждения в желудочковом миокарде крысы при моделировании ишемии.

Обсуждение

В данной работе впервые исследовано влияние внеклеточного полиамина спермина на электрофизиологические параметры работы желудочкового миокарда сердца двух видов млекопитающих. Среди полиаминов молекулы путресцина, спермидина или спермина несут 2, 3 и 4 положительных заряда соответственно. В данной работе мы использовали спермин как полиамин, имеющий наибольший заряд при физиологических значениях pH и, соответственно, наименьшую трансмембранную проницаемость.

Влияние внеклеточного спермина на потенциалы действия в желудочковом миокарде. Ранее показано, что полиамины влияют на инотропию миокарда. Так, внеклеточный спермин в миллимолярных концентрациях вызывал отрицательный инотропный эффект в сердце крысы, перфузируемом по Лангендорфу. Этот эффект спермина не подавлял глибенкламид, блокатор калиевых ионных АТФ-зависимых каналов, которые относятся к семейству Kir. Влияние спермина на инотропию в данном случае не было связано с регуляцией каналов аномального выпрямления. Эффект спермина также не снимался блокаторами NO-синтаз, хотя установлено, что полиамины влияют на синтез оксида азота. Сделано предположение, что подавление сократимости миокарда при действии спермина является косвенным и связано с увеличением внеклеточного уровня АТФ, аденозина, которые в свою очередь снижают инотропию, активируя метаболитные пуриновые рецепторы P1 и P2Y [25]. В других работах показано, что при отрицательном инотропном эффекте, вызванном спермином в кардиомиоцитах крысы, наблюдалось снижение систолического уровня цитоплазматического кальция $[Ca^{2+}]_i$ [26].

В то же время сообщается о положительном инотропном эффекте полиаминов в сердце. Предполагается, что путресцин увеличивает сократимость миокарда за счет усиления активности аденилатциклазы, повышения уровня cAMP. Высказывается предположение, что внеклеточные полиамины могут являться слабыми агонистами β -адренорецепторов [27].

Реализация как положительного, так и отрицательного инотропного эффекта в миокарде невозможна без изменения биоэлектрической активности. В наших экспериментах внеклеточный спермин в желудочковом миокарде крысы вызывал снижение длительности ПД, хотя в достаточно высоких концентрациях. В желудочковом миокарде кролика спермин практически не влиял на ПД. Можно предположить, что эффекты внекле-

точного спермина в желудочковом миокарде являются видоспецифичными. Следует указать, что электрофизиологические механизмы формирования ПД у грызунов и кроликов существенно различаются.

В наших экспериментах спермин в диапазоне концентраций 10 мкМ – 5 мМ снижал длительность ПД преимущественно на уровне 50% реполяризации, т.е. в фазу ПД, соответствующую максимальному кальциевому трансмембранному току $ICa(L)$, который обеспечивает поступление «триггерного» Ca^{2+} в цитоплазму кардиомиоцитов. Показано, что в нейронах мозга внеклеточный спермин, несущий положительные заряды, в миллимолярных концентрациях способен уменьшать проводимость кальциевых каналов, проводящих $ICa(L)$ благодаря снижению локальной (примембранной) концентрации ионов Ca^{2+} [18]. Возможно, что, как и в случае нейронов, в кардиомиоцитах стенки желудочка сердца крысы эффект спермина обусловлен подавлением кальциевого тока, возможно, за счет неспецифического действия – уменьшения локальной концентрации кальция. Подавление $ICa(L)$ должно приводить к снижению $[Ca^{2+}]_i$ и, как следствие, отрицательному инотропному эффекту.

Причина, согласно которой спермин крайне слабо укорачивает ПД у кролика, остается невыясненной. Возможно, что кардиомиоциты кролика менее чувствительны к локальному примембранному изменению заряда и pH. Потенциал фазы плато ПД, т.е. периода, соответствующего току $ICa(L)$, несколько позитивнее у кроликов, чем у крыс. При позитивных значениях мембранного потенциала ингибирующее влияние спермина на кальциевый ток может быть меньше. Однако для подтверждения данного предположения требуются дальнейшие исследования.

Внеклеточный спермин не влияет на рефрактерность желудочкового миокарда кролика. Нами показано, что внеклеточный спермин не оказывает влияния на рефрактерность в желудочках кролика, по крайней мере, в условиях нормоксической перфузии. Анализ кривых желудочковая рефрактерность–ритм позволяет предположить, что внеклеточный спермин не дает ни аритмогенного, ни антиаритмического эффекта в нормальных условиях. Желудочковый миокард кроликов по электрофизиологическим характеристикам гораздо в большей степени, чем миокард крыс, схож с миокардом крупных животных, в том числе желудочковым миокардом человека. Результаты экспериментов с кроликами позволяют предположить, что у человека внеклеточный спермин слабо влияет на рефрактерность желудочков.

Как указывалось ранее, в желудочковом миокарде кролика спермин не влиял на длительность ПД. Эксперименты с оценкой рефрактерности служат допол-

нительным подкреплением того, что в сердце кролика внеклеточный спермин не действует на реполяризацию и, вероятно, калиевые реполяризующие токи, в том числе калиевые каналы аномального выпрямления.

Влияние спермина на проведение возбуждения в желудочковом миокарде в условиях нормоксической перфузии

Щелевые контакты в рабочем миокарде желудочков сформированы коннексинами Сх40 и Сх43, которые обладают высокой проводимостью и обеспечивают быстрое распространение возбуждения в рабочем миокарде.

Ранее показано, что внутриклеточный спермин блокирует ток межклеточных контактов. Степень блокирования щелевых контактов спермином (как и для Kir) является потенциалзависимой: блокирование контактов усиливается при деполяризации, которая, например, сопровождается ишемией. В диапазоне концентраций 0,2–2 мМ спермин блокирует до 90% тока, пропускаемого щелевыми контактами Сх40 при деполяризации на 10–20 мВ. Следует отметить, что спермин не блокирует межклеточный ток через Сх43 и таким образом проявляет селективность в отношении разных типов щелевых контактов [28, 29]. Вероятно, внутриклеточные полиамины могут регулировать межклеточную проводимость, участвовать в «изоляции» поврежденных (деполяризованных) кардиомиоцитов, изменять скорость и надежность проведения возбуждения в миокарде в различных условиях. Однако в наших экспериментах, как в сердце кролика, так и в сердце крысы, в условиях стандартной нормоксической перфузии внеклеточный спермин не влиял на параметры, характеризующие проведение возбуждения. Вероятно, внеклеточный спермин даже в высоких концентрациях не влияет на щелевые контакты.

Влияние внеклеточного спермина на проведение возбуждения в желудочковом миокарде при моделировании ишемии

Известно, что ишемия сопровождается снижением уровня цитоплазматического АТФ, повышением уровня $[Ca^{2+}]_i$, закислением внутриклеточной среды, ингибированием мембранных ферментов, таких как Na/K-АТФазы, и деполяризацией мембранного потенциала. Все эти факторы влияют на проведение возбуждения в миокарде [30, 31]. Ишемия приводит к уменьшению проводимости щелевых контактов, «изоляции кардиомиоцитов» и снижению скорости проведения возбуждения, а также надежности проведения в миокарде [32].

Как указано выше, внутриклеточный спермин, блокируя щелевые контакты, должен усиливать изоляцию кардиомиоцитов и снижать скорость поведения,

однако в наших экспериментах наблюдается противоположный эффект. В желудочковом миокарде крысы при ишемии/реперфузии, т. е. в условиях, когда проводимость щелевых контактов снижается, спермин поддерживал скорость проведения возбуждения. Можно предположить, что механизмы действия внутриклеточного и внеклеточного спермина различны или разнонаправлены.

В экспериментах на морских свинках и других лабораторных животных показано, что снижение внеклеточной и цитоплазматической концентрации кальция предотвращает падение скорости проведения возбуждения во время ишемии, увеличивает время ишемии, предшествующее возникновению блоков проведения, укорачивает длительность периода реперфузии, который необходим для восстановления параметров проведения в желудочковом миокарде до «нормального» уровня [33]. Увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах при ишемии является ключевым фактором, обуславливающим возникновение реперфузионных аритмий. В связи с этим один из возможных путей кардиопротекторного действия спермина может заключаться в ограничении проникновения внешнего Ca^{2+} в клетки.

В нашей работе показано, что внеклеточный спермин снижал ДПД50% в многоклеточных препаратах сердца крысы, возможно, за счет подавления ICa (L). Вероятно, спермин в желудочковом миокарде крысы при моделировании ишемии также подавляет ICa (L) и снижает $[Ca^{2+}]_i$, что способствует поддержанию скорости проведения. Является ли этот эффект результатом активации специфических рецепторов спермина на мембране кардиомиоцитов крыс, обусловлен прямым действием на ионные каналы или влияет на кальциевую проводимость опосредованно, через внеклеточные пурины, остается неизвестным. Ранее было показано, что полиамины могут снижать $[Ca^{2+}]_i$ во время ишемии/реперфузии за счет стимуляции продукции NO [34].

Поддерживая скорость проведения возбуждения при ишемии/реперфузии в желудочке, спермин снижает вероятность возникновения циркуляции возбуждения (*re-entry*) и нарушений ритма. Однако внеклеточный спермин был эффективен только у крыс, в отличие от кроликов. Результаты электрофизиологических экспериментов не позволяют сделать вывод, что внеклеточный спермин будет оказывать кардиопротекторное (антиишемическое, антиаритмическое) действие у человека, если только в реализации его эффектов не задействованы NO или внеклеточные пурины. Это предположение требует, однако, экспериментальной проверки.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 17-04-01634, РНФ 14-15-00268.

Information about the author:

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Kuzmin Vladislav S. – PhD of BSc.

E-mail: ku290381@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lewenhoeck D.A. Observationes D. Anthonii Lewenhoeck, De Natis E Semine Genitali Animalculis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1677;12:1040–1046.
2. Tabor C.W., Tabor H. Polyamines. Annu Rev Biochem 1984;53:749–790.
3. Russel D.H., Durie B.G.M. Polyamines in various pathological states. Prog Cancer Res Ther 1978;8:157–165.
4. van Dam L., Korolev N., Nordenskiöld L. Polyamine-nucleic acid interactions and the effects on structure in oriented DNA fibers. Nucleic Acids Res 2002;30(2):419–428.
5. Saminathan M., Thomas T., Shirahata A. et al. Polyamine structural effects on the induction and stabilization of liquid crystalline DNA: potential applications to DNA packaging, gene therapy and polyamine therapeutics. Nucleic Acids Res 2002;30(17):3722–3731.
6. Redgate E.S., Boggs S., Grudziak A. et al. Polyamines in brain tumor therapy. J Neurooncol 1995;25:167–179.
7. Eisenberg T., Abdellatif M., Schroeder S. et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. Nat Med 2016;22(12):1428–1438.
8. Soda K. Biological Effects of Polyamines on the Prevention of Aging-associated Diseases and on Lifespan Extension. Food Science and Technology Research 2015;21(2):145–157.
9. Lopatin A.N., Makhina E.N., Nichols C.G. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of intrinsic rectification. Nature 1994;372:366–369.
10. Nichols C.G., Lee S.J. Polyamines and potassium channels: A twenty five year romance. J Biol Chem 2018; pii: jbc.TM118.003344.
11. Lopatin A.N., Nichols C.G. Inward rectifiers in the heart: an update on I(K1). J Mol Cell Cardiol 2001;33(4):625–638.
12. Lopatin A.N., Makhina E.N., Nichols C.G. The mechanism of inward rectification of potassium channels: “long-pore plugging” by cytoplasmic polyamines. J Gen Physiol 1995;106(5):923–955.
13. Nerbonne J.M., Kass R.S. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. Physiol Rev 2005;85:1205–1253.
14. Yamada M., Kurachi Y. Spermine gates inward-rectifying muscarinic but not ATP-sensitive K1 channels in rabbit atrial myocytes. J Biol Chem 1995;270:9289–9294.
15. Masuko T., Kusama-Eguchi K., Sakata K. et al. Polyamine transport, accumulation, and release in brain. J Neurochem 2003;84(3):610–617.
16. Skatchkov S.N., Antonov S.M., Eaton M.J. Glia and glial polyamines. Role in brain function in health and disease. Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology 2016;10(2):73–98. Russian (Скачков С.Н., Антонов С.М., Итон М.Дж. Глия и глиальные полиамины. Роль в функционировании мозга в норме и патологии. Биол мембр 2016;33(1):3–31.
17. Biedermann B., Skatchkov S.N., Brunk I. et al. Spermine/spermidine is expressed by retinal glial (Müller) cells and controls distinct K+ channels of their membrane. Glia 1998;23(3):209–220.
18. Chen W., Harnett M.T., Smith S.M. Modulation of Neuronal Voltage-Activated Calcium and Sodium Channels by Polyamines and pH. Channels (Austin) 2007;1(4):281–290.
19. Díaz-Soto G., Rocher A., García-Rodríguez C. et al. The Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease. Int Rev Cell Mol Biol 2016;327:321–369.
20. Rogers A.C., McDermott F.D., Mohan H.M. et al. The effects of polyamines on human colonic mucosal function. Eur J Pharmacol 2015;764:157–163.
21. Noujaim S.F., Stuckey J.A., Ponce-Balbuena D. et al. Structural bases for the different antibrillatory effects of chloroquine and quinidine. Cardiovasc Res 2011;89(4):862–869.
22. Fedorov V.V., Sharifov O.F., Rosenshtaukh L.V. et al. Mechanism of antiarrhythmic action of nibentan on experimental model of vagotonic atrial fibrillation in the canine heart. Kardiologiya 1999;39(3):45–56. Russian (Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштаух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак. Кардиология 1999;39(3):45–56.)
23. Senanayake M.D., Amunugama H., Boncher T.D. et al. Design of polyamine-based therapeutic agents: new targets and new directions. Essays Biochem 2009;46:77–94.
24. Glukhov A.V., Reznik A.V., Kovalenko N.V. et al. Effect of Nibentan on Dispersion of Repolarization of Ventricular Myocardium in the Rabbit. Kardiologiya 2008;48(7):40–47. Russian (Глухов А.В., Резник А.В., Коваленко Н.В. и др. Влияние нибентана на дисперсию реполяризации миокарда желудочков кролика. Кардиология 2008;48(7):40–47.)
25. Guevara-Balcasara G., Querejeta-Villagomez E., Nuevo-Adallaa O. et al. Spermine-induced negative inotropic effect in isolated rat heart, is mediated through the release of ATP. Biochem Pharmacol 2003;66:157–161.
26. Ventura C., Ferroni C., Flamigni F. et al. Polyamine effects on [Ca2+]i homeostasis and contractility in isolate rat ventricular cardiomyocytes. Am J Physiol 1994;267:H587–H592.
27. Bordallo C., Cantabrana B., Velasco L. et al. Manuel Sánchez Putrescine modulation of acute activation of the α -adrenergic system in the left atrium of rat. Eur J Pharmacol 2008;598:68–74.
28. Musa H., Veenstra R.D. Voltage-Dependent Blockade of Connexin40 Gap Junctions by Spermine. Biophys J 2003;84:205–219.
29. Lin X., Fenn E., Veenstra R.D. An amino-terminal lysine residue of rat connexin40 that is required for spermine block. J Physiol 2006;570(2):251–269.
30. Rohr S., Kucera J.P., Kléber A.G. Slow conduction in cardiac tissue, I: effects of a reduction of excitability versus a reduction of electrical coupling on microconduction. Circ Res 1998;83(8):781–794.
31. Kagiya Y., Hill J.L., Gettes L.S. Interaction of acidosis and increased extracellular potassium on action potential characteristics and conduction in guinea pig ventricular muscle. Circ Res 1982;51(5):614–623.
32. Kléber A.G., Janse M.J., Wilms-Schopmann F.J. et al. Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart. Circulation 1986;73(1):189–198.
33. Hoeker G.S., Poelzing S. Attenuation of conduction slowing during global ischemia in guinea pig hearts through increased extracellular calcium. Biophys J 2017;112, (SPECIAL ISSUE 3): 401a.
34. Zhao Y.J., Xu C.Q., Zhang W.H. et al. Role of polyamines in myocardial ischemia/reperfusion injury and their interactions with nitric oxide. Eur J Pharmacol 2007;562(3):236–246.

Поступила 12.10.18 (Received 12.10.18)

Памяти Михаила Яковлевича Руда

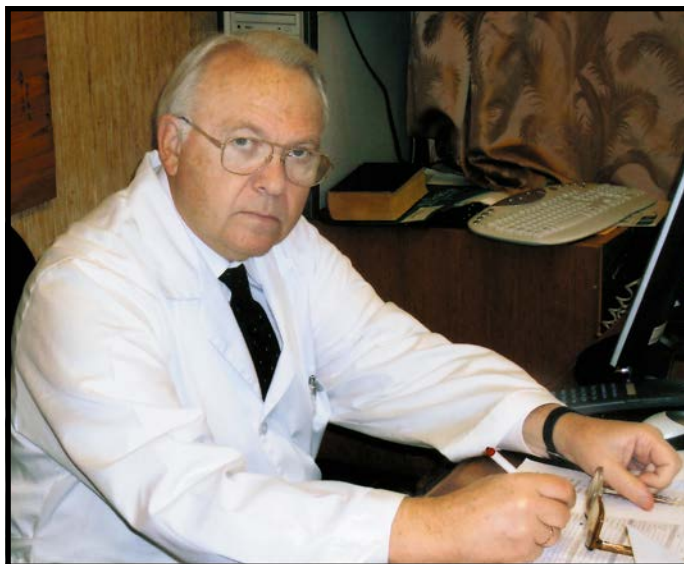
In memory of
Mikhail Yakovlevich Ruda

В феврале 2019 г. ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиолог, клиницист, ученый с мировым именем, всемирно признанный авторитет в области неотложной кардиологии, профессор Михаил Яковлевич Руда.

Михаил Руда родился 13 февраля 1940 г. в Москве, в семье врача-фтизиатра и библиотекаря. В 1963 г. Михаил Яковлевич окончил 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и поступил в клиническую ординатуру Института терапии АМН СССР, после завершения которой продолжил работать в Институте терапии (переименованном впоследствии в НИИ кардиологии им. А. А. Мясникова АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) первоначально в качестве врача, затем младшего и старшего научного сотрудника, заведующего отделением, и в течение многих лет, фактически до последних дней жизни, – руководителем отдела неотложной кардиологии.

Наследие Михаила Яковлевича огромно, бесценно и многогранно. М. Я. Руда являлся автором, организатором и исполнителем целого ряда важнейших исследований и достижений в области неотложной кардиологии: будучи еще совсем молодым специалистом, он участвовал в создании первого в мире кардиомонитора, который позволял контролировать не только ритм сердца, но и динамику сегмента ST ЭКГ. Вместе с академиком РАН Е. И. Чазовым Михаил Яковлевич стоял у истоков зарождения и создания специализированного отделения для лечения больных острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения, последующей разработки и внедрения системы поэтапного лечения больных острым инфарктом миокарда. М. Я. Руда принимал активное участие в первых курсах ВОЗ, посвященных принципам работы созданных палат интенсивного наблюдения для коронарных больных и новым подходам к лечению инфаркта миокарда, осложненного опасными для жизни аритмиями и кардиогенным шоком. М. Я. Руда являлся одним из авторов успешного внутрикоронарного введения тромболитика (фибринолизина) больному с инфарктом миокарда в 1975 г., что было выполнено впервые в мире и признано важнейшим вкладом отечественной медицины в мировую кардиологию.

М. Я. Руда одним из первых в СССР и Российской Федерации исследовал и внедрял в клиническую практику новые технологии для лечения тяжелых осложнений острого инфаркта миокарда (отека легких и кардиогенного шока), проводил изучение нарушений проводимости сердца с разработкой прогноза и тактики лечения при различных вариантах поперечных внутрисердечных блокад при остром инфаркте миокарда. Михаилом Яковлевичем предложены и доказаны преимущества введения тромболитиков при инфаркте на догоспитальном этапе; исследованы и внедрены в клиническую практику такие отечественные препара-



ты, как проурокиназа, блокатор гликопротеиновых рецепторов П2/Ша тромбоцитов монофрам и др. За исследование эффективности антиаритмического препарата нибентан М. Я. Руда в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии РФ.

Не существует ни одного раздела неотложной кардиологии, в которой бы Михаил Яковлевич не оставил свой след, и перечень его приоритетов и достижений можно было бы продолжать бесконечно долго.

Михаил Яковлевич являлся автором более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищено 7 докторских и 32 кандидатских диссертаций.

На протяжении последних лет значительное количество времени и сил М. Я. Руда отдавал Обществу специалистов по неотложной кардиологии, являясь Председателем правления и Почетным Президентом Общества, Главным редактором журнала «Неотложная кардиология». Под его руководством подготовлены современные Национальные рекомендации по острому коронарному синдрому, многократно проводились обучающие школы по неотложным состояниям в кардиологии для кардиологов и врачей общей практики. По книгам и лекциям Михаила Яковлевича учился и воспитывается не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Михаил Яковлевич не одно десятилетие был членом редколлегии ведущего профильного журнала «Кардиология». Его мнению всегда можно было доверять, а рецензии относительно научного содержания статей по инфаркту миокарда пользовались непререкаемым авторитетом.

Михаил Яковлевич относился к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, являлся профессионалом высочайшего уровня, обладал глубокой и всесторонней эрудицией – его знания и опыт клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов.

Память о Михаиле Яковлевиче Руда навсегда останется в сердцах друзей, коллег и близких.

Выражаем искренние соболезнования родным и близким и скорбим вместе с ними о большой утрате.

Бойцов С. А., Демкина А. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ В РОССИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, смертность, профилактика, диспансерное наблюдение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром.

Ссылка для цитирования: Бойцов С. А., Демкина А. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А.

Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53–59.

РЕЗЮМЕ

Смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы является наиболее острой проблемой в России. По данным Всемирной организации здравоохранения, стандартизованный коэффициент смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации остается одним из самых высоких в Европе. В настоящем обзоре представлены статистические данные по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации, проведен анализ оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения за 2017 г. Дана информация о деятельности первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров. В статье предложен комплекс мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Boytsov S. A., Demkina A. E., Oshchepkova E. V., Dolgusheva Yu. A.

National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

PROGRESS AND PROBLEMS OF PRACTICAL CARDIOLOGY IN RUSSIA AT THE PRESENT STAGE

Keywords: cardiovascular diseases; mortality; prevention; dispensary observation; ischemic heart disease; arterial hypertension; acute coronary syndrome.

For citation: Boytsov S. A., Demkina A. E., Oshchepkova E. V., Dolgusheva Yu. A.

Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. Kardiologiia. 2019;59(3):53–59.

SUMMARY

Mortality of the population due to diseases of the cardiovascular system is the most acute problem in Russia. According to the World Health Organization, the standardized death rate from cardiovascular diseases in the Russian Federation remains one of the highest in Europe. This review presents statistical data on morbidity and mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and analyzes the delivery of medical care to patients with these diseases in 2017. Information about activity of primary vascular departments and regional vascular centers is given. The article suggests a set of measures aimed at improvement of the provision of medical care to patients with cardiovascular diseases.

Достаточно устойчивая тенденция снижения смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации (РФ), наблюдаемая на протяжении последних лет, обусловлена эффективными профилактическими мерами, направленными на повышение объема и улучшения качества оказания медицинской помощи (МП) больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также позитивными трендами со стороны социально-экономических факторов. Однако стандартизованный коэффициент смертности (СКС) от БСК в РФ остается одним из самых высоких в Европе [1].

Особенностью смертности в РФ является то, что наибольшее число потерянных лет потенциальной жизни обусловлено смертностью среди мужчин моложе

60 лет [2]. Уровень смертности мужчин в 1,8 раза выше, чем у женщин. Данная разница, наиболее вероятно, связана с более высокой частотой пагубного потребления алкоголя и табака, а также повышенного артериального давления (АД) у мужчин [3]. В общей популяции здоровых и больных граждан распространенность высокого риска развития ССЗ у мужчин составляет 53,3%, а у женщин – 37,7% [3].

Кроме того, в РФ наблюдается большая вариабельность смертности между регионами. Так, по данным Росстата, в 2016 г. средние значения СКС от БСК составили $495,9 \pm 105,4$, минимальные показатели были зафиксированы в Республике Ингушетия (242,3), а максимальные (895,4) – в Еврейской автономной области [4].

По данным эпидемиологических исследований, вариативность уровня смертности на территории России в определенной мере может быть объяснена уровнем экономического развития регионов, бытовыми условиями проживания людей, а также объемами продаж водки [5].

К субъектам РФ с наименьшим уровнем потерянных лет потенциальной жизни относятся регионы Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, г. Москва, г. Санкт-Петербург, Белгородская область, Пензенская область, Республика Татарстан, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ. Наиболее высокий уровень потерянных лет потенциальной жизни регистрируется в Дальневосточном федеральном округе, исключая Республику Саха (Якутия), в 7 из 12 регионов Сибирского федерального округа (Республика Хакасия, Забайкальский край, Иркутская и Кемеровская области, Республика Алтай, Республика Бурятия, Республика Тыва), а также в Курганской, Новгородской, Псковской, Тверской, Брянской областях и Ненецком автономном округе [4].

Еще одной важной особенностью смертности в РФ является то, что 67% всех смертей происходит вне стационаров. Уровень внебольничной смертности в России в 3–5 раз превышает таковой в странах Западной Европы и Северной Америки, при этом возраст смерти россиян на 8–12 лет меньше [6]. В значительной степени это может быть связано с недостаточным уровнем грамотности населения в вопросах здоровья, что обуславливает несвоевременное обращение за медицинской помощью, в том числе поздний вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП) при неотложных состояниях, недостаточным охватом больных с хроническими заболеваниями диспансерным наблюдением (ДН), а также с неразвитостью гериатрической помощи.

В значительной мере отражением этой ситуации является то, что на территории РФ наблюдается большая доля смертности от хронических форм и малая доля от острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) [7]. Так, средний показатель вклада острых форм ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) в СКС от БСК у мужчин старше 50 лет в РФ за период с 1999 по 2013 г. составил 10,3%, у женщин – 7%, а, например, в США – 19,1 и 16,3% соответственно [4, 8].

За период с 1999 по 2013 г. в России 33% от всех смертей вследствие БСК были отнесены к хроническим формам ИБС, которые в настоящее время не рекомендуются для обозначения причин смерти. Так, 24,5% случаев причин смерти было объяснено наличием атеросклеротической болезни сердца, 6,7% – неуточненной хронической ишемической болезни сердца и 1,9% – атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни [8, 9]. Перечисленные диагнозы зачастую устанавливаются у пожилых лиц, умер-

ших дома без последующего вскрытия, или при наличии гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (КА) по данным вскрытия, а также в отсутствие диагноза ИБС в амбулаторной карте. Таким образом, по мнению ряда исследователей, в РФ наблюдается завышение показателей смертности от хронических форм ИБС [8–11].

Поиск и анализ причин, которые могут обуславливать высокую смертность населения РФ от БСК, являются одним из ключевых моментов дальнейшего совершенствования оказания МП. В настоящее время высокая смертность больных с ССЗ в первую очередь связана с распространенностью факторов риска (ФР) развития болезней сердца и сосудов и их неэффективной коррекцией, а также с недостаточной доступностью и качеством МП, особенно высокотехнологической [6]. Вопрос обеспечения кадрами актуален во многих регионах страны, но в среднем коэффициент обеспеченности кардиологами на 10 тыс. населения в 2017 г. на территории РФ составил 0,94, тогда как в Великобритании он равен 0,53, в Швеции – 0,92, на Мальте – 0,43, во Франции – 1,05. Укомплектованность поликлиник кардиологами равна 82%, а в стационарах этот показатель достигает 93% [12]. По данным мониторинга Минздрава России, обеспеченность кардиологическими койками составляет в среднем по стране $3,47 \pm 0,77$ (от 1,46 до 5,23). В 50% регионов страны укомплектованность штатных должностей специалистов по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения равна 100%, а в 30% субъектов РФ – от 80 до 99% [12]. Таким образом, представленные показатели свидетельствуют об отсутствии дефицита кадров в области кардиологии и коечного фонда. Скорее всего, в настоящее время высокая смертность пациентов связана с недостаточной эффективностью использования коечного фонда и укомплектованности штатов в РФ, что подтверждается отсутствием связи между обеспеченностью койками и кардиологами и СКС от БСК в регионах РФ.

Известно, что почти 60% смертности вследствие ССЗ зависит от распространенности в популяции таких ФР, как артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена, дислипидемия, курение и употребление алкоголя [6]. В последние годы в системе здравоохранения РФ практике выявления и коррекции перечисленных ФР среди населения уделяется все возрастающее внимание. Данная медицинская стратегия неоднократно подтверждала свою эффективность в ряде стран Европы и приводила к снижению смертности от БСК [13]. Так, проведенная с 1991 по 2005 г. программа мер первичной профилактики в Польше, имевшей в конце 80-х годов прошлого столетия достаточно сходную с нашей страной ситуацию со смертностью, за счет мер, направленных на уменьшение основных ФР, способствовала снижению

смертности на 54%, в то время как действия в области вторичной профилактики обеспечили 37% вклад в снижение смертности [6, 13]. Таким образом, формирование здорового образа жизни (ЗОЖ) всей нации является одной из главных задач современной медицины и каждого медицинского работника.

Однако следует отметить, что долгое время первичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в РФ, работе органов здравоохранения со здоровым населением уделялось недостаточное внимание. В 2013 г. Минздрав России поддержал проведение исследования «Эпидемиологические сердечно-сосудистые заболевания в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), целью которого были оценка распространенности ФР в российской популяции, изучение связи между медицинскими и социально-экономическими показателями, а также влияния ФР на конечные точки исследования [5]. По данным С.А. Бойцова и соавт., приверженность к ЗОЖ снижает смертность от всех причин на 39%, а от ССЗ на 36%. Наиболее эффективными критериями ЗОЖ являются употребление овощей и фруктов ежедневно не менее 400 г, умеренная и высокая физическая активность (ФА), нормальное употребление поваренной соли и отсутствие курения [14].

В 2016 г. в НМИЦ профилактической медицины Минздрава России была разработана «Стратегия формирования ЗОЖ, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 г.» [15]. По мнению разработчиков, основные меры Стратегии должны быть направлены именно на стимулирование ведения ЗОЖ среди населения страны и обеспечение для этого необходимых условий. В настоящее время на территории РФ наблюдается положительная динамика отношения населения к ЗОЖ. Результаты опроса населения Аналитическим центром Левады в 2011 г. и 2017 г. свидетельствуют об увеличении частоты занятий физкультурой в оздоровительных целях; в 2011 г. каждый четвертый опрошенный занимался спортом, в 2017 г. – каждый третий [16]. Среди респондентов заметно сократилось число курильщиков, а также отмечено уменьшение употребления алкоголя. В 1,5 раза снизилась доля покупателей, которые при покупке продуктов не читают информацию об их составе (в 2011 г. – 32%, в 2017 г. – 22%). Однако показатель, характеризующий наличие избыточной массы тела, в среднем увеличился, свидетельствуя, что все большая часть населения страдает избыточной массой тела. Таким образом, люди до сих пор, как правило, не считают, что состояние их здоровья тесно связано с качеством питания. Более избирательное и критичное отношение к качеству продуктов все еще недоступно для 1/4 населения, живущих за чертой бедности. Очевидно,

что комплекс мер ЗОЖ должен расширяться, дополняться новыми инструментами, и прежде всего, в плане стимулирования правильного питания и достаточной ФА, и в конечном итоге – борьбы с избыточной массой тела.

Важным практическим механизмом реализации профилактического направления в медицине и формирования ЗОЖ является двухэтапная система диспансеризации определенных групп населения и последующего ДН, ключевые задачи которых направлены на раннее выявление ХНИЗ, в том числе БСК [17]. В 2015 г. в рамках диспансеризации ССЗ были диагностированы у 5,3 млн человек, в 2016 и 2017 г. – у 7,2 и 7,8 млн человек соответственно, при этом доля впервые выявленных пациентов с заболеваниями системы кровообращения составляет 4,7 и 4,4% соответственно. Однако за 5-летний период число пациентов с ИБС в стране практически не изменилось и составило 5 128 на 100 тыс. населения в 2012 г., 5 288 – в 2017 г., что свидетельствует о существующих сложностях между процессами выявления лиц с ИБС и постановки их на ДН. В отношении АГ ситуация более позитивная в плане своевременности взятия пациентов под наблюдение, поскольку отмечается рост числа таких пациентов – с 8 539 на 100 тыс. населения до 10 366 в 2017 г. [4, 12]. Хотя, возможно, это является и следствием увеличения распространенности АГ на фоне роста частоты развития ожирения у мужчин. Однако это предположение может быть проверено по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2, результаты которого ожидаются в ближайшее время.

Таким образом, выявление пациентов с ХНИЗ является не единственной задачей диспансеризации. Обеспечение эффективного постоянного ДН за пациентами с ХНИЗ и лицами с высоким риском их развития – ведущий элемент профилактики. При этом в 1/2 регионов РФ меньше 60% пациентов с ИБС находятся на ДН. Следует иметь в виду, что коэффициент корреляции «полнота охвата ДН пациентов с ИБС и смертностью от ИМ» составил в 2017 г. $-0,3$ ($p < 0,05$). В 1/2 регионов около 35% больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), находятся на ДН (среднее значение – $36,6 \pm 14,5\%$, от 10,5 до 83%) [4, 12].

Данные крупных регистров, проведенных в РФ за последние годы, также свидетельствуют, что в рамках ДН больных с ССЗ имеются серьезные недоработки [18, 19]. Так, по данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА, у больных АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) наиболее часто, хотя и недостаточно, применялась эхокардиография – у 35,5% при ИБС и у 35,2% пациентов с ХСН. При этом обращает внимание минимальное число выполнения больным ИБС дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (8,9%), стресс-тестов

(3,7%) и коронарографии (2,5%). В значительной степени следствием невыполнения клинических рекомендаций по диагностике ССЗ является большая доля случаев неподтверждения диагнозов ИБС и ХСН, которые были выставлены ошибочно в 16,8 и 25,2% случаев соответственно. Последующий анализ данных, полученных в регистре РЕКВАЗА, позволил выявить ряд недостатков и в лечении пациентов с ССЗ. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) назначались только 65% пациентов с ХСН. Всего лишь 51% больных ИМ в анамнезе получали β -адреноблокаторы. Явно недостаточно назначались статины – у 28% пациентов с ИБС и у 38% пациентов, перенесших ИМ. К сожалению, такая же негативная ситуация наблюдается в лечении ФП у больных ИБС, АГ и ХСН. Антиагреганты назначались в 58,9% случаев, варфарин – в 0,9%, а новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) – в 0,5% случаев. Однако в процессе динамического наблюдения за этими больными в течение 43 мес было отмечено увеличение частоты применения антитромботической терапии до 61,8, 12,7 и 10% для антиагрегантов, варфарина и НПОАК соответственно [18].

Важным критерием эффективности ДН больных с ССЗ является достижение целевых уровней АД и холестерина. По данным Регистра артериальной гипертензии (2017 г., $n=29\,126$) и амбулаторного регистра РЕКВАЗА ($n=3\,600$), достижение целевого уровня АД $<140/90$ мм рт. ст. отмечено только у 38% пациентов, а целевого уровня общего холестерина в крови $<5,0$ ммоль/л – у 32% [18, 19].

Ожидается больше наблюдается назначение препаратов основных классов для лечения пациентов с ССЗ в стационарах. Так, по данным госпитального регистра РЕКВАЗА, лечение ингибиторами АПФ/БРА проводилось у 87% пациентов с ХСН, а β -адреноблокаторы получали 78% пациентов, перенесших ИМ. Терапия статинами была назначена 68% пациентов с ИБС, при этом у пациентов с ИМ в анамнезе этот показатель был значительно выше и составлял 77% [18].

Снижение смертности от ССЗ невозможно без улучшения оказания МП больным с острыми формами ИБС. По данным Мониторинга Минздрава России, с 2012 по 2017 г. наблюдается тенденция к росту заболеваемости острым ИМ с 130,6 до 135,3 случая на 100 тыс. населения [4, 12], что с учетом фактора снижения смертности от БСК, скорее всего, свидетельствует об улучшении выявления ИМ по причине более своевременного обращения за МП пациентов и лучшей организации работы СМП. Комплекс мер по совершенствованию экстренной и неотложной МП больным с острыми сосудистыми заболеваниями («сосудистая программа» 2008–2012 гг.), реализованный практически во всех регионах страны, привел к снижению смертности от ИМ с 47,1 до

39,1 и заболеваемости повторным ИМ – с 24,7 до 23,1 случая на 100 тыс. населения. В рамках «сосудистой программы», имевшей характер национального проекта по оказанию МП больным с острыми сосудистыми заболеваниями на территории РФ, стали организовываться региональные сосудистые центры (РСЦ), выполняющие чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) больным с ОКС в режиме 24/7, и первичные сосудистые отделения (ПСО), которые оказывают экстренную помощь больным с ОКС, но, как правило, без ЧКВ [20, 21]. Эти меры позволили существенно приблизить организацию лечения ОКС к рекомендациям Европейского общества кардиологов, но пока не в полной мере. Так, по данным Мониторинга Минздрава России, в 2017 г. только в 50% регионов выдерживается условный, заданный Минздравом России как временный, норматив: 1 РСЦ или более на 1 млн человек. В настоящее время в стране функционирует 134 РСЦ и 459 ПСО. При этом только в ¼ регионов 95–100% пациентов с ОКС госпитализируются в РСЦ или ПСО, а в 50% регионов менее 80% пациентов с острыми формами ИБС госпитализируются в профильные медицинские организации. Коэффициент корреляции «количество РСЦ-ПСО и летальность от ОКС» в 2017 г. составил $-0,25$ ($p<0,05$) [4, 12].

Своевременный вызов и приезд СМП, проведение лечебных мероприятий на догоспитальном этапе, четкая и эффективная маршрутизация, предполагающая доставку пациентов в специализированное отделение с возможностью проведения ЧКВ, являются ключевыми факторами качественной МП пациенту с ОКС [22]. Несмотря на значительное увеличение числа выполненных ангиопластик и/или стентирований КА с 25 до 118 на 100 тыс. населения в 2017 г. при сравнении с 2009 г., временные параметры оказания экстренной МП по данным Регистра ОКС в течение четырехлетнего наблюдения не претерпели значительных изменений: среднее время от развития клинической симптоматики до вызова СМП у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в 2016 г. составило 120,0 (45,0; 390,0) мин, в 2012 г. – 128,0 (46,0; 415,0) мин. У данной категории пациентов не изменилось и время от начала симптомов до проведения ЧКВ – 330 (200; 750) мин в 2012 г. и в 2016 г. [23–25]. По данным Мониторинга Минздрава России, в 2017 г. в ¾ регионов менее 25% больных с ОКСпST были госпитализированы в стационар в сроки менее 2 ч [4, 12]. Совершенствование принципов территориального планирования в субъектах РФ с целью оказания своевременной МП больным с острыми сосудистыми заболеваниями требует учета таких факторов, как количество и плотность проживающего населения, скорость доставки больных, состояние автомобильных дорог, наличие санитарной авиации.

Помимо правильной маршрутизации, не менее важным при оказании помощи больным с ОКС является выбор оптимального варианта реперфузионной терапии. При этом, поскольку в большинстве регионов страны отмечается проблема своевременной доставки больных с ОКСпСТ в кардиологическое отделение, имеющее возможность проведения ЧКВ, а также до сих пор далеко не везде решен вопрос минимизации потери времени для проведения ЧКВ, в нашей стране очень актуальна правильно организованная фармакоинвазивная тактика лечения ОКСпСТ [24, 25].

В 2017 г. больным с ОКСпСТ ангиопластика КА была выполнена в 47% ($44,2 \pm 18,9$) случаев, а в ¼ регионов этот показатель не достигает 30%. При этом в прошлом году, по данным Мониторинга Минздрава России, только в 30–50% регионов пациентам с ОКСпСТ была выполнена тромболитическая терапия (ТЛТ) и только в 50% всех случаев ТЛТ (от числа всех пациентов с ОКСпСТ) осуществлялась на догоспитальном этапе (12,9% от общего числа проведения реперфузии при ОКС в 2017 г.). Общая доля ТЛТ и ЧКВ при ОКСпСТ составила 74,1% [4, 12]. Фармакоинвазивная тактика лечения, по данным Регистра ОКС, у больных ОКСпСТ осуществлялась только в 13% случаев.

Менее благоприятная ситуация складывается в отношении лечения пациентов с ОКС без подъема сегмента (ОКСбпСТ). Так, в 2017 г., по данным Мониторинга Минздрава России, ЧКВ были проведены менее 15% больных, а общая доля выполнения ЧКВ при ОКСбпСТ составила 18,2% [4, 12].

Летальность больных с ОКС в стационарах страны остается пока весьма высокой. В 2017 г. она составила в среднем 14,1% (от 4,72 до 28,8%). Такая же летальность пациентов с ИМ наблюдалась и в ПСО – в среднем 13% (от 5 до 29%). В РСЦ летальность больных с ИМ была значительно ниже и составила 9% (от 3 до 25%) [4, 12].

Таким образом, проведенный анализ демонстрирует как значительные достижения в области оказания МП пациентам с ССЗ, так и существующие недостатки амбулаторного и госпитального этапов ведения пациентов.

Известно, что снижение числа хронических заболеваний и смертности граждан РФ, повышение качества лечения невозможно без непрерывного совершенствования Порядка оказания медицинской помощи больным с ССЗ (Приказ Минздрава России от 15.11. 2012 г. №918н). В частности, требуются нормативное закрепление прин-

ципов территориального планирования и маршрутизации, уточнение структуры и функций сосудистого центра. Для увеличения охвата и повышения качества ДН (Приказ Минздрава России от 21.12. 2012 г. №1344н) необходимо уточнение перечня заболеваний для ДН и распределения функций между кардиологом и участковым терапевтом, а также кратности посещений в рамках ДН, указание целевых значений основных контролируемых параметров и возможности дистанционного мониторинга показателей функций больного, а также рекомендуемого числа пациентов, подлежащих ДН, применительно к основным видам нозологии БСК.

Совершенствование работы по оказанию помощи больным с ССЗ в первичном звене здравоохранения возможно при решении целого ряда задач, а именно: укрепление службы статистики, внедрение автоматической системы кодирования первоначальных причин смерти, расширение практики ДН на терапевтическом участке за больными АГ, ИБС, в том числе перенесших ОКС, своевременное выявление и эффективное диспансерное наблюдение больных с ХСН с внедрением в регулярную практику оценки содержания в крови натрийуретических пептидов, широкое использование технологии дистанционного мониторинга АД, внедрение обязательной практики контроля целевых уровней АД и холестерина на базе электронной медицинской карты, расширение практики антикоагулянтной терапии, пожизненное бесплатное лекарственное обеспечение больных, перенесших ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения, эндоваскулярные и кардиохирургические вмешательства.

Кроме того, несмотря на рост показателей эффективности госпитальной помощи кардиологическим больным, в настоящее время имеется ряд проблем, которые также требуют решения: оптимизация территориального планирования и маршрутизации больных с ОКС, расширение фармакоинвазивной стратегии при лечении больных с ОКСпСТ, особенно в районах, удаленных от РСЦ, увеличение числа ЧКВ при ОКС с 850 до 1200 на 1 млн жителей, расширение практики имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов больным с высоким риском внезапной смерти, достижение среднеевропейских показателей реваскуляризации при хронических формах ИБС, широкое внедрение интервенционных и гибридных методов лечения ССЗ, таких как транскатетерное эндоваскулярное протезирование аортального клапана, клипирование митрального клапана, имплантирование стент-графтов аорты.

Information about the author:

National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Demkina Alexandra E. – PhD.

E-mail: ademkina@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(1):5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(1):5–10).
- Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Semyonov V.Yu. et al. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Russ J Cardiol* 2016;6(134):7–14. Russian (Самородская И.В., Старинская М.А., Семенов В.Ю. и др. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. Российский кардиологический журнал 2016;6(134):7–14). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-7-14.
- Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality trends in Russia at the beginning of the 21st century (according to official statistics). *Cardiovascular therapy and prevention* 2011;10(6):5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(6):5–10).
- Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]: URL: <http://www.gks.ru>. Дата обращения: 2.07.2018.
- Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive medicine* 2014;5(17):42–52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 5(17):42–52).
- Boytssov S. A., Pogossova N.B. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology* 2018;(6):7–122. Russian (Бойцов С.А., Погосова Н.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018;(6):7–122.). Doi: [org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122).
- Boytssov S.A. Mechanisms of reduction in coronary heart disease mortality in different countries of the world. *Preventive medicine* 2013;5(16):9–19. Russian (Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. Профилактическая медицина 2013;5(16):9–19).
- Boytssov S.A., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Evaluation of the possibility of comparing mortality rates from diseases of the circulatory system in Russia and the United States. *Kardiologiia* 2017;1:5–16. Russian (Бойцов С.А., Андреев Е.М., Самородская И.В. Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США. Кардиология 2017;1:5–16). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.5–16
- Boytssov S.A., Samorodskaya I.V. High cardiovascular mortality in Russia: are approaches to coding causes of death adequate? *Kardiologiia* 2015;1:47–51. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая смертность от БСК в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? Кардиология 2015;1:47–51). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.1.47-51>
- Lashkul Z.V. Analysis of the reliability of the coding of causes of death from diseases of the circulatory system in primary health care. *Preventive medicine* 2014;5:70–72. Russian (Лашкул З.В. Анализ достоверности кодирования причин смерти при заболеваниях органов кровообращения в первичном звене здравоохранения. Профилактическая медицина 2014;5:70–72).
- Vajzman D.Sh. The effect of coding certain diseases of the class “diseases of the circulatory system” at the statistics of morbidity and mortality. Doctor and information technology 2013;4:50–55. Russian (Вайсман Д.Ш. О влиянии кодирования некоторых заболеваний из класса «Болезни системы кровообращения» на статистику заболеваемости и смертности. Врач и информационные технологии 2013;4:50–55).
- Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]: URL: www.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 2.07.2018.
- Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Gorchakova T.Yu. Mortality of the working-age population in Russia and the developed countries of Europe: the trends of the last twenty years. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014;69(7–8):121–126. Russian (Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия. Вестник РАМН 2014;69(7–8):121–126).
- Boytssov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Therapeutic archive* 2017;89(1):5–13. Russian (Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический архив 2017;89(1):5–13). DOI: 10.17116/terarkh20178915-13
- Interdepartmental strategy for the formation of a healthy lifestyle for the population, prevention and control of noncommunicable diseases for the period until 2025. Russian (Межведомственная стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года). https://www.gnicpm.ru/UserFiles/PROEKT_STRATEGII_NIZ-210616.pdf
- Zasimova L.S., Kolosnitsyna M.G., Krasilnikova M.D. Changes in the behavior of Russians with regard to a healthy lifestyle (based on the results of sociological surveys in 2011 and 2017) *Nat Issled University Higher School of Economics. M.: Izd. home of the Higher School of Economics* 2017;56 с. Russian (Засимова Л.С., Колосницына М.Г., Красильникова М.Д. Изменение поведения россиян в отношении здорового образа жизни (по результатам социологических опросов 2011 и 2017 гг.) Нац. Исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики 2017;56 с).
- Ministry of Health of the Russian Federation. Order of February 3, 2015 No. 36an “On approval of the procedure for conducting clinical examination of certain groups of the adult population.” Russian (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 3 февраля 2015 года № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]: URL: www.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 2.07.2018.).
- Boytssov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular therapy and prevention* 2014;13(6):44–59. Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):44–59). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50
- Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension* 2017;14(2):29–34. Russian (Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). Системные гипертензии 2017;14(2):29–34).
- Chazov E.I., Boytssov S.A. Provision of medical care to patients with acute coronary syndrome in the framework of the pro-

- gram for the establishment of regional and primary vascular centers in the Russian Federation. *Cardiological vestnik* 2008;III(XV):2:5–11. Russian (Чазов Е.И., Бойцов С.А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации. *Кардиологический вестник* 2008;III(XV):2:5–11).
21. Общество специалистов по неотложной кардиологии. [Электронный ресурс]: URL: <http://acutecardio.ru>. Дата обращения: 2.07.2018
 22. Sagaidak O.V., Oschepkova E.V., Popova Yu.V. et al. Approaches to the optimization of time indicators of medical care for patients with acute coronary syndrome in the system of the federal registry of acute coronary syndrome and monitoring of the Ministry of Health of Russia. *Cardiological vestnik* 2017;12(4):82–87. Russian (Сарайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В. и др. Подходы к оптимизации временных показателей оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в системе федерального регистра острого коронарного синдрома и мониторинга Минздрава России. *Кардиологический вестник* 2017;12(4):82–87).
 23. Rudenko B.A., Shanoyan A.S., Boytsov S.A. Modern trends in the development of reperfusion therapy in patients with acute coronary syndrome with segment elevation. *International J Interventional Cardiology* 2014;39:31–36. Russian (Руденко Б.А., Шаноян А.С., Бойцов С.А. Современные тенденции развития реперфузионной терапии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Международный журнал интервенционной кардиологии* 2014;39:31–36).
 24. ESC S. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russ J Cardiol* 2018;23(5):103–158. Russian (Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(5):103–158). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
 25. ESC S. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russ J Cardiol* 2016;3(131):9–63. Russian (Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал* 2016;3(131):9–63). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63

Поступила 22.03.18 (Received 22.03.18)

Груздева О.В.^{1,3}, Бородкина Д.А.², Белик Е.В.¹, Акбашева О.Е.⁴, Паличева Е.И.^{1,3}, Барбараш О.Л.^{1,3}

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

ГРЕЛИН – ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ: В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Ключевые слова: грелин, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность.

Ссылка для цитирования: Груздева О.В., Бородкина Д.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Барбараш О.Л.

Грелин – физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система. Кардиология. 2019;59(3):60–67.

РЕЗЮМЕ

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, синтезируемый P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Реализация основного эффекта грелина происходит через рецептор GHS-R1a в дугообразном ядре и вентромедиальном ядре гипоталамуса и заключается в стимуляции синтеза гормонов гипофиза. Грелин участвует в контроле аппетита и энергетического баланса, регуляции углеводного и липидного обмена, пролиферации и апоптозе клеток, а также модуляции функции желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и иммунной систем. Существенное значение грелин имеет в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Показано, что кардиомиоциты могут синтезировать грелин. Высокая концентрация рецепторов GHS-R1a к грелину в сердце и крупных кровеносных сосудах свидетельствует о его возможном участии в деятельности сердечно-сосудистой системы. Установлено, что грелин подавляет апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток и улучшает функционирование левого желудочка при повреждениях по механизму ишемия–реперфузия. У крыс с хронической сердечной недостаточностью грелин улучшает функцию левого желудочка и ослабляет развитие сердечной кахексии. Кроме того, грелин оказывает сосудорасширяющее действие у человека, улучшает функцию сердца и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление у больных с хронической сердечной недостаточностью. В обзоре приведен анализ прогностической ценности грелина в развитии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Gruzdeva O. V.^{1,3}, Borodkina D. A.², Belik E. V.¹, Akbasheva O. E.⁴, Palicheva E. I.^{1,3}, Barbarash O. L.^{1,3}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Kemerovo regional clinical hospital named after S. V. Belyaeva, Kemerovo, Russia

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

GHRELIN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY: FOCUS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Keywords: ghrelin; cardiovascular diseases; heart failure.

For citation: Gruzdeva O. V., Borodkina D. A., Belik E. V., Akbasheva O. E., Palicheva E. I., Barbarash O. L.

Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System. Kardiologiia. 2019;59(3):60–67.

SUMMARY

Ghrelin is a multifunctional peptide hormone, mainly synthesized by P/D1 cells of the stomach fundus mucosa. Its basic effect, which is realized via GHS-R1 α receptor in the arcuate and the ventromedial nuclei of hypothalamus, is stimulation of the synthesis of pituitary hormones. Ghrelin is involved in control of appetite and energy balance, regulation of carbohydrate and lipid metabolism, cell proliferation and apoptosis, as well as modulation of functioning of gastrointestinal, cardiovascular, pulmonary and immune systems. It was found that cardiomyocytes are able to synthesize ghrelin. High concentrations of GHS-R1 α in the heart and major blood vessels evidence for its possible participation in functioning of cardiovascular system. Ghrelin inhibits apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells, and improves the functioning of the left ventricle (LV) after injury of ischemia-reperfusion mechanism. In rats with heart failure (HF) ghrelin improves LV function and attenuates development of cardiac cachexia. In addition, ghrelin exerts vasodilatory effects in humans, improves cardiac function and reduces peripheral vascular resistance in patients with chronic HF. The review contains of the predictive value of ghrelin in the development and prevention of cardiovascular disease.

За прошедшие со дня открытия грелина 15 лет этот гормон стал предметом многочисленных исследований. Число публикаций, посвященных грелину, весьма обширно. Доказана и активно обсуждается роль грелина в регуляции аппетита, углеводного и липидного обмена. Сравнительно недавно обнаружено, что кардиомиоциты (КМЦ) способны синтезировать грелин. Предполагается, что в сердечной мышце грелин оказывает как паракринное, так и аутокринное действие.

Физиология и ключевые эффекты грелина

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, выделенный из желудка крысы М. Кojima и соавт. в 1999 г. как эндогенный лиганд для рецептора гормона роста (GHS) типа 1α, стимулирующего секрецию пищеварительных ферментов в желудке [1]. Грелин представляет собой пептид молекулярной массой 3,3 кДа, с изоэлектрической точкой, равной 6,9. Биохимической особенностью грелина является модификация молекулы остатками жирной кислоты [2].

У человека грелин синтезируется и выделяется P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Однако местом его синтеза могут быть ε-клетки островков Лангерганса, гипофиз, почки, легкие, плацента, сердце и кровеносные сосуды [3, 4]. Биологические эффекты грелина можно разделить на внутри- и внепанкреатические. Все они являются следствием паракринного, гормонального и центрального действия грелина [5].

Синтез грелина кодируется геном GHRL [605353 OMIM NCBI], размером 7 kb, который локализован на 3-й хромосоме (3p25–26), состоит из 6 экзонов (2 из которых не являются кодирующими), 4 интронов и кодирует 511bp мРНК [6]. Грелин синтезируется в виде неактивного предшественника, состоящего из 117 аминокислотных остатков. На N-концевом домене локализован сигнальный пептид (23 аминокислотных остатка), необходимый для направленного транспорта предшественника в эндоплазматическую сеть. После удаления сигнального пептида образуется прогрелин, состоящий из 94 аминокислотных остатков [7]. Затем прогрелин подвергается уникальной модификации – ацилированию по остатку Ser3, к которому под действием фермента грелин-О-ацилтрансферазы от октановой кислоты переносится ацильная группа. Этот фермент находится на мембране клеток, производящих грелин в желудке и поджелудочной железе [8]. Ацилирование идет с участием, главным образом, октановой кислоты (C8:0), реже – декановой (C10:0) или деканоиловой (C10:1). Наличие ацильной группы необходимо для образования грелин-рецепторного комплекса. Другие остатки серина в положении 2, 6, и 18 тоже могут ацилироваться, но образующиеся производные менее активны. Потребление жиров, содержащих триацилглицериды

со среднецепочечными жирными кислотами и/или свободными жирными кислотами, повышает ацилирование грелина.

Ацилированный прогрелин транспортируется в комплекс Гольджи, где под действием проконвертазы 1/3 отщепляется грелин (28 аминокислотных остатков). При этом первые 10 аминокислотных остатков грелина гомологичны для млекопитающих. Из оставшегося C-концевого пептида (66 аминокислотных остатков) ограниченным протеолизом вырезается обестатин (23 аминокислотных остатка). Кроме того, не исключен и альтернативный сплайсинг гена грелина с синтезом других грелиноподобных пептидов, например, дез-Gln14-грелина. Более того, возможен синтез и антисмысловых транскриптов, которые могут быть причастны к посттранскрипционной и/или посттрансляционной регуляции гена грелина [9].

В крови грелин представлен такими циркулирующими формами, как неацилированный грелин (UAG), ацилированный грелин (AG) и C-грелин [10]. Концентрация C-грелина снижается на 80% при хирургическом удалении слизистой оболочки желудка. Физиологически наиболее активной формой является AG [11]. Именно эта форма дает основные эндокринные эффекты, такие как стимуляция секреции соматотропного гормона (СТГ) из гипофиза, индукции приема пищи и регулирования энергетического гомеостаза [12].

Реализация основных эффектов грелина осуществляется через рецепторы гормона роста секретагога (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), которые являются типичными G-белками и присутствуют в двух формах: GHS-R1α и GHS-R1β. Ген GHS-R человека расположен на 3-й хромосоме (3q26.2) и состоит из 2 экзонов и 1 интрона. GHS-R1α состоит из 366 аминокислотных остатков и содержит 7 трансмембранных доменов, тогда как GHS-R1β представляет собой 289 аминокислотных остатков и имеет только 5 трансмембранных спиральных доменов. Первые 265 аминокислотных остатков обоих рецепторов одинаковы по кодирующей нуклеотидной последовательности, затем нуклеотидная последовательность GHS-R1β становится значительно меньше, чем для GHS-R1α, за счет наличия стоп-кодона [13].

GHS-R1α экспрессируются в основном нейронами в дугообразном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса. Благодаря им грелин стимулирует выработку гипофизом таких либеринов, как СТГ, пролактин, адренокортикотропин, а также кортизол надпочечниками [14, 15]. Кроме того, GHS-R1α обнаружены в других органах и тканях: пищеводе, эндотелии, гладких мышечных волокнах сосудов, кишечнике, почках, печени, костях, эндометрии, плаценте, яичках, миокарде; особенно много их в жировой ткани [16] и на β-клетках [17]. Их стимуляция AG усиливает анаболизм, участвует в регуляции роста и развития, поддержании гомеостаза [18]. Роль грелина в контроле

энергетического баланса и роста реализуется через влияние на функции желудочно-кишечного тракта [19], ингибирование секреции лептина [20], инсулина и панкреатического соматостатина [21]. Грелин является мощным стимулятором желудочной секреции и моторики органов пищеварительной системы, в том числе желчного пузыря, что предохраняет от застоя желчи [22].

UAG, концентрация которого в крови намного больше, чем AG, лишен способности связываться с GHS-R1 α . И, как следствие, лишен типичных эндокринных эффектов, индуцированных AG. Тем не менее, для него характерны многие периферические функции AG, вероятно, через общие и пока еще неизвестные рецепторы, способные распознавать как AG, так и UAG [23].

С рецептором GHS-R1 β ацилированный и неацилированный грелин не связывается. Между тем эти рецепторы, хотя и отсутствуют в гипоталамо-гипофизарной системе, активно экспрессируются во многих периферических органах и тканях [24]. В настоящее время GHS-R1 β рассматривается как модулятор грелинового сигнального пути активации GHS-R1 α . Известно, что GHS-R1 β способен гетеродимеризоваться с GHS-R1 α , приводя к снижению активности GHS-R1 α . Кроме того, GHS-R1 β может образовывать гетеродимеры с рецептором нейротензина-1, нейромедина U. Дезацилгрелин модулирует пролиферацию клеток, апоптоз, клеточный и энергетический метаболизм.

Наличие грелина и его рецепторов в сердечно-сосудистой системе предполагает его участие в функционировании КМЦ и эндотелиальных клеток (ECs). Грелиновые рецепторы содержатся в гладких мышечных клетках сосудов и миокарде правого предсердия и левого желудочка (ЛЖ) [25]. Замечено также, что аорта и легочная артерия содержат больше грелиновых рецепторов, чем подкожные вены или коронарные артерии. При этом плотность этих рецепторов подвержена изменениям при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся утолщением интимы [26]. Недавно открыто свойство грелина тормозить апоптоз КМЦ, обнаружены его кардиопротективное влияние – снижение ишемии миокарда и вазодилатирующий эффект, а также участие в регуляции гемодинамики и артериального давления (АД) [27–29]. Гормон снижает проявления дисфункции эндотелия у больных с метаболическим синдромом путем увеличения биодоступности оксида азота [30].

В связи с широким спектром биологических эффектов грелина его открытие дало множество новых перспектив для дальнейших исследований в области нейроэндокринологии, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний с целью возможного клинического применения указанного гормона. В настоящем обзоре приведен анализ основных сердечно-сосудистых эффектов грелина.

Вазодилатационные эффекты грелина и его влияние на функциональную активность эндотелия

Клинические и экспериментальные исследования показали, что стимуляция грелином рецепторов GHS-R1 α сопровождается вазодилатацией [31–33]. К.Е. Wiley и А.Р. Davenport продемонстрировали, что грелин оказывает антагонистическое действие по отношению к сосудоуживающему действию эндотелина-1 в изолированной артерии молочной железы человека [34]. N. Nagaya и соавт. продемонстрировали, что однократное введение AG сопровождалось существенным снижением АД у здоровых добровольцев [35]. Менее выраженное, но статистически значимое снижение систолического АД наблюдалось также у гипотизэктомизированных крыс, получавших AG в течение 2 нед [36]. Возможно, снижение АД обусловлено прямым действием грелина на эндотелий или гладкомышечные элементы сосудистой стенки [37].

Молекулярный механизм действия грелина на сосуды заключается в стимуляции выработки NO с использованием сигнального пути, опосредуемого GHS-R1 α , фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), альфа серин/треонин-протеинкиназой 1 (АКТ-1) и эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS) [38]. Добавление грелина к культуре бычьих эндотелиальных клеток аорты (BAE-1) вызывало повышение продукции NO, что подтверждено данными NO-флуориметрической конфокальной микроскопии. Полученный эффект обусловлен блокированием грелином ингибитора PI3K [39]. Сходные результаты обнаружены М. Iantorno и соавт. [40] в ECs аорты человека. Способность грелина активировать NO-синтазу в ECs подтверждена Z. Xu и соавт. [41] как в культуре ECs, так и в интактных сосудах. Грелин индуцировал фосфорилирование eNOS и усиление продукции NO в пупочной вене человека и бычьих ECs аорты [42]. Фосфорилирование eNOS наблюдалось также в аорте мышей, которым проводилась перфузия грелина *ex vivo* [43]. Кроме того, грелин повышает уровень фосфорилирования Akt (Ser473) и eNOS (Akt фосфорилирования сайта Ser1179). Стимулирующее действие грелина может быть блокировано путем предварительной обработки клеток L-нитроаргининметиловым эфиром (L-NAME) или селективным антагонистом рецептора грелина GHSR-1 α ([D-Lys-3]-GHRP-6), а также knock-down GHSR-1 α [44].

Тем не менее прямое сосудорасширяющее действие грелина и GHS-R1 α оспаривается в других исследованиях. Е. Grossini и соавт. продемонстрировали, что внутрикоронарная инфузия AG уменьшала интенсивность коронарного кровотока, не влияя при этом на другие гемодинамические параметры и уровни СТГ в плазме у свиней. Индуцированная грелином вазоконстрикция, как пред-

полагают авторы, не зависит от работы мускариновых и α -адренергических рецепторов и обусловлена ингибированием β_2 -адренергических рецепторов и высвобождением NO [45]. Выявленные противоречия, по-видимому, обусловлены различиями в режимах назначения и дозировках AG, или могут быть связаны с физиологическими особенностями экспериментальных животных.

Влияние грелина на активность вегетативной нервной системы

Одним из патогенетических факторов развития сердечно-сосудистой патологии является гипертензия. Показано, что грелин участвует в регуляции АД. Помимо непосредственного воздействия AG на сосудистую стенку, есть данные о возможных его центральных эффектах. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, показывающими, что грелин значительно уменьшает уровень норадреналина в плазме крови [46]. В вегетативных преганглионарных нейронах интрамедиолатеральных клеток спинного мозга на всех уровнях от ТIII до SII с помощью полимеразной цепной реакции и гибридизации *in situ* обнаружена экспрессия гена рецептора грелина [47]. У крыс односторонние микроинъекции AG в солитарное ядро вызывают снижение активности симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) и, как следствие, понижение АД [48]. Сходные результаты получены у кроликов [49]. В то же время внутривенное введение агонистов рецепторов грелина (непептидных агонистов рецепторов грелина GSK894490 и CP464709 и двух пептидных рецепторных агонистов AG и UAG) вызывает двухфазные изменения АД: кратковременное падение с последующим повышением, а их прямое введение в спинномозговую жидкость вызывало только увеличение АД [50]. Максимальный эффект был получен, когда агонист вводился на уровне TIX–TXII.

Сердечно-сосудистые эффекты эндогенного AG недавно продемонстрированы у крыс, получавших его с антагонистом рецептора [D-Lys-3]-GHRP-6. Средние АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) повышались в зависимости от дозы введенного AG после применения [D-Lys-3]-GHRP-6 [51]. Симпатическая блокада как α -адренорецепторов, так и β_1 -адренорецепторов предотвращала эти изменения гемодинамики. Возможно, увеличение АД и ЧСС индуцировано введением антагониста грелина, по крайней мере, частично, в связи с активацией С-ВНС.

Противоречивые результаты, полученные в исследованиях по вазомоторному эффекту грелина, обусловлены различной локализацией стимулируемых рецепторов. Так, инфузия AG в ядро солитарного тракта уменьшает среднее АД и активность С-ВНС, в то время как стимуляция рецепторов, содержащихся на преганглионарных симпатических нейронах, повышает тонус сосудистой стенки и АД.

Кардиопротективный эффект грелина при ишемии и реперфузии

Эксперименты, проведенные на разных моделях *in vivo* и *in vitro* в нескольких научных группах, показали, что воздействие на GHSR-1a может защитить КМЦ от дисфункции, индуцированной ишемией и реперфузией (I/R). G. Rossoni и соавт. впервые показали, что длительное лечение AG у крыс с гипопитарным нанизмом может улучшать показатели восстановления конечного диастолического давления ЛЖ (КДД ЛЖ) и сократимость изолированного *ex vivo* миокарда, проходящих I/R, по сравнению с контрольными сердцами от крыс с дефицитом СТГ [52]. Защитные эффекты AG подтверждены в последующих исследованиях, выполненных на *ex vivo* перфузируемых сердцах гипопитарэктомизированных крыс [53]. Следует отметить, что в этих исследованиях, выполненных на двух разных моделях СТГ-дефицитных крыс, кардиопротекторные эффекты AG были независимы от повышенной секреции гормона роста, отражая прямое действие на рецепторы миокарда.

Ряд лабораторных исследований посвящен изучению механизмов защитных эффектов GHS на фоне I/R. Прежде всего, были проведены эксперименты для проверки гипотезы о том, может ли неотложное стимулирование GHSR-1a оказывать протективный эффект. С этой целью возможный защитный эффект грелина и синтетический стимулятор секреции AG и МК-0677 оценивали на изолированных перфузируемых сердцах крыс, подвергнутых I/R. В то время как введение AG значительно сократило размер инфаркта, МК-0677 и UAG были неэффективны [54]. Ингибитор протеинкиназы С (ПКС) хелеритрина снижал протективные эффекты AG.

Дальнейшие доказательства протективного действия грелина против кардиальной I/R были предоставлены в исследованиях L. Chang и соавт., которые показали, что введение грелина при реперфузии приводило к улучшению коронарного кровотока, снижению ЧСС, систолического давления в ЛЖ и КДД ЛЖ; повышению скорости сокращения и расслабления ЛЖ, и сокращению высвобождения лактатдегидрогеназы и миоглобина из миокарда, что указывает на защиту КМЦ от травмы [55]. Следует отметить, что рецепторсвязывающий анализ показал, что максимальная связывающая способность грелина в сарколемме мембран была значительно увеличена после ишемии и еще более возросла после реперфузии. Обобщенные данные показывают, что AG дает специфические кардиопротективные эффекты на фоне ишемии, которые не зависят от секреции СТГ и, вероятно, связаны с усилением активности GHSR-1a КМЦ на фоне I/R.

Кардиопротективные эффекты экзогенного введения грелина также продемонстрированы в моделях с инфарктом миокарда (ИМ). У крыс введение грелина в дозе

100 мкг/кг в течение 2 нед снижало выраженность гипертрофии ЛЖ, КДД ЛЖ и повышало сократительную способность миокарда после перенесенного ИМ [56]. В КМЦ, не подвергавшихся ишемии, отмечалось снижение фракции морфометрического коллагена и уровней мРНК коллагенов I и III типов. Кроме того, введение грелина снижало инфарктиндуцированную тахикардию и предотвращало развитие нарушений ритма [57]. Грелин снижает в плазме крови концентрацию норадреналина, выработка которого усиливается в остром периоде ИМ и в конечном итоге усугубляет хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Подобный защитный эффект D. O. Schwenke и соавт. наблюдали при введении грелина на ранней стадии ИМ (1 мин и 2 ч после инфаркта) [58]. Ранее нами был обнаружен дефицит грелина у пациентов с ИМ на 1-е и 12-е сутки заболевания. Следует отметить, что дефицит грелина у пациентов с ИМ был тесно ассоциирован с таким патофизиологическим феноменом, как инсулинорезистентность, широко распространенным при данной патологии [31]. Кроме того, длительная терапия аторвастатином в дозе 20 мг у данной категории больных сопровождалась возрастанием концентрации грелина в 2,32 раза относительно исходной, хотя и не достигала значений контроля в среднем на 30% [59]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, насколько благоприятно раннее действие грелина и имеются ли долгосрочные эффекты улучшения функции сердца. Такие данные будут свидетельствовать о потенциальной пользе этого пептида в качестве нового кардиопротекторного гормона в ранние сроки после ИМ.

Ряд исследований продемонстрировали антиапоптотические эффекты грелина [60, 61]. P. V. Leag и соавт. показали, что грелин защищает КМЦ клеточной линии HL-1 взрослых мышей от апоптоза, индуцированного цитозинарабинозидом (AraC). Кроме того, недавно показано, что аналогично H9c2 клеткам, в HL-1 КМЦ и начальных культурах КМЦ мыши и крысы, не только AG, но и UAG дают антиапоптотические эффекты [62]. Проведенные *in vitro* эксперименты показали, что и AG, и UAG ингибируют апоптоз как взрослых, так и эмбриональных КМЦ крысы.

Защитный эффект AG и UAG зависит от активации внеклеточной регулируемой киназы (ERK) 1/2 и PI3K/АКТ. Необходимо отметить, что и AG, и UAG обладают общим высоким сродством связывания на H9c2 КМЦ, которые не экспрессируют GHSR-1a; это свидетельствует о наличии новых, которые еще предстоит определить, рецепторов КМЦ, отличных от GHSR-1a [63]. В этом же исследовании показано, что AG и UAG дают противоположные метаболические эффекты. Действительно, AG ингибирует инсулининдуцированное поглощение глюкозы и не влияет на поглощение жирных кислот, в то время как UAG

отменяет ингибиторный эффект AG на усвоение глюкозы и увеличивает поглощение жирных кислот и транслокацию транспортера-4 глюкозы к клеточной мембране.

Дисфункция эндоплазматической сети и как следствие перегрузка Ca^{2+} являются одними из ключевых внутриклеточных механизмов, участвующих в травме сердца при реперфузии. Возможность того, что грелин может уменьшить напряжение эндоплазматической сети, недавно исследована на изолированном сердце крысы, подвергнутом I/R. Предварительное введение грелина *in vivo* значительно уменьшало нарушения функции сердца, ослабляло повреждения миокарда и апоптоз и снижало экспрессию маркеров стресса эндоплазматической сети. Кроме того, грелин непосредственно ингибировал реакцию на стресс миокардиальной эндоплазматической сети, индуцированную *in vitro* туникамицином или дитиотреитолом в миокарде крыс. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что грелин может защитить сердце от травмы I/R, по крайней мере, частично, через ингибирование стресса миокардиальной эндоплазматической сети [64].

Количество клинических испытаний с GHSs и грелином в условиях нарушенной функции сердца до сих пор очень ограничено. Неотложное применение гексарелина увеличивает фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у больных с ишемической, но не дилатационной кардиомиопатией. Кроме того, у пациентов под наркозом, перенесших шунтирование, при краткосрочных инфузиях гексарелина наблюдалось повышение ФВ ЛЖ и сердечного выброса без изменений в периферическом сопротивлении.

Исходя из перечисленных результатов, можно предположить, что это связано с несколькими факторами, такими как прямое защитное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие.

Грелин и сердечная недостаточность

Недавно была исследована экспрессия грелина и GHSR-1a в различных участках миокарда у больных с ХСН по сравнению с лицами со здоровым сердцем. Целью исследования было определение механизма регуляции грелином функций сердца и его потенциала в качестве мишени для диагностики и/или лечения ХСН. Экспрессия грелина была снижена в предсердиях и желудочках сердца у больных с ХСН, в то время как экспрессия GHSR-1a была увеличена [65]. Эти результаты свидетельствуют о возможной связи между миокардиальной экспрессией грелина и GHSR-1a и функцией миокарда. Снижение уровня грелина в миокарде при ХСН может отражать дезадаптивные процессы, в то время как увеличение GHSR-1a может представлять компенсаторный механизм.

Показано, что повышенные уровни эндогенного грелина при прогрессировании доксорубининдуцированной кардиомиопатии и ХСН могут обладать компенсатор-

ными и защитными механизмами. Эти защитные механизмы были исследованы *in vitro* на первичной культуре КМЦ с доксорубицином в присутствии грелина или антагониста α -фактора некроза опухоли (TNF- α). Введение грелина не только снижало интенсивность апоптоза и концентрацию маркеров окислительного стресса, но и увеличивало антиоксидантную активность ферментов, сохраняло мембранный потенциал митохондрий и энергетический обмен [66]. Положительное влияние грелина также продемонстрировано на примере крыс, у которых подавление апоптоза КМЦ сопровождается улучшением функции ЛЖ и ремоделированием сердца при ХСН. Кроме того, грелин увеличивает экспрессию гена митохондриальных антиапоптозсвязанных белков, снижает высвобождение цитоплазматического цитохрома C (Cyt C) и усиливает активацию NF- κ B. Также было выявлено, что грелин помимо улучшения работы сердца у крыс с ХСН снижает концентрацию воспалительных факторов, таких как TNF- α и NF- κ B [67]. Поскольку все эти эффекты были отменены антагонистом TNF- α , авторы предположили, что антиоксидантные и антиапоптотические эффекты грелина обусловлены его способностью активировать пути TNF- α /NF- κ B. Провоспалительные и проапоптотические цитокины, такие как TNF- α , у больных с застойной ХСН усиливают свою активность и вовлечены в патофизиологию этого заболевания. Было показано, что грелин ингибирует индуцированный TNF- α выброс цитокинов и активацию NF- κ B в ECs человека [68, 69].

В последнее время ряд клинических испытаний продемонстрировали положительный эффект от краткосрочного применения грелина у больных с ХСН. У 12 пациентов с ХСН в ходе плацебо-контролируемого исследования внутривенное введение грелина значительно увеличило сердечный выброс и ударный объем, а также снижало периферическое сосудистое сопротивление в течение 60 мин [70].

Терминальная стадия ХСН иногда ассоциируется с кахексией, которая является тяжелым катаболическим состоянием, характеризующимся резким снижением массы тела, мышечной массы и неблагоприятным прогнозом. Таким образом, можно предположить, что грелин и GHS-R1a способны оказывать благотворное влияние на эту группу пациентов. В настоящее время не существует долгосрочных клинических испытаний для обоснования этой гипотезы, хотя предварительные данные свидетельствуют,

что введение грелина увеличивает силу мышц и мышечную массу тела у больных с ХСН [68]. Пока опубликовано только одно исследование с большей продолжительностью лечения больных с застойной ХСН. В этом открытом исследовании 10 пациентов с ХСН различной этиологии лечили в течение 3 нед внутривенным введением грелина. Он значительно увеличил ФВ ЛЖ, массу ЛЖ и снизил систолический объем ЛЖ. Кроме того, грелин увеличил максимальную рабочую нагрузку и пик потребления кислорода во время упражнений; кроме того, сообщено о снижении в плазме уровня норадреналина. Клинически значимые побочные эффекты не наблюдались [71].

Заключение

Таким образом, введение грелина благотворно влияет на ФВ ЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и фатальные аритмии. Эффект грелина реализуется с помощью различных механизмов, включая прямое действие на эндотелиальные клетки, кардиомиоциты и активность вегетативной нервной системы. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина как нового терапевтического средства для коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Однако грелин является нестабильным природным пептидом, который легко трансформируется и деградирует, в связи с чем его клиническое применение требует тщательной проверки. Кроме того, грелин может воздействовать на GHS-R1a в центральной нервной системе, стимулируя голод, провоцируя развитие ожирения, а также воздействовать на рецепторы в поджелудочной железе, ингибируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Длительное применение грелина может способствовать увеличению массы тела и ухудшению толерантности к глюкозе. Необходимы дальнейшие исследования, разъясняющие клиническую эффективность и безопасность, а также вклад каждого механизма в кардиопротекторное воздействие грелина.

Источник финансирования.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-75-20026.

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the author:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Laboratory of Homeostasis Research of the Department of Cardiovascular Disease Diagnostics

Gruzdeva Olga V. – MD, PhD.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656–660. DOI: 10.1038/45230
2. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry* 2004;50(9):1511–1525. DOI: 10.1373/clinchem.2004.032482
3. Tereshchenko I.V., Kashyuev P.E. Ghrelin and its role in health and disease. *Therapeutic archive* 2013;4:98–101. Russian (Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Грелин и его роль в норме и патологии. Терапевтический архив 2013;4:98–101).
4. Sato T., Nakamura Y., Shiimura Y. et al. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochemistry* 2011;51(2):119–128. DOI: 10.1093/jb/mvr134
5. Nelson A.D., Camilleri M., Acosta A. et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterology & Motility* 2016;28(11):1705–1713. DOI: 10.1111/nmo.12870
6. Wajnrajch M.P., Ten I.S., Gertner J.M. et al. Genomic organization of the human ghrelin gene. *International J Disability and Human Development* 2000;1(4):231–234. DOI: 10.1515/ijdh.2000.1.4.231
7. Cabra A., Soto E.J., Epelbaum J., Perelló M. Is ghrelin synthesized in the central nervous system? *Int J Mol Sci* 2017; 8:638–656. DOI: 10.3390/ijms18030638
8. Harris J.L., Ortiz M.S., Overmyer M.D., Stokes M.J. U.S. Patent No. 8,585,628. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office; 2013.
9. Sessenwein J.L., Lomax A.E. Ghrelin receptors as targets for novel motility drugs. *Neurogastroenterology & Motility* 2015;27(5):589–593. DOI: 10.1111/nmo.12562
10. Cervone D.T., Dyck D.J. Ghrelin and the regulation of peripheral tissue metabolism. *The FASEB J* 2017;31(1):1084.1–1084.1.
11. Kirienkova E.V., Litvinova L.S., Seledtsov V.I. et al. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. *Obesity and metabolism* 2012;1:3–8. Russian (Кириенкова Е.В., Литвинова Л.С., Селедцов В.И. и др. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. *Ожирение и метаболизм* 2012;1:3–8.)
12. Arvat E., Maccario M., Di Vito L. et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(3):1169–1174. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7314
13. McKee K.K., Palyha O.C., Feighner S.D. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Molecular Endocrinology* 1997;11(4):415–423. doi.org/10.1210/mend.11.4.9908
14. Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(12):4908–4911. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7167
15. Volkov V.P. New pancreatic hormones: ghrelin. *Universum: medicine and pharmacology* 2014;12:13. Russian (Волков В. П. Новые панкреатические гормоны: грелин. *Universum: медицина и фармакология* 2014;12:13).
16. Kojima M., Hosoda H., Matsuo H. et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2001;12(3):118–122. DOI: 10.1016/s1043-2760(00)00362-3
17. Wu J.T., Kral J.G. Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann Surg* 2004;239:464–474. DOI: 10.1097/01.sla.0000118561.54919.61
18. Sanger G.J., Furness J.B. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015;13(1):38–48. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.163
19. Bugescu R., Brown J. A., Mayer T. et al. Loss of Lep^{rb} Expression in Lateral Hypothalamic Neurotensin Neurons Disrupts Adaptive Behavioral Responses to Leptin and Ghrelin. *Hormone and Nutrient Regulation of Body Weight: Basic Mechanisms*. Endocrine Society 2014;35(3).
20. Cabrera O., Berman D.M., Kenyon N.S. et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103(7):2334–2339. DOI: 10.1073/pnas.0510790103
21. Cao Y., Tang J., Yang T. et al. Cardioprotective effect of ghrelin in cardiopulmonary bypass involves a reduction in inflammatory response. *PLoS One* 2013;8(1):e55021. DOI: 10.1371/journal.pone.0055021
22. Kirienkova E.V., Litvinova L.S., Seledtsov V.I. et al. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. *Obesity and metabolism* 2012;9(1):3–8. DOI: 10.14341/2071-8713-5048
23. Verin V.K., Ivanov V.V. Hormones and their effects: handbook. SPb.: Folio 2011; 136. Russian (Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: справочник. СПб.: Фолиант 2011; 136 с.)
24. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L. Ghrelin. *Molecular metabolism* 2015;4(6):437–460.
25. Alexander S.P.H., Benson H.E., Faccenda E. et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors. *British J Pharmacology* 2013;170(8):1676–1705. DOI: 10.1111/bph.12449
26. Lilleness B.M., Frishman W.H. Ghrelin and the Cardiovascular System. *Cardiology in Review* 2016;24(6):288–297. DOI: 10.1097/crd.0000000000000113
27. Khatib M., Simkhada P., Gode D. et al. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart. *Heart Views* 2014;15(3):74. DOI: 10.4103/1995-705x.144792
28. Khatib M.N., Shankar A., Kirubakaran R. et al. Effect of ghrelin on mortality and cardiovascular outcomes in experimental rat and mice models of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2015;10(5):e0126697. DOI: 10.1371/journal.pone.0126697
29. Yang P. Commentary on the effects of ghrelin on the body weight, body composition, and cardiovascular function in experimental rat models of heart failure: A systematic review. *Annals of Tropical Medicine and Public Health* 2015;8(4):81.
30. Mao Y., Tokudome T., Kishimoto I. Ghrelin and Blood Pressure Regulation. *Current hypertension reports* 2016;18(2):1–6. DOI: 10.1007/s11906-015-0622-5
31. Gruzdeva O., Uchasova E., Belik E. et al. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. *BMC cardiovascular disorders* 2014;14(1):7. DOI: 10.1186/1471-2261-14-7
32. Viridis A., Lerman L., Regoli F. et al. Human ghrelin: a gastric hormone with cardiovascular properties. *Current Pharmaceutical Design* 2016;22(1):52–58. DOI: 10.2174/138161282266615119144458
33. Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiological reviews* 2017;97(1):411–463. DOI: 10.1152/physrev.00031.2014
34. Wiley K.E., Davenport A.P. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002;136(8):1146–1152. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704815
35. Nagaya N., Miyatake K., Uematsu M. et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5854–5859. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8115
36. Granata R., Isgaard J., Alloati G. et al. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone. *Experimental Biology and Medicine* 2011;236(5):505–514. DOI: 10.1258/ebm.2011.010365
37. Viridis A., Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2016;67(6):451–457. DOI: 10.1097/fjc.0000000000000362
38. Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of endocrinology* 2013;216(1):T17–T36. DOI: 10.1530/joe-12-0232

39. Pemberton C.J., Tokola H., Bagi Z. et al. Ghrelin induces vasoconstriction in the rat coronary vasculature without altering cardiac peptide secretion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(4):H1522–H1529. DOI: 10.1152/ajpheart.00193.2004
40. Iantorno M., Chen H., Kim J. et al. Ghrelin has novel vascular actions that mimic PI 3-kinase-dependent actions of insulin to stimulate production of NO from endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(3):E756–E764. DOI: 10.1152/ajpendo.00570.2006
41. Xu Z., Lin S., Wu W. et al. Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF- α /NF- κ B pathways and mitochondrial protective mechanisms. *Toxicology* 2008;247(2–3):133–138. DOI: 10.1016/j.tox.2008.02.018
42. Castaneda T.R., Tong J., Datta R. et al. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in neuroendocrinology* 2010;31(1):44–60. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.10.008
43. Tesaro M., Schinzari F., Rovella V. et al. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension* 2009;54(5):995–1000. DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.137729
44. Chen X., Chen Q., Wang L. et al. Ghrelin induces cell migration through GHSR1a-mediated PI3K/Akt/eNOS/NO signaling pathway in endothelial progenitor cells. *Metabolism* 2013;62(5):743–752. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.014
45. Grossini E., Molinari C., Mary D.A. et al. Intracoronary ghrelin infusion decreases coronary blood flow in anesthetized pigs. *Endocrinology* 2007;148:806–812.
46. Mani B.K., Osborne-Lawrence S., Mequinion M. et al. The role of ghrelin-responsive mediobasal hypothalamic neurons in mediating feeding responses to fasting. *Molecular Metabolism* 2017;6(8):882–896. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.06.011
47. Vlasova M.A., Järvinen K., Herzig K.-H. Cardiovascular effects of ghrelin antagonist in conscious rats. *Regul Pept* 2009;156(1–3):72–76. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.04.016
48. Lin Y., Matsumura K., Fukuhara M. et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004;43(5):977–982. DOI: 10.1161/01.hyp.0000122803.91559.55
49. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fujii K. et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002;40(5):694–699. DOI: 10.1161/01.hyp.0000035395.51441.10
50. Wilson D.T., Borow K., Kloner R.A. et al. Methods for the prevention or treatment of no-reflow following ischemia/reperfusion injury. Patent No. 9,345,738. 24 May 2016.
51. Locatelli V., Rossoni G., Schweiger F. et al. Growth hormone-independent cardioprotective effects of hexarelin in the rat. *Endocrinology* 1999;140(9):4024–4031. DOI: 10.1210/endo.140.9.6948
52. Rossoni G., Locatelli V., de Gennaro Colonna V et al. Hexarelin, a growth hormone secretagogue, protects the isolated rat heart from ventricular dysfunction produced by exposure to calcium-free medium. *Pharmacological research* 2000;42(2):129–136. DOI: 10.1006/phrs.2000.0665
53. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S. et al. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart. *Basic Res Cardiol* 2003;98:401–405. DOI: 10.1007/s00395-003-0434-7
54. Mrak E., Casati L., Pagani F. et al. Ghrelin increases beta-catenin level through protein kinase A activation and regulates OPG expression in rat primary osteoblasts. *International journal of endocrinology* 2015. DOI: 10.1155/2015/547473
55. Chang L., Ren Y., Liu X. et al. Protective Effects of Ghrelin on Ischemia/Reperfusion Injury in the Isolated Rat Heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2004;43(2):165–170. DOI: 10.1097/00005344-200402000-00001
56. Soeki T., Kishimoto I., Schwenke D.O. et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(1):H426–H432. DOI: 10.1152/ajpheart.00643.2007
57. Virdis A., O. Lerman L., Regoli F. et al. Human ghrelin: A gastric hormone with cardiovascular properties. *Current pharmaceutical design* 2016;22(1):52–58. DOI: 10.2174/1381612822666151119144458
58. Schwenke D.O., Tokudome T., Kishimoto I. et al. Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. *Endocrinology* 2008;149(10):5172–5176. DOI: 10.1210/en.2008-0472
59. Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E. et al. Features of action of statins at treatment research institute patients with myocardial infarction. *Doctor Ru* 2014;4:18–24 Russian (Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Особенности действия статинов при лечении пациентов с инфарктом миокарда. *Доктор Ру* 2014;4:18–24.)
60. Baldanzi G., Filigheddu N., Cutrupi S. et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/ AKT. *J Cell Biol* 2002;159:1029–1037. DOI: 10.1083/jcb.200207165
61. Cheyuo C., Wu R., Zhou M. et al. Ghrelin suppresses inflammation and neuronal nitric oxide synthase in focal cerebral ischemia via the vagus nerve. *Shock* 2010;35:258–265. DOI: 10.1097/shk.0b013e3181f48a37
62. Lear P.V., Iglesias M.J., Feijóo-Bandín S. et al. Des-acyl ghrelin has specific binding sites and different metabolic effects from ghrelin in cardiomyocytes. *Endocrinology* 2009;151(7):3286–3298. DOI: 10.1210/en.2009-1205
63. Xu X.B., Pang J.J., Cao J.M. et al. GH-releasing peptides improve cardiac dysfunction and cachexia and suppress stress-related hormones and cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(4):H1643–H1651. DOI: 10.1152/ajpheart.01042.2004
64. Li W.G., Gavrilu D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004;109:2221–2226. DOI: 10.1161/01.CIR.0000127956.43874.F2
65. Zhang G.-G., Teng X., Liu Y. et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Peptides* 2009;30(6):1109–1116. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.024
66. Huang C.-X., Yuan M.-J., Huang H. et al. Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect. *Peptides* 2009;30:2286–2291. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.09.004
67. Ferens D.M., Yin L., Bron R. et al. Functional and in situ hybridization evidence that preganglionic sympathetic vasoconstrictor neurons express ghrelin receptors. *Neuroscience* 2010;166:671–679. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.001
68. Soeki T., Kishimoto I., Schwenke D.O. et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H426–H432. DOI: 10.1152/ajpheart.00643.2007
69. Sun M., Dawood F., Wen W.H. et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;110:3221–3228.
70. Kleinz M.J., Maguire J.J., Skepper J.N., Davenport A.P. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovascular Research*. 2006;69(1):227–235. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.09.001
71. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;110(24):3674–3679. DOI: 10.1161/01.cir.0000149746.62908.bb

Поступила 24.01.18 (Received 24.01.18)

Роголевич В. В., Глушкова Т. В., Понасенко А. В., Овчаренко Е. А.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, возбудители, бактериальная вегетация, биопленка.

Ссылка для цитирования: Роголевич В. В., Глушкова Т. В., Понасенко А. В., Овчаренко Е. А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(3):68–77.

РЕЗЮМЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, сопровождающееся высокой госпитальной смертностью. Одним из основных осложнений ИЭ, требующих хирургического вмешательства, является дисфункция пораженных клапанов сердца – как нативных, так и протезных. В обзоре рассматриваются причины возникновения и течение ИЭ. В частности, рассмотрена роль сопутствующих инфекционных очагов в формировании и развитии ИЭ, описаны механизмы взаимного перехода подострой и острой клинических форм, современные принципы и методы диагностики на основе системы критериев Дьюка, а также сложности, которыми сопровождается оценка клинического статуса пациента. Подробно рассмотрены участие нормобиоты организма человека и возможности для их идентификации методом микробиологического посева и полимеразной цепной реакции. В соответствии с современными исследованиями сделан вывод о вкладе облигатно анаэробных бактерий, грибов и вирусов в развитие эндокардита. На основании анализа данных литературы представлены предположительные принципы формирования дисфункции клапанов сердца в результате метаболической активности клеток возбудителей ИЭ: к стенозу клапана может приводить вегетация, сформированная *Staphylococcus aureus*, а к регургитации – разрушение структуры клапана сердца под действием гиалуронидаз, коллагеназ; способность клеток возбудителей заболевания избегать ответной реакции иммунной системы человека обусловлена образованием биопленок, фибриновых вегетаций и выработкой целого ряда ферментов – цитотоксинов (стрептолизина, лейкоцидин и др.). Сделано предположение об участии медиаторов воспаления и лейкоцитарных клеток в разрушении нативной и протезной тканей вследствие недоступности возбудителей ИЭ для иммунокомпетентных клеток.

Rogolevich V. V., Glushkova T. V., Ponasenkov A. V., Ovcharenko E. A.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

INFECTIVE ENDOCARDITIS CAUSING NATIVE AND PROSTHETIC HEART VALVE DYSFUNCTION

Keywords: infective endocarditis; diagnostic; pathogen; bacterial vegetation; biofilm.

For citation: Rogolevich V. V., Glushkova T. V., Ponasenkov A. V., Ovcharenko E. A.
Infective Endocarditis Causing Native and Prosthetic Heart Valve Dysfunction. Kardiologiia. 2019;59(3):68–77.

SUMMARY

Infective endocarditis (IE) is the disease that has high inhospital mortality. Heart valves dysfunction – both native and prosthetic – is the primary IE complication requiring a surgical intervention. The IE causes and its course have been discussed in this review. In particular, the role of concomitant infectious foci in the formation and development of IE have been considered, the mechanisms of mutual transition of subacute and acute clinical forms have been described. Modern diagnostic principles and methods based on the Duke criteria system have been mentioned, as well as the difficulties that follow the patient's clinical status evaluation. The normobiotic microbiota participation, as well as the possibilities for their identification using blood culture and PCR technique, have been closely reviewed. According to modern researches and publications, there have been made the conclusion about the contribution of obligate anaerobic bacteria, fungi and viruses to the development of endocarditis. There have been described the hypothesis about the presumptive strategy for the cardiac dysfunction formation as a result of the IE causative agents cells metabolic activity based on a literature data analysis in the article: vegetation formed by *Staphylococcus aureus* can lead to the heart valve stenosis, and the influence of hyaluronidases, collagenases on a heart valve structure can lead to regurgitation. The pathogens cells ability to avoid the human immune system response is caused by the biofilms, fibrin vegetations formation and the enzymes production – cytotoxins (streptolysins, leukocidin, etc.). It has been suggested that the mediators of inflammation and leukocyte cells participate in the destruction of native and prosthetic tissues due to an IE pathogens inaccessibility for immunocompetent cells.

Несмотря на все достижения медицины, инфекционный эндокардит (ИЭ) остается крайне опасным заболеванием, летальность при котором составляет 10–30% [1–3].

Наиболее распространенными причинами летального исхода ИЭ являются множественные осложнения: эмболии различной локализации, в том числе мозговых артерий

(с наличием или в отсутствие таких клинических проявлений, как токсическая энцефалопатия, внутримозговые кровоизлияния), аневризмы, токсические поражения селезенки, миокардит и перикардит, острая почечная недостаточность [2, 3]. Основным осложнением ИЭ, обуславливающим нарушение центральной гемодинамики, является дисфункция створчатого аппарата клапанов сердца вследствие провоспалительного иммунного ответа, разрушения тканевой структуры и накопления слоев фибрина на поверхности клеток микроорганизмов [4]. Развившиеся дегенеративные изменения приводят к несостоятельности клапанов вследствие снижения подвижности створок или их перфораций [4–6], что ведет соответственно к развитию стеноза или возникновению регургитации [4, 7–9]. Важно отметить, что ИЭ поражает как нативные клапаны сердца, так и их протезы.

В конечном счете большинство пациентов с ИЭ нуждаются в протезировании или репротезировании клапанов сердца. В 2015 г. доля пациентов, прооперированных по причине клапанного ИЭ, составила 10,1% от всех прошедших лечение по поводу приобретенных пороков сердца, и 10,8% от перенесших протезирование клапана. На долю применения биологических клапанов сердца (БКС) в России приходится до 70% случаев от общего числа протезирований в зависимости от региона [10].

Настоящая статья посвящена анализу этиологии и патогенеза ИЭ, являющегося одной из основных причин развития дисфункции нативных и протезных клапанов сердца.

Этиология и особенности клинического течения инфекционного эндокардита

ИЭ возникает в условиях длительной персистенции в кровеносном русле бактериальных, грибковых или вирусных агентов. Наиболее характерными возбудителями ИЭ являются представители резидентной микрофлоры полости рта, верхних дыхательных путей или кишечника человека, которые способны попадать в системный кровоток при нарушениях целостности слизистых оболочек [2, 11]. Одним из диагностических критериев служит наличие вегетации, состоящей из бактериальных колоний, прикрытых слоем фибрина [12].

По происхождению различают первичный, вторичный и протезный ИЭ. Первичный ИЭ возникает вследствие септического воздействия на структурно не измененный клапан, в то время как вторичный ИЭ развивается на основе врожденных или приобретенных пороков сердца [13]. При протезном ИЭ, как следует из названия, поражается протез клапана сердца [1].

По клиническому течению ИЭ подразделяется на подострый и острый [12].

Подострый эндокардит проявляется как хроническая форма заболевания. Причинами возникновения подострого ИЭ могут служить хронический тонзиллит [14], перио-

донтит [15], пульпит [16]. Длительная бактериемия также может возникнуть при инфекционных циститах, холециститах, уретритах, энтероколитах вследствие нарушения целостности слизистых оболочек [17, 18]. Например, образование паратонзиллярных абсцессов при обострении хронического тонзиллита [17] или ухудшение барьерной функции мукополисахаридного слоя мочевого пузыря при инфекциях мочевыводящих путей [18].

При подостром ИЭ диагностика заболевания затруднена. По причине низкоуровневой бактериемии симптоматика либо слабо выражена и может проявляться под прикрытием острой респираторной вирусной инфекции, сезонных обострений хронических заболеваний, либо отсутствует [19].

Острый эндокардит характеризуется быстро манифестирующей клинической картиной с фебрильной или пиретической температурой тела [20–22]. Основными причинами возникновения острого ИЭ служат такие заболевания, при которых уровень микробной активности достигает критических значений, например, сепсис, перитонит [2].

Переход подострой формы в острую обусловлен недостаточной активностью иммунной системы по отношению к бактериям, попадающим в кровеносное русло, поэтому к группе риска относятся пациенты с выраженным врожденным или приобретенным иммунодефицитом, в частности, с ВИЧ-инфекцией [23].

Не меньшее опасение вызывает переход острой формы ИЭ в подострую, одной из причин которого является способность некоторых бактерий образовывать L-формы (бактерии, частично или полностью лишенные клеточной стенки, но сохранившие способность к росту и пролиферации) под воздействием антибиотиков [24, 25]. Образование L-форм может быть обусловлено воздействием β -лактамов и гликопептидных антибиотиков или лизоцима, механизм действия которых состоит в ингибировании образования клеточной стенки. Культивирование L-форм бактерий возможно только на специальных средах, что осложняет диагностику заболевания и идентификацию возбудителя [26]. В то же время при успешной антибиотикотерапии гибнут циркулирующие в крови бактерии, однако развивающиеся под фибриновым слоем колонии остаются нетронутыми, что также может обуславливать переход острой формы в подострую [2].

Диагностика

Клиническая картина ИЭ отличается разнообразием и в ряде случаев скудными инфекционно-токсическими проявлениями, что существенно затрудняет постановку диагноза. К таким неспецифичным клиническим проявлениям ИЭ можно отнести жар с ознобом, плохой аппетит, снижение массы тела [2]. Тем не менее существуют классические признаки эндокардита: шумы в сердце, гломерулонефрит, подногтевые кровоизлияния, – которые все реже встречаются у больных ИЭ в экономически развитых странах [2].

В случае с протезным ИЭ частота выявления до настоящего времени является очень низкой – всего 1–6% [27]. В связи с этим требуется выработанная стратегия диагностики, которая должна быть, с одной стороны, чувствительной к различным проявлениям заболевания, а с другой – достаточно специфичной, чтобы его исключить. С этой целью в 1994 г. была введена система критериев Дьюка, выделяющая в соответствии с наличием тех или иных критериев 3 состояния: «определенный ИЭ», «возможный ИЭ», «ИЭ отвергается» [2]. Сама идея диагностической ценности системы критериев Дьюка основывалась на комплексном анализе данных эхокардиографии (ЭхоКГ), клинических показателей (сосудистые и иммунологические феномены, лихорадка), а также результатов посевов крови и серологических тестов [28]. Однако критерии Дьюка характеризовались низким уровнем диагностики на ранних клинических стадиях заболевания, особенно при протезном ИЭ, при котором ЭхоКГ в 30% случаев не выявляла патологию или давала недостаточно информации для дифференциальной диагностики [29, 30].

Еще одной причиной трудностей в выявлении ИЭ является сложный многостадийный процесс микробиологического контроля (рис. 1). Так, бактериальный посев крови может давать отрицательный рост, главным образом, вследствие активной антибиотикотерапии. По данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), отсутствие роста встречается в 31% случаев ИЭ [2]. Кроме того, причиной эндокардита с отрицательным ростом могут быть грибы или внутриклеточные бактерии. В подобных случаях необходимо провести

серологический тест на атипичные бактерии (роды *Coxiella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Aspergillus* и др.) с последующим выполнением полимеразной цепной реакции (ПЦР) [31].

В 2015 г. ЕОК выпустило обновленные рекомендации по ведению больных с ИЭ, в которых был предложен вариант модифицированной системы критериев Дьюка, включающий методы компьютерной диагностики у пациентов с установленным БКС при состоянии «возможный ИЭ»: результаты компьютерной томографии всего тела или сердца, магнитной резонансной томографии головного мозга для выявления эмболических осложнений, 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ), позитронно-эмиссионной томографии и радиомеченных лейкоцитов в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (рис. 2) [2]. Это связано с тем, что до внедрения данных методов диагностики было трудно отследить эмболии и сделать заключение о наличии ИЭ при отрицательных или спорных данных ЭхоКГ. Однако на основании данных, опубликованных в рекомендациях ЕОК, можно сделать вывод, что даже в этом случае большую роль в определении ИЭ играют результаты ЭхоКГ и повторных микробиологических анализов крови.

Возбудители

Условно возбудителей ИЭ можно классифицировать в соответствии с характеристикой течения заболевания: вызывающие острую и подострую формы.

При подострой форме ИЭ бактериемия первоначально носит характер транзиторной, возникающей вследствие нару-

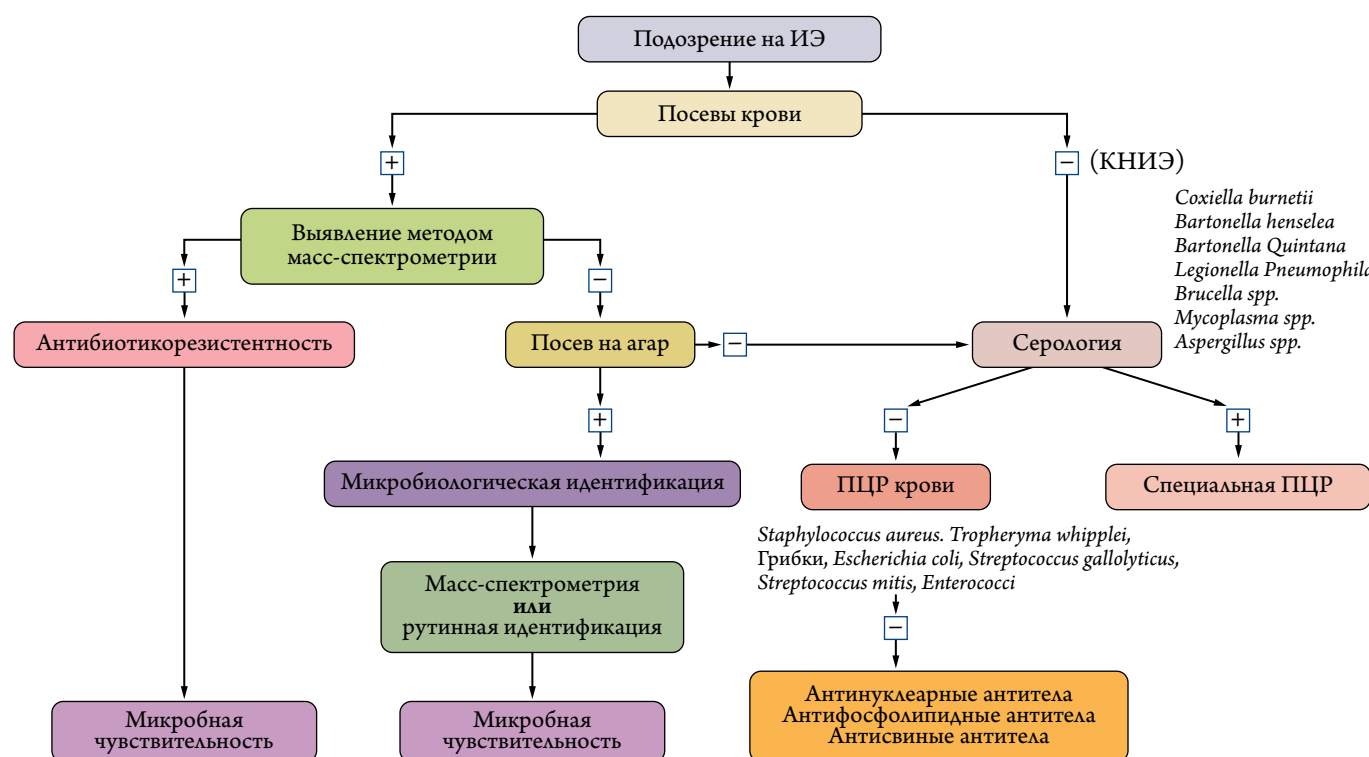


Рис. 1. Алгоритм микробиологической диагностики при культуронегативном и культуropозитивном ИЭ.

КНИЭ – культуронегативный эндокардит, ИЭ – инфекционный эндокардит, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

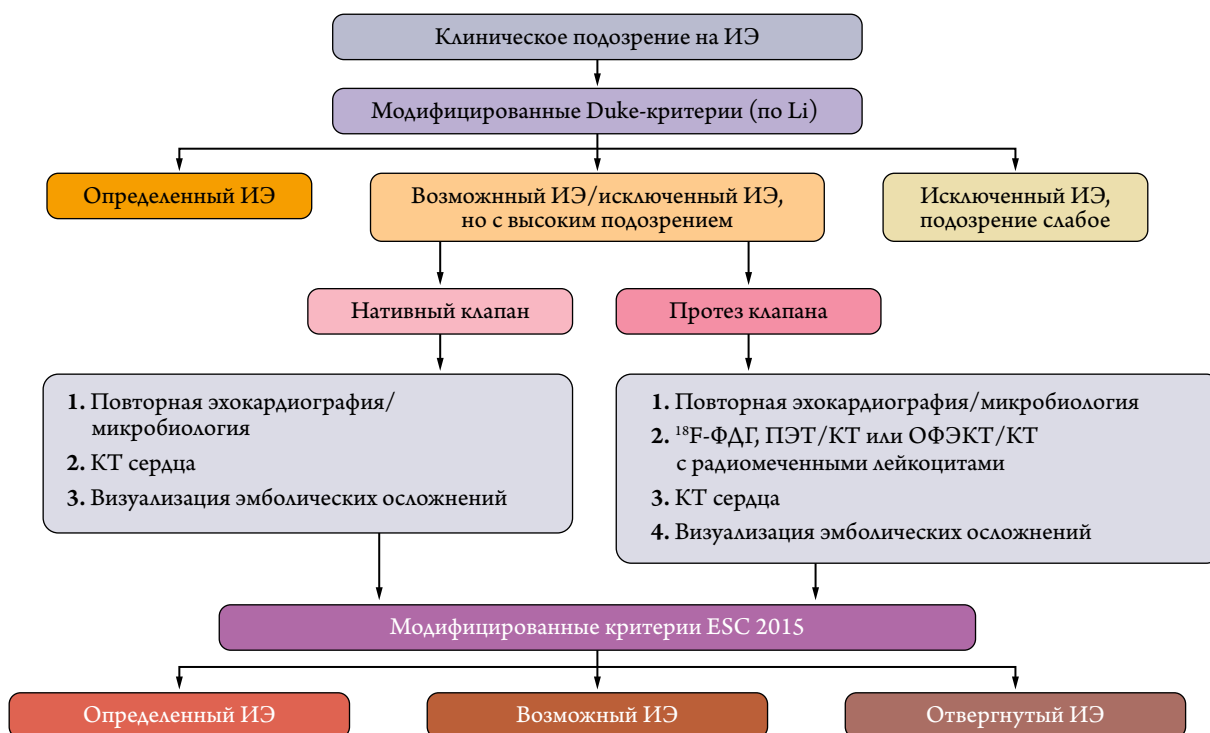


Рис. 2. Алгоритм Европейского общества кардиологов (2015) по диагностике ИЭ.

ФДГ – фтордезоксиглюкоза, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

шения целостности тканевого покрова и слизистых оболочек при выполнении ежедневных действий (например, вследствие чистки зубов [32]) или при проведении малых хирургических вмешательств, приводящих к опосредованному контакту с кровеносным руслом (тонзиллэктомия, колоноскопия, бронхоскопия) [2]. При явлении массивной контаминации кровеносного русла либо недостаточной активности иммунной системы по отношению к контаминантам, бактериемия переходит из состояния транзиторной в постоянную низкоуровневую. Особого внимания при этом требуют следующие микроорганизмы, являющиеся причиной ИЭ: нормобиота полости рта и верхних дыхательных путей (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Neisseria elongate*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.* и др.), кожных покровов (*Staphylococcus epidermidis*, *Peptococcus endocarditis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*), микробиота кишечника (*Escherichia coli*, *Corynebacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.* и др.) [3, 33–36]. Кроме того, при попадании нормобиоты организма в не свойственный ей биотоп возникает инфекционно-воспалительный очаг, который опосредованно также может привести к развитию ИЭ. Так, некоторые бактерии, вызывающие циститы и уретриты (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *S. saprophyticus*, *Corynebacterium urealyticum* и др.), в ряде случаев выявлены как возбудители ИЭ [3, 37–39].

Следует также упомянуть о резидентном носительстве *S. aureus* (20–25% населения [40]) и наличии хронического

тонзиллита, вызываемого *Streptococcus pyogenes*, у населения холодных климатических зон с повышенной влажностью, которые определяют таких людей в группу риска возникновения ИЭ [41, 42]. Это объясняется также систематическим повреждением слизистых оболочек и, как следствие, контаминацией кровеносного русла.

Возбудителями острой формы ИЭ являются микроорганизмы, которые, с одной стороны, могут вызывать такие заболевания, как пневмония (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus spp.*), синусит (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Candida spp.*), менингит (*Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*), гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*) и др. [33, 35, 43, 44], с другой стороны, при достижении критического значения контаминации вызывать острую форму ИЭ могут те же бактерии, что и подострую форму ИЭ. Данное состояние может возникнуть в случае длительной низкоуровневой бактериемии и недостаточного иммунного ответа (в частности, у людей с врожденными или приобретенными иммунодефицитами). При этом происходят рост и размножение микроорганизмов в труднодоступных для иммунокомпетентных клеток тканях внутренних органов. В данном случае речь не идет о таких тяжелых состояниях организма, как сепсис или септикопиемия, однако и они могут быть источником возникновения острого ИЭ [2].

Наиболее частыми микроорганизмами, идентифицируемыми при ИЭ, являются *Staphylococcus spp.* (36%) и *Streptococcus spp.* (25%) [3]. Предположительно это объясняется высокой обсемененностью бактериями био-

топов вблизи часто травмируемых слизистых оболочек (например, полость рта) и высокой степени резидентного носительства при наличии большого числа факторов вирулентности. Ко всему прочему, бактерии вида *S. aureus* способны производить до 5 различных двухкомпонентных цитотоксинов, направленных на разрушение фагоцитирующих клеток организма, что позволяет защититься им от иммунного ответа на время роста [45]. Этим можно объяснить одинаково высокий процент стафилококкового ИЭ у лиц как со сниженным иммунитетом (пациенты со злокачественными опухолями или ВИЧ-инфекцией), так и без выявленной патологии иммунной системы [23].

Протезный ИЭ чаще всего возникает вследствие жизнедеятельности *Staphylococcus spp.* Это объясняется тем, что стафилококки, кроме указанных цитотоксинов, имеют большое количество факторов адгезии [46–48], которые помогают бактериям осаждаться на протезах и раневых поверхностях, образованных после протезирования. Затем они начинают создавать биопленку, которая представляет собой внеклеточный полисахаридный матрикс, и секретировать экзоферменты. Одним из субстратов данного процесса является гепарин, используемый в покрытии центральных венозных катетеров для предотвращения тромбоза [49]. Образовавшаяся биопленка выступает в качестве барьера для доступа антибактериальных препаратов и может препятствовать естественной защите организма с помощью иммунокомпетентных клеток [27]. Кроме того, есть предположение, что такая биопленка является аттрактантом для бактерий других родов, вызывая тем самым эффект «снежного кома». На это указывает наличие ассоциированных со *Staphylococcus spp.* случаев ИЭ при участии других бактерий, которые практически не имеют факторов адгезии [50].

Во всемирную статистику также включены исследования, подтверждающие редкое участие бактерий НАСЕК (*Haemophilus influenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) в образовании ИЭ [36, 51–53].

В соответствии с нашими исследованиями в Кемеровской области спектр бактерий, выделенных при посевах крови, при ИЭ нативного клапана выглядит следующим образом: самым частым возбудителем является *S. aureus* (51,1%), затем *Enterococcus faecium* (8,5%). При стратификации по родам: *Staphylococcus* – 57,4% (27 из 47)¹, *Enterococcus* – 10,6% (5 из 47)², *Streptococcus* – 12,8% (6 из 47)³. Таким образом, можно сделать вывод, что не только сама структура бактериальной клетки, но и популяционные генетические особенности иммунной системы (в том числе микрофлоры) играют роль в уязвимости организма к бактериальной

ной адгезии при транзиторной бактериемии, что приводит к возникновению острой формы ИЭ.

Несмотря на то что большинство возбудителей ИЭ являются аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами, известен вклад облигатно анаэробных бактерий в формирование ИЭ. В большинстве случаев степень разрушения клапана сердца при ИЭ, вызванном анаэробными бактериями, значительно меньше, чем в случаях, ассоциированных со стрептококками, энтерококками и грамотрицательными аэробами. Однако смертность все равно остается достаточно высокой, в среднем 21–43%, и обуславливается многочисленными осложнениями, схожими с ИЭ, вызванным факультативно анаэробными бактериями: микотическими аневризмами, системными эмболиями, кардиогенным и септическим шоком.

Несмотря на это, ИЭ, вызванный некоторыми облигатными анаэробами, имеет гораздо большую вероятность летального исхода. Так, смертность при участии *Bacillus fragilis* и *Fusobacterium necrophorum* составляет 46 и 75% соответственно [54]. Высокую опасность представляют также анаэробные бактерии рода *Clostridium*, которые обладают способностью быстро расти и размножаться благодаря большому набору гликолитических ферментов (α - и β -галактозидазы, α - и β -глюкозидазы, пулуланаза, α -маннозидаза и др.), которые позволяют перерабатывать большой спектр сахаров, содержащихся в крови. К тому же аминокислоты, образовавшиеся в результате протеолиза, транспортируются в бактериальную клетку для дальнейшего синтеза белковых структур. Это имеет большое значение для *Clostridium spp.* вследствие недостатка ферментов, позволяющих синтезировать аминокислоты [54].

Анаэробную атмосферу в аэробной среде организма и тканях носителя позволяет поддерживать CO_2 , вырабатываемый анаэробными бактериями в результате окисления пирувата в ацетил-КоА [54].

Особое внимание следует уделить ИЭ, вызываемому грибами родов *Candida* и *Aspergillus* [35, 55]. В этом случае смертность чрезвычайно высока (50% [56]), а клинические проявления очень сходны с таковыми при бактериальном ИЭ. Это может затруднить диагностику и, как следствие, своевременную адекватную терапию антимикотиками. В группу риска попадают пациенты, получающие парентеральное питание, иммуносупрессивные препараты, перенесшие имплантацию или реимплантацию протезного клапана сердца либо установку венозного катетера [55].

Кроме того, некоторые исследования подтверждают наличие в анализируемых образцах тканей клапанов сердца ДНК вирусов (вирус герпеса [57], цитомегаловирус [58]) у пациентов с установленным диагнозом «эндокардит»,

¹ – Среди них *S. aureus* (24), *S. epidermidis* (1), *S. haemolyticus* (2).

² – Среди них *E. faecium* (4) и *E. faecalis* (1).

³ – Среди них *Streptococcus viridans* (3), *Streptococcus equi* (2), *Streptococcus mitis* (1).

В скобках указано число выявленных случаев.

в связи с чем целесообразно упомянуть вирусный эндокардит. Так как обнаружение вирусных клеток возможно только с помощью ПЦР, а лечение кардинально вирусного эндокардита отличается от лечения бактериального, вирусный эндокардит представляет особую опасность для пациента [57, 58].

Механизмы развития дисфункции клапанов сердца

Наиболее частым следствием ИЭ является нарушение нормального функционирования клапана сердца [11]. Структура соединительной ткани у протезного и нативного клапанов схожая: коллаген, протеогликаны, гликопротеины, металлопротеины, эластин, гликозаминогликан [59]. Одним из вариантов дезинтеграции ткани клапана при ИЭ является перфорация створок клапана с последующим разрывом [5, 6] и, как следствие, клиническое проявление – регургитация [7–9].

Предположительно в случае с ИЭ, связанным со *S. aureus* (наиболее частые случаи, как упоминалось ранее), причиной дегенеративных изменений ткани являются экзоферменты, выделяемые бактериями этого рода. Первым в данном ряду является фермент гиалуронидаза, расщепляющий гликозаминогликаны [60] – одну из составляющих ткани как нативного, так и протезного клапана. Этот же фермент встречается у *Streptococcus spp.* и *Clostridium spp.* [54, 61–63]. Другим ферментом, играющим ключевую роль в дезинтеграции соединительной ткани, является коллагеназа, расщепляющая коллаген [54, 64, 65].

Кроме того, некоторые экзоферменты позволяют бактериям разных родов избегать воздействия клеток, формирующих защитные механизмы организма, и даже разрушать их. Бактерии рода *Staphylococcus* могут продуцировать плазмокоагулазу – фермент, который связывается с протромбином и трансформирует фибриноген в фибрин, вследствие чего образуется вегетация [667]. *Streptococcus spp.* и *S. aureus* вырабатывают гемолитический фермент лейкоцидин, который разрушает лейкоциты [67, 68]. Кроме того, существенный цитолитический эффект дают ферменты стрептолизин S и стрептолизин O, синтезируемые стрептококками группы A, которые вызывают гемолиз, т. е. разрушение эритроцитов, лизис фаговых клеток и кардиомиоцитов [69, 70]. Особый интерес представляет то, что при воздействии стрептолизина O на кардиомиоциты происходят нарушение функционирования кальциевого канала и резкое повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что может иметь связь с кальцификацией [70].

Тем не менее существует бактериальный фермент, позволяющий снизить влияние плазмокоагулазы в образовании фибриновой вегетации, – стрептокиназа. Этот фермент вырабатывается β -гемолитическими стрептококками (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*) и дает фибринолитический эффект за счет протеолиза фибриногена, волокон фибрина и дру-

гих плазменных белков, в том числе факторов свертывания V и VII. Стрептокиназа обычно используется стрептококками для разрушения тромбов и проникновения в стерильные участки организма, например, в раневую поверхность. Из-за антигенной структуры фермент может инактивироваться под воздействием антител человека [71].

Более редким вариантом развития ИЭ является стеноз клапана – как нативного, так и протезного. Подвижность створок клапанов может снижаться при образовании вегетации. Однако в литературе указано, что наиболее часто это явление возникает вследствие эндокардита, вызванного грибами [72].

При ИЭ существует вероятность образования вегетации, формирование которой представляет собой многоступенчатый процесс. На первом этапе по ряду причин повреждается эндотелиальный слой эндокарда. Наиболее распространенный механизм такого повреждения – развитие турбулентного кровотока вследствие приобретенной или врожденной внутрисердечной аномалии. При этом самый уязвимый участок находится в зоне коаптации створок (место закрытия) клапана, как правило, со стороны предсердий на поверхности атриовентрикулярных клапанов или желудочковой поверхности клапанов аорты и ствола легочной артерии. Кроме того, эндокард может быть поврежден при применении внутрисосудистого катетера или образовании раневой поверхности после имплантации протеза. Для потребителей инъекционных наркотиков дополнительным повреждающим фактором могут служить механические включения, попадающие в кровотоки при применении инъекции, очищенной в недостаточной степени. Наиболее часто подобного рода повреждениям подвержен трикуспидальный клапан [12].

Повреждение эндокарда способствует тромбообразованию путем агрегации фибрина и тромбоцитов на его поверхности. Однако тромб иногда возникает и без прямой травмы. Например, к эндокардиальному тромбозу более склонны больные со злокачественными новообразованиями, ревматическими заболеваниями и пациенты с уремией [12].

Микроорганизмы, находящиеся в крови, могут либо адгезироваться непосредственно на поврежденной поверхности эндокарда, либо колонизировать тромб. Адгезивная способность бактерий основывается на характеристиках поверхности бактериальной клетки и факторах вирулентности. Адгезивные свойства бактерий связаны с количеством декстрана, содержащегося в клеточной стенке, наличием пилей, а также с белками специфических поверхностей (такими, как FimA) [73–75].

После адгезии бактерий происходит образование вегетации посредством трансформации фибриногена в фибрин, дополнительного осаждения фибрина на поверхности бактериальных клеток и пролиферации бактерий. Так как большинство из них находится под поверхностью вегетированной ткани, защищающей от фагоцитов и высо-

кой концентрации антибиотиков, а отсутствие сосудистой сети в структуре нативных створок и тканей БКС редко приводит к проникновению фагоцитарных клеток, то в структуре поврежденной ткани обнаруживаются в основном фибрин, тромбоциты и бактерии [12].

Обсуждение

Существует несколько проблем в диагностике, которым следует уделить внимание. Для исчерпывающего ответа с точки зрения оценки микробиологической диагностики стоит рассмотреть возможность образования L-форм бактерий. Как упоминалось ранее, такие бактерии можно культивировать только на специальных средах с добавлением регулирующих осмотическое давление компонентов для предотвращения гибели клеток микроорганизмов с истонченной или отсутствующей клеточной стенкой [26]. Опубликованные отчеты по обнаружению вирус-ассоциированного эндокардита также дают основания полагать, что микробиологический посев не будет информативным. В связи с этим следует рассматривать метод ПЦР как необходимый диагностический анализ, а не только как дополняющий анализ при отрицательном результате микробиологического посева. Это связано с возможностью ПЦР определять следовые количества микробных клеток, в том числе не проявляющих жизнеспособность [76, 77]. Однако стоит заметить, что ПЦР-диагностика является высокочувствительным методом, позволяющим захватывать даже случайные контаминанты из окружающей среды, вследствие чего стоит соблюдать особые требования к персоналу, помещениям и зонам проведения анализа. Еще одним следствием высокой чувствительности метода ПЦР является его способность к обнаружению в крови даже транзитной бактериемии, и вполне вероятно, что она может не соответствовать потенциально развивающемуся возбудителю ИЭ, который уже находится под фибриновым слоем или в составе биопленки на поверхности клапана сердца или эндокарда.

Современная диагностика не позволяет представить полностью развитие ИЭ. Многие исследователи и врачи, курирующие пациентов с ИЭ, полагают, что наличие вегетации является одним из необходимых критериев оценки в соответствии с системой Дьюка для постановки диагноза «подтвержденный эндокардит». Однако вегетация в текущем представлении – это осажденный фибриновый слой на клапанах сердца, эндокарде, раневых поверхностях. С точки зрения серологической оценки возбудителей, способностью осаждать фибрин посредством связи с протромбином обладает фермент плазмокоагулаза, который имеется только у *S. aureus* и некоторых других редких представителей, не связанных с развитием ИЭ [78]. Из этого следует, что образование вегетации возможно только при развитии ИЭ, ассоциированного со *S. aureus*. В связи с этим обсуждается включение лиц с отсутствующей вегетацией, но при симптоматике

клапанного порока (например, с ревматической болезнью сердца) в список пациентов с подозрением на ИЭ.

Следует уделить внимание некоторым аспектам терапии и ведения пациентов. Как указывалось ранее, развитие ИЭ связано с переходом транзитной бактериемии в постоянную и/или «незамеченную»: т.е. в случае, если иммунная система человека не дала полноценный ответ на проникновение в кровеносное русло контаминантов. Наличие ИЭ в анамнезе пациента позволяет судить о возможности повторного снижения иммунного ответа до такого уровня, при котором транзитная бактериемия даже вследствие малых хирургических вмешательств (тонзиллэктомия, колоноскопия, бронхоскопия) была потенциальной причиной рецидивирующего ИЭ. В связи с этим целесообразны анализ иммунного статуса пациента и возможное назначение иммуностимуляторов. Однако иммуностимулирующий эффект дает неоднозначные последствия у пациентов, находящихся в периоде реабилитации после имплантации протезного клапана сердца: с одной стороны, наличие большого количества случаев послеоперационного рецидивирующего ИЭ в мировой практике позволяет сделать вывод о корректности использования иммуностимулирующей терапии; с другой стороны, в этом случае существует вероятность развития эндокардита неинфекционной природы – по сути, формирования отсроченного воспалительного ответа по отношению к имплантированному протезу.

Механизм дисфункции клапана вследствие воспалительной реакции при иммунном ответе на ИЭ еще не изучен. Однако встречаются публикации, посвященные неинфекционным осложнениям при острой форме ИЭ с последующим разрывом свободной стенки миокарда, вследствие перехода воспалительного процесса в миокард [79]. В связи с этим можно сделать предположение о том, что вероятен вклад иммуновоспалительной реакции и в развитие такого дегенеративного изменения клапана, как перфорация с последующим разрывом. В пользу этого свидетельствуют исследования, подтверждающие развитие вальвулита в результате внезапного возникновения аутоиммунной реакции после перенесенной вирусной инфекции [80]. Кроме того, *S. ureus*, будучи самым частым возбудителем, продуцирует от 1 до 23 антигенных структур, которые вызывают ответную реакцию организма [81]. Таким образом, активность лейкоцитарных клеток и антител при острой форме ИЭ нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Комплексное изучение этиологии и патогенеза инфекционного эндокардита и сопряженной с ним дисфункции клапанов сердца открывает множество перспектив. Определение полного спектра возбудителей инфекционного эндокардита, способов их адгезии и факторов вирулентности позволит повысить качество диагностики

данного заболевания, разработать рациональную антибиотикотерапию и найти подход к модификации имплантируемых биологических клапанных протезов для повышения их устойчивости к возбудителям инфекции.

На возбудителей инфекционного эндокардита зачастую воздействует не вся эффективная доза антибиотика в крови, а лишь ее часть, так как вегетация и биопленка защищают микробные клетки от прямого контакта с компонентами крови. Поэтому особого внимания требует разрешение проблемы выработки антибиотикорезистентности и появления устойчивых штаммов; это особенно касается таких распространенных возбудителей больничных инфекций, как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Для более детального понимания развития дисфункции клапанов сердца следует изучить вклад иммунного ответа. Предположительно недоступность возбудителей инфекционного эндокардита для иммунокомпетентных клеток провоцирует усиленную выработку медиаторов воспаления и лейкоцитарных клеток, которые теоретически могут принимать участие в разрушении нативной и протезной тканей. И если в случае с нативным клапаном возможна естественная

регенерация ткани, то при установленном протезном клапане замещение поврежденного участка однородной тканью вызывает сомнение, поскольку ткань, используемая при изготовлении протеза, не способна к регенерации, а вклад клеток реципиента в данный процесс не изучен. Кроме того, недостаточно изучены процессы формирования дисфункции вследствие инфекционного эндокардита и вклад бактерий в деградацию ткани. Расширенный анализ структуры ткани является неотъемлемой частью исследования причин формирования дегенеративных изменений клапанов сердца.

Финансирование.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Information about the authors:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Department of Experimental and Clinical Cardiology

Rogolevich Vladislav V. – junior researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials.

E-mail: vladv3842@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fauchier L, Pericart L, Bourguignon T, Genet T, Bisson A, Bernard A et al. Comparison of Outcome of Possible Versus Definite Infective Endocarditis Involving Prosthetic or Bioprosthetic Heart Valves. The American Journal of Cardiology. 2017;120(10):1884–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.100
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
3. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. Annals of Intensive Care. 2015;5(1). DOI: 10.1186/s13613-015-0091-7
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Medicine. 1996;22(7):707–10. PMID: 8844239
5. Kharwar RB, Mohanty A, Sharma A, Narain VS, Sethi R. Ruptured anterior mitral leaflet aneurysm in aortic valve infective endocarditis—evaluation by three-dimensional echocardiography. Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.). 2014;31(3):E72–76. PMID: 24749164
6. Amat-Santos IJ, Cortés C, Varela-Falcón LH. Delayed left anterior mitral leaflet perforation and infective endocarditis after transapical aortic valve implantation—Case report and systematic review: IE in TAVI Complicated with Mitral Perforation. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2017;89(5):951–4. DOI: 10.1002/ccd.26410
7. Eisen A, Shapira Y, Sagie A, Kornowski R. Infective Endocarditis in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era: Comprehensive Review of a Rare Complication. Clinical Cardiology. 2012;35(11):E1–5. DOI: 10.1002/clc.22052
8. Sousa MJ, Alves V, Cabral S, Antunes N, Pereira LS, Oliveira F et al. Mitral valve aneurysm: A serious complication of aortic valve endocarditis. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2016;35(11):621.e1–621.e5. DOI: 10.1016/j.repc.2016.02.006
9. Cortés CM, Casabé JH, Favaloro RR, Raffaelli H, Dulbecco E, Abud J et al. Acute aortic regurgitation due to infective endocarditis. Medicina. 2017;77(5):373–81. PMID: 29044013
10. Bokeria L. A., Gudkova R. G. Cardiovascular surgery-2015. Disease and congenital anomalies of circulatory system. -M.: A. N. Bakoulev SCCS; 208 s. [Russian: Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. -М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 208с]. ISBN 978-5-7982-0367-3
11. Stafford WJ, Petch J, Radford DJ. Vegetations in infective endocarditis. Clinical relevance and diagnosis by cross sectional echocardiography. British Heart Journal. 1985;53(3):310–3. PMID: 3970787
12. McDonald JR. Acute Infective Endocarditis. Infectious Disease Clinics of North America. 2009;23(3):643–64. DOI: 10.1016/j.idc.2009.04.013

13. Vinogradova T. L. Infective endocarditis: modern course. Clinician. 2011;(3):4–10. [Russian: Виноградова Т. Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. 2011;3:4–10]
14. Vucicevic Z, Jajic-Bencic I, Kruslin B, Degoricija V. Toxic shock syndrome due to group A streptococcal pharyngitis and bacteraemia in adults. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 2009;42(3):276–9. PMID: 19812863
15. Hansen GM, Nilsson M, Nielsen CH, Holmstrup P, Helqvist S, Tolker-Nielsen T et al. Absence of Bacteria on Coronary Angioplasty Balloons from Unselected Patients: Results with Use of a High Sensitivity Polymerase Chain Reaction Assay. PLOS ONE. 2015;10(12):e0145657. DOI: 10.1371/journal.pone.0145657
16. Kérourédan O, Jallon L, Perez P, Germain C, Péli J-F, Oriez D et al. Efficacy of orally administered prednisolone versus partial endodontic treatment on pain reduction in emergency care of acute irreversible pulpitis of mandibular molars: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017;18(1). DOI: 10.1186/s13063-017-1883-x
17. Bobrov V. M. Paratonsillitis: Analysis of the ENT hospital performance. Russian otorhinolaryngology. 2007;6(31):21–4. [Russian: Бобров В. М. Паратонзиллит: анализ показателей работы ЛОР-стационара. Российская отоларингология. 2007;6(31):21–4]
18. Lala V, Minter DA. Cystitis, Acute. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. PMID: 29083726.
19. Bessen DE, Carapetis JR, Beall B, Katz R, Hibble M, Currie BJ et al. Contrasting Molecular Epidemiology of Group A Streptococci Causing Tropical and Nontropical Infections of the Skin and Throat. The Journal of Infectious Diseases. 2000;182(4):1109–16. DOI: 10.1086/315842
20. Al-Osail AM, Al-Zahrani IM, Al-Abdulwahab AA, Alhajri SM, Al-Osail EM, Al-Hwiesh AK et al. Successful treatment of acute renal failure secondary to complicated infective endocarditis by peritoneal dialysis: a case report. BMC Research Notes. 2017;10(1). DOI: 10.1186/s13104-017-2773-8
21. Ndiaye MB, Diao M, Pessinaba S, Bodian M, Kane AD, Mbaye A et al. Epidemiological, clinical and ultrasonographic aspects of right-sided infective endocarditis in Senegal: 6 cases. Medecine Tropicale: Revue Du Corps De Sante Colonial. 2011;71(5):484–6. PMID: 22235623
22. Mizokami K, Gotoh M, Mitsui Y, Yoshikawa I, Uryu T, Shirahama M et al. Infective Endocarditis Presenting as Right Shoulder Pain: A Case Report. The Kurume Medical Journal. 2015;62(1.2):33–6. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS64007
23. Cecchi E, Imazio M, Tidu M, Forno D, De Rosa FG, Dal Conte I et al. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria: Journal of Cardiovascular Medicine. 2007;8(3):169–75. DOI: 10.2459/01.JCM.0000260824.14596.86
24. Butler HM, Blakey JL. A review of bacteria in L-phase and their possible clinical significance. The Medical Journal of Australia. 1975;2(12):463–7. PMID: 1105102
25. Markova ND. L-form bacteria cohabitants in human blood: significance for health and diseases. Discovery Medicine. 2017;23(128):305–13. PMID: 28715646
26. Errington J. Cell wall-deficient, L-form bacteria in the 21st century: a personal perspective. Biochemical Society Transactions. 2017;45(2):287–95. DOI: 10.1042/BST20160435
27. Perrotta S, Zubrytska Y. Valve selection in aortic valve endocarditis. Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016;3:203–9. DOI: 10.5114/kitp.2016.62605
28. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. Clinical Infectious Diseases. 2000;30(4):633–8. DOI: 10.1086/313753
29. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods M-C. Abscess in infective endocarditis: The value of transesophageal echocardiography and outcome. American Heart Journal. 2007;154(5):923–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.028
30. Vieira MLC. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart. 2004;90(9):1020–4. DOI: 10.1136/hrt.2003.025585
31. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rivery C et al. Contribution of Systematic Serological Testing in Diagnosis of Infective Endocarditis. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43(10):5238–42. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005
32. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology. 2012;39(3):213–28. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x
33. Paluszkievicz L, Börgermann J, Płońska-Gościński E, Gummert J. Infekcyjne zapalenie wsierdzia wywołane Streptococcus agalactiae. Kardiologia Polska. 2013;71(10):1096–1096. DOI: 10.5603/KP.2013.0273
34. Yoo YP, Kang K-W, Yoon HS, Yoo S, Lee M-S. Infective Endocarditis Caused by Neisseria elongata on a Native Tricuspid Valve and Confirmed by DNA Sequencing. Texas Heart Institute Journal. 2014;41(2):227–30. DOI: 10.14503/THIJ-13-3153
35. Ganesan V, Ponnusamy SS, Sundaramurthy R. Fungal endocarditis in paediatrics: a review of 192 cases (1971–2016). Cardiology in the Young. 2017;27(08):1481–7. DOI: 10.1017/S1047951117000506
36. Brook I. Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. Archives of Cardiovascular Diseases. 2008;101(10):665–76. DOI: 10.1016/j.acvd.2008.08.008
37. Marcon J, Stief CG, Magistro G. Harnwegsinfektionen: Was ist gesucht in der Therapie? Der Internist. 2017;58(12):1242–9. DOI: 10.1007/s00108-017-0340-y
38. Notario R, Borda N, Gambandé T. Prosthetic valve endocarditis caused by Corynebacterium urealyticum. Medicina. 1996;56(1):57–8. PMID: 8734934
39. Ramos Tuarez FJ, Bhimji SS. Abscess, Cardiac. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. –2018.
40. Lister JL, Horswill AR. Staphylococcus aureus biofilms: recent developments in biofilm dispersal. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2014;4. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00178
41. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G et al. Severe Streptococcus pyogenes Infections, United Kingdom, 2003–2004. Emerging Infectious Diseases. 2008;14(2):202–9. DOI: 10.3201/eid1402.070888
42. Siljander T, Lyytikäinen O, Vähäkuopus S, Snellman M, Jalava J, Vuopio J. Epidemiology, outcome and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2010;29(10):1229–35. DOI: 10.1007/s10096-010-0989-9
43. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective Endocarditis in the U.S., 1998–2009: A Nationwide Study. PLoS ONE. 2013;8(3):e60033. DOI: 10.1371/journal.pone.0060033
44. Inoue K, Hagiwara A, Kimura A, Ohmagari N. A complication of meningitis and infective endocarditis due to Streptococcus pyogenes. BMJ Case Reports. 2017;bcr-2017-220847. DOI: 10.1136/bcr-2017-220847
45. Badarau A, Trstenjak N, Nagy E. Structure and Function of the Two-Component Cytotoxins of Staphylococcus aureus – Learnings for Designing Novel Therapeutics. Singapore: Springer Singapore, 2017. –P. 15–25. ISBN: 978-981-10-6921-5
46. Madani A, Garakani K, Mofrad MRK. Molecular mechanics of Staphylococcus aureus adhesin, CNA, and the inhibition of bacterial adhesion by stretching collagen. PLOS ONE. 2017;12(6):e0179601. DOI: 10.1371/journal.pone.0179601
47. Burian M, Rautenberg M, Kohler T, Fritz M, Krismer B, Unger C et al. Temporal Expression of Adhesion Factors and Activity of Global Regulators during Establishment of Staphylococcus aureus Nasal Colonization. The Journal of Infectious Diseases. 2010;201(9):1414–21. DOI: 10.1086/651619
48. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. The Lancet. Infectious Diseases. 2002;2(11):677–85. PMID: 12409048

49. Mishra S, Horswill AR. Heparin Mimics Extracellular DNA in Binding to Cell Surface-Localized Proteins and Promoting *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *mSphere*. 2017;2(3). DOI: 10.1128/mSphere.00135-17
50. Trifunovic D, Vujisic-Tesic B, Obrenovic-Kircanski B, Ivanovic B, Kalimanovska-Ostic D, Petrovic M et al. The relationship between causative microorganisms and cardiac lesions caused by infective endocarditis: New perspectives from the contemporary cohort of patients. *Journal of Cardiology*. 2018;71(3):291–8. DOI: 10.1016/j.jcc.2017.08.010
51. Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, Kanj SS. HACEK endocarditis: a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016;14(6):539–45. DOI: 10.1080/14787210.2016.1184085
52. Moral Cuesta D, Rodríguez-Sánchez I, Fernández de Bobadilla J. Absceso anular en la endocarditis por microorganismo del grupo HACEK. *Medicina Clínica*. 2017;149(2):91–2. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.02.010
53. Choi HN, Park K-H, Park S, Kim J-M, Kang HJ, Park JH et al. Prosthetic Valve Endocarditis caused by HACEK Organisms: a Case Report and Systematic Review of the Literature. *Infection & Chemotherapy*. 2017;49(4):282. DOI: 10.3947/ic.2017.49.4.282
54. Shimizu T, Ohtani K, Hirakawa H, Ohshima K, Yamashita A, Shiba T et al. Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(2):996–1001. DOI: 10.1073/pnas.022493799
55. Yuan S-M. Fungal Endocarditis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016; DOI: 10.5935/1678-9741.20160026
56. Badiie P, Amirghofran AA, Ghazi Nour M, Shafa M, Nemati MH. Incidence and outcome of documented fungal endocarditis. *International Cardiovascular Research Journal*. 2014;8(4):152–5. PMID: 25614858
57. Zhirekhina O.V., Chukhlovina A.V., Sysoev K.A., Gritsenko V.V., Totolyan A.A. Detection of Infectious Agents in Heart Valves During Endocarditis Using PCR Technique. *Microbiology, epidemiology and immunobiology journal*. 2008;(4):96–7. [Russian: Жирехина О.В., Чухловина А.В., Сысоев К.А., Гриценко В.В., Тотолян А.А. Выявление инфекционных агентов в сердечных клапанах при эндокардите методом ПЦР. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;4:96–7]
58. Stear TJ, Shersher D, Kim GJ, Smego DR. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(2):e105–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.074
59. Mendoza-Novelo B, Valerio J. Decellularization, Stabilization and Functionalization of Collagenous Tissues Used as Cardiovascular Biomaterials. In *Biomaterials – Physics and Chemistry*. – InTech, 2011. – P.159-182. ISBN: 978-953-307-418-4
60. Ibberson CB, Parlet CP, Kwiecinski J, Crosby HA, Meyerholz DK, Horswill AR. Hyaluronan Modulation Impacts *Staphylococcus aureus* Biofilm Infection. *Infection and Immunity*. 2016;84(6):1917–29. DOI: 10.1128/IAI.01418-15
61. Hynes WL, Dixon AR, Walton SL, Aridgides LJ. The extracellular hyaluronidase gene (*hylA*) of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Microbiology Letters*. 2000;184(1):109–12. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb08999.x
62. Maneerat K, Yongkiettrakul S, Kramomtong I, Tongtawe P, Tapchaisri P, Luangsuk P et al. Virulence Genes and Genetic Diversity of *Streptococcus suis* Serotype 2 Isolates from Thailand. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2013;60:69–79. DOI: 10.1111/tbed.12157
63. Pecharki D, Petersen FC, Scheie AA. Role of hyaluronidase in *Streptococcus intermedius* biofilm. *Microbiology*. 2008;154(3):932–8. DOI: 10.1099/mic.0.2007/012393-0
64. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*. 2014;17:32–7. DOI: 10.1016/j.mib.2013.11.004
65. Arciola CR. Host defense against implant infection: the ambivalent role of phagocytosis. *The International Journal of Artificial Organs*. 2010;33(9):565–7. PMID: 20963722
66. Malachowa N, Kobayashi SD, Porter AR, Braughton KR, Scott DP, Gardner DJ et al. Contribution of *Staphylococcus aureus* Coagulases and Clumping Factor A to Abscess Formation in a Rabbit Model of Skin and Soft Tissue Infection. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0158293. DOI: 10.1371/journal.pone.0158293
67. Czarnetzky EJ, Morgan IM, Mudd S. A stable hemolysin-leucocidin and its crystal-line derivative isolated from beta hemolytic streptococci. *The Journal of Experimental Medicine*. 1938;67(4):643–57. PMID: 19870745
68. Thapaliya D, O'Brien AM, Wardyn SE, Smith TC. Epidemiology of necrotizing infection caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* at an Iowa hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2015;8(6):634–41. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.06.003
69. Flaherty RA, Puricelli JM, Higashi DL, Park CJ, Lee SW. Streptolysin S Promotes Programmed Cell Death and Enhances Inflammatory Signaling in Epithelial Keratinocytes during Group A Streptococcus Infection. *Infection and Immunity*. 2015;83(10):4118–33. DOI: 10.1128/IAI.00611-15
70. Bolz DD, Li Z, McIndoo ER, Tweten RK, Bryant AE, Stevens DL. Cardiac Myocyte Dysfunction Induced by Streptolysin O Is Membrane Pore and Calcium Dependent: Shock. 2015;43(2):178–84. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000266
71. Cook SM, Skora A, Gillen CM, Walker MJ, McArthur JD. Streptokinase variants from *Streptococcus pyogenes* isolates display altered plasminogen activation characteristics – implications for pathogenesis: Streptokinase variation affects pathogenesis. *Molecular Microbiology*. 2012;86(5):1052–62. DOI: 10.1111/mmi.12037
72. Hart MA, Shroff GR. Infective endocarditis causing mitral valve stenosis – a rare but deadly complication: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11(1). DOI: 10.1186/s13256-017-1197-3
73. Herzberg MC. Platelet-streptococcal interactions in endocarditis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 1996;7(3):222–36. PMID: 8909879
74. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, Munro CL, Fenno JC, Fives-Taylor P et al. Fima, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infection and Immunity*. 1995;63(12):4669–74. PMID: 7591121
75. Chung PY, Toh YS. Anti-biofilm agents: recent breakthrough against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Pathogens and Disease*. 2014;70(3):231–9. DOI: 10.1111/2049-632X.12141
76. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014;44(4):290–4. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003
77. Boujelben I, Gdoura R, Hammami A. A broad-range PCR technique for the diagnosis of infective endocarditis. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(3):534–43. DOI: 10.1016/j.bjm.2017.03.019
78. Bayliss BG, Hall ER. Plasma coagulation by organisms other than *staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. 1965;89:101–5. PMID: 14255647
79. Zambon E, Abate E, Gatti G, Pinamonti B, Bussani R, Pappalardo A et al. Immunologic response and myocardial free wall rupture in infective endocarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18(10):800–2. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000000
80. Myers JM, Fairweather D, Huber SA, Cunningham MW. Auto-immune Myocarditis, Valvulitis, and Cardiomyopathy. *Current Protocols in Immunology*. 2013;101(1):15.14.1-15.14.51. DOI: 10.1002/0471142735.im1514s101
81. Goldmann O, Medina E. *Staphylococcus aureus* strategies to evade the host acquired immune response. *International Journal of Medical Microbiology*. 2018;308(6):625–30. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.09.013

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)

Sicari R., Cortigiani L. *

THE CLINICAL USE OF STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN ISCHEMIC HEART DISEASE CARDIOVASCULAR ULTRASOUND (2017)15:7.

Перевод: Арыстан А. Ж.¹, Фетцер Д. В.²

¹ Больница Медицинского центра УД Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан

² ГБУЗ «ГКБ №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: стресс-ЭхоКГ, нагрузочный тест, ишемическая болезнь сердца, резерв коронарного кровотока, нарушения локальной сократимости миокарда.

Ссылка для цитирования перевода: Sicari R., Cortigiani L. The Clinical use of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease Cardiovascular Ultrasound (2017)15:7. Арыстан А. Ж., Фетцер Д. В. Клиническое применение стресс-эхокардиографии при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2019;59(3):78–96.

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре литературы представлена полная современная информация по применению стресс-эхокардиографии при ишемической болезни сердца с учетом патофизиологических звеньев ишемии, методов диагностики, выбора вида исследования, преимуществ и недостатков различных видов стресс-тестов, механизмов их действия. В статье подробно описана методика проведения исследования, показания, противопоказания, его диагностическая и прогностическая ценность. Кроме того, описаны отдельные группы пациентов с особенностями проведения теста и интерпретации его результатов. В работе собраны все необходимые сведения по данному исследованию. Статья будет полезна для терапевтов, кардиологов, врачей функциональной диагностики, интервенционных кардиологов, рентгенэндоваскулярных специалистов и кардиохирургов.

Sicari R., Cortigiani L. *

THE CLINICAL USE OF STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN ISCHEMIC HEART DISEASE CARDIOVASCULAR ULTRASOUND (2017)15:7.

Keywords: dobutamine; dipyridamole; coronary flow reserve; wall motion abnormality; stress echocardiography.

Translation authors: Arystan A. Zh.¹, Fettser D. V.²

¹ Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the RK, Astana, Kazakhstan

² City Clinical Hospital №52 Moscow, Russia

THE CLINICAL USE OF STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Citation to cite the translation of the article: Sicari R., Cortigiani L. The Clinical use of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease Cardiovascular Ultrasound (2017)15:7. Arystan A. Zh., Fettser D. V. The Clinical use of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2019;59(3):78–96.

* – Коллективом авторов настоящего издания соблюдены рекомендации ICMJE <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>, а переведенная статья публикуется в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution License (CC-BY).

© 2017 by the Biomed Central Ltd, Springer Nature, Cardiovascular Ultrasound Journal

© 2017 Перевод, Коллектив авторов.

© 2017 Редакция русского текста, Коллектив авторов.

Издательством Biomed Central Ltd, Springer Nature, Cardiovascular Ultrasound Journal в лице Associate Publisher, Health Sciences г-на Шивани Гора (Лондон, Великобритания) и авторами статьи Роза Сикари и Лауро Кортиджани (г. Пиза, Италия) авторскому коллективу предоставлены права на перевод, издание и распространение обзорной статьи по клиническому применению стресс-эхокардиографии при ишемической болезни сердца.

Редакция русского текста:

Академик РАН, д. м. н., профессор Ю. Н. Беленков (Yu. N. Belenkov);

Министр здравоохранения Республики Кыргызстан, д. м. н., профессор Т. А. Батыралиев (T. A. Batyraliev).

Biomed Central, Springer Nature, Cardiovascular Ultrasound Journal и авторы оригинальной статьи не несут ответственности за качество перевода

Права на перевод и издание русской версии статьи выданы издательством журнала и авторами работы в соответствии с международными правилами охраны интеллектуальной собственности и сохранения авторских прав.

SUMMARY

Stress echocardiography is an established technique for the assessment of extent and severity of coronary artery disease. The combination of echocardiography with a physical, pharmacological or electrical stress allows detecting myocardial ischemia with an excellent accuracy. A transient worsening of regional function during stress is the hallmark of inducible ischemia. Stress echocardiography provides similar diagnostic and prognostic accuracy as radionuclide stress perfusion imaging or magnetic resonance, but at a substantially lower cost, without environmental impact, and with no biohazards for the patient and the physician. The evidence on its clinical impact has been collected over 35 years, based on solid experimental, pathophysiological, technological and clinical foundations. There is the need to implement the combination of wall motion and coronary flow reserve, assessed in the left anterior descending artery, into a single test. The improvement of technology and in imaging quality will make this approach more and more feasible. The future issues in stress echo will be the possibility of obtaining quantitative information translating the current qualitative assessment of regional wall motion into a number. The next challenge for stress echocardiography is to overcome its main weaknesses: dependence on operator expertise, the lack of outcome data (a widespread problem in clinical imaging) to document the improvement of patient outcomes. This paper summarizes the main indications for the clinical applications of stress echocardiography to ischemic heart disease.

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) является общепризнанной методикой оценки распространенности и степени тяжести ишемической болезни сердца (ИБС). Сочетание ЭхоКГ с физическим, фармакологическим стрессовым агентом или электрокардиостимуляцией позволяет выявить ишемию миокарда с высокой точностью. Транзиторное ухудшение региональной функции во время стресс-теста является признаком индуцируемой ишемии. Стресс-ЭхоКГ обеспечивает такую же диагностическую и прогностическую точность, как радионуклидная стресс-визуализация перфузии или магнитный резонанс, но при существенно более низкой стоимости, без экологической нагрузки и биологической опасности для пациента и врача. Данные о клинической значимости стресс-ЭхоКГ собираются в последние 35 лет и основаны на надежных экспериментальных, патофизиологических, технологических и клинических результатах. Существует необходимость внедрения комбинированной оценки локальной сократимости стенок и резерва коронарного кровотока, определяемого в передней межжелудочковой ветви, объединенных в одно исследование. Совершенствование технологий и качества изображений сделает этот подход все более и более воспроизводимым. Вопрос будущего стресс-ЭхоКГ – это возможность получать количественную информацию, переводящую текущую качественную оценку локальной сократимости стенок в цифры. Следующая задача стресс-ЭхоКГ заключается в преодолении ее основных недостатков: зависимость от опыта оператора, отсутствие данных по результатам лечения (распространенная проблема в клинической визуализации) для документирования улучшения исходов у пациентов. В этой статье обобщены основные показания к клиническому применению стресс-ЭхоКГ при ИБС.

Патофизиологические механизмы

Стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) представляет собой комбинацию 2D-ЭхоКГ с физическим, фармакологическим стрессовым агентом или электро-

кардиостимуляцией [1]. Диагностической конечной точкой для выявления ишемии миокарда является индукция транзиторного изменения локальной сократимости во время стресс-теста. Временный региональный дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой обычно приводит к ишемии миокарда, признаки и симптомы которого могут быть использованы в качестве диагностического инструмента [1]. Ишемия миокарда приводит к типичному «каскаду» событий, в которых различные маркеры иерархически расположены в четко определенной временной последовательности [2]. Неоднородность потока, особенно между субэндокардиальной и субэпикардиальной перфузией, является предвестником ишемии и сопровождается метаболическими изменениями, нарушениями региональной механической функции, и только на более поздней стадии электрокардиографическими изменениями и болью. Патофизиологическая концепция ишемического каскада клинически переведена в градиент чувствительности различных доступных клинических маркеров ишемии, причем боль в грудной клетке является наименее чувствительной, а региональная мальперфузия – наиболее чувствительной. Снижение резерва коронарного кровотока (РКК) является общим патофизиологическим механизмом. Независимо от используемого стрессового агента и морфологического субстрата ишемия имеет тенденцию к центробежному распространению относительно полости желудочков [3, 4]: преимущественно она затрагивает субэндокардиальный слой, тогда как субэпикардиальный слой вовлекается только на более поздней стадии при сохраняющейся ишемии [4]. Более того, внесосудистое давление выше в субэндокардиальном, чем в субэпикардиальном слое, что способствует более высоким метаболическим затратам (напряжение стенки входит в число основных детерминант потребления кислорода миокардом) и повышенному сопротивлению кровотоку. В отсутствие

ишемической болезни сердца (ИБС) РКК может быть сниженным при микроваскулярной патологии (например, при синдроме Х) или гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (например, при артериальной гипертензии – АГ). При этом состоянии стенокардия с депрессией сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) может возникать с изменениями региональной перфузии, как правило, в отсутствие локальных нарушений сократимости стенок миокарда во время стресс-теста. В диагностике ИБС нарушения локальной сократимости стенок более специфичны, чем РКК и/или изменения перфузии [5–10].

Диагностические критерии

Все диагностические признаки стресс-ЭхоКГ могут быть обобщены в четыре уравнения, направленные на локальную сократимость стенок ЛЖ и описывающие фундаментальные модели ответной реакции на стресс-тест: норма, ишемия, некроз и жизнеспособный миокард.

Норма. Сегмент нормокинетический в состоянии покоя и нормальный или гиперкинетический при воздействии стрессового агента.

Ишемия. Сократимость сегмента ухудшается во время действия стрессового агента от нормо- до гипокинезии (уменьшение эндокардиального движения и систолического утолщения), акинезии (отсутствие эндокардиального движения и систолического утолщения) или дискинезии (парадоксальное наружное движение и возможное систолическое истончение). Однако акинезия в покое, переходящая в дискинезию во время действия стрессового агента, отражает исключительно пассивное явление повышенного внутрижелудочкового давления, развиваемого нормально сокращающимися стенками, что не должно считаться истинной ишемией [1].

Некроз. Сегмент с дисфункцией в покое остается неизменным во время стресс-теста.

Жизнеспособный миокард. Сегмент с дисфункцией в покое может продемонстрировать либо значительное улучшение во время стресс-теста, указывающее на неповрежденный (оглушенный) миокард, либо улучшение на начальном этапе стресс-теста с последующим ухудшением на пике (двухфазный ответ). Двухфазный ответ позволяет предположить жизнеспособность и ишемии миокарда, находящегося под угрозой, и кровоснабжающегося коронарной артерией (КА) с критическим стенозом [1] (табл. 1).

Ишемические стрессоры

Физическая нагрузка (ФН), добутамин и дипиридамола являются наиболее часто используемыми стрессорами (стрессовыми агентами) для ЭхоКГ-теста [11]. У фармакологического стресс-теста есть как свои преимущества, так и свои недостатки. В табл. 2 представлены протоколы стресс-ЭхоКГ.

Физическая нагрузка

Стресс-ЭхоКГ с ФН может выполняться с использованием протокола беговой дорожки (тредмил-теста) или велоэргометра. При использовании тредмил-теста оценка изображений проводится после ФН. Региональные нарушения движения стенок миокарда будут сохраняться достаточно долго в стадии восстановления, но когда фаза восстановления проходит быстро, возникают ложноотрицательные результаты [11]. Некоторые авторы [12] оценивают изображения на пике ФН во время тредмил-теста, удерживая пациента в неподвижном вертикальном положении. Несмотря на сложность такого подхода, это позволяет избежать ложноотрицательных результатов в слу-

Таблица 1. Стресс-эхокардиография в 4 уравнениях

Покой	+	Стресс	=	Диагноз
Нормокинезия	+	Нормо-/гиперкинезия	=	Норма
Нормокинезия	+	Гипо-/акинезия/дискинезия	=	Ишемия
Акинезия	+	Гипо-/нормокинезия	=	Жизнеспособный миокард
Акинезия/дискинезия	+	Акинезия/дискинезия	=	Некроз

Таблица 2. Протоколы стресс-эхокардиографии

Тест	Оборудование	Протокол
ФН	Полулежащий велоэргометр	25 Вт в течение 2 мин с увеличивающейся нагрузкой
Добутамин	Инфузионная помпа	5 мкг/кг/мин с увеличением дозы до 10-20-30-40 мкг/кг/мин + атропин до 1,0 мг
Дипиридамола	Шприц	0,84 мг/кг в течение 6 мин или 0,84 мг/кг в течение 10 мин + атропин до 1,0 мг
Аденозин	Шприц	140 мкг/кг/мин в течение 6 мин
Электрокардиостимуляция	Внешняя электрокардиостимуляция	От 100 уд/мин с увеличением на 10 уд/мин до целевой ЧСС

ЧСС – частота сердечных сокращений.

чае быстрого восстановления до состояния покоя. Анализ информации о толерантности к ФН, частоте сердечных сокращений (ЧСС), изменении ритма сердца и артериального давления вместе с оценкой локальной сократимости стенок ЛЖ становятся частью окончательной интерпретации данных [11]. ЭхоКГ с велоэргометрией выполняется в вертикальном и горизонтальном положении. В отличие от тредмил-теста велоэргометрия позволяет получать изображения во время различных стадий ФН. Положение на спине является наиболее подходящим для ЭхоКГ с ФН из-за простоты получения изображений во всех позициях на всех ступенях нагрузки [13]. В вертикальном положении визуализация обычно ограничена апикальными позициями.

Добутамин

Стандартный протокол стресс-теста с добутином состоит из непрерывной внутривенной инфузии добутамина с интервалом 3 мин, начиная с 5 мкг/кг/мин и увеличивая до 10, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин. Если конечная точка не достигнута, к инфузии добутамина 40 мкг/кг/мин добавляется атропин (до 1 мг) [11, 14, 15].

Дипиридамола

Стандартный протокол с дипиридамолом состоит из внутривенной инфузии 0,84 мг/кг в течение 10 мин в двух отдельных инфузиях: 0,56 мг/кг в течение 4 мин, затем 4 мин без дозы и, если тест все еще отрицательный, дополнительно 0,28 мг/кг в течение 2 мин [11, 16, 17]. Если конечная точка не достигнута, добавляется атропин (до 1 мг) [18]. Такую же суммарную дозу 0,84 мг/кг можно ввести в течение 6 мин [11, 19]. Аминофиллин должен быть доступен для немедленного использования в случае возникновения побочных эффектов дипиридамола и рутинного введения в конце исследования независимо от результата [1, 11].

Таблица 3. Показания к стресс-эхокардиографии

Диагностика ИБС у пациентов, которым нагрузочная ЭКГ-проба противопоказана, невозможна, не поддается интерпретации, неинформативна или дает неоднозначные результаты
Стратификация риска у пациентов с установленным диагнозом
Предоперационная оценка риска (плановая операция высокого риска, низкая толерантность к ФН)
Обследование после реваскуляризации (не в раннем послеоперационном периоде, в связи с изменением симптомов)
Оценка жизнеспособного миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подходящих для реваскуляризации
ИБС с пограничными стенозами по данным ангиографии или компьютерной томографии
ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФН – физическая нагрузка; ЭКГ – электрокардиография.

Аденозин

Его обычно вводят в максимальной дозе 140 мкг/кг/мин в течение 6 мин [3, 20]. При непереносимости побочных эффектов возможно снижение дозы препарата.

Электрокардиостимуляция

Наличие постоянного кардиостимулятора может быть использовано для проведения стресс-теста с электрокардиостимуляцией неинвазивным способом за счет внешнего программирования кардиостимулятора до увеличивающихся частот. Стимуляцию начинают со 100 уд/мин и увеличивают каждые 2 мин на 10 уд/мин до достижения целевой ЧСС или других стандартных конечных точек [3, 21]. Однако ограничивающим фактором является то, что некоторые кардиостимуляторы не могут быть запрограммированы на целевую ЧСС.

Показания к стресс-ЭхоКГ

Показания к стресс-ЭхоКГ могут быть сгруппированы в очень большие категории, которые могут охватить большинство пациентов (табл. 3) [11]: диагностика ИБС; прогноз и стратификация риска у пациентов с установленным диагнозом (например, после инфаркта миокарда – ИМ); предоперационная оценка риска; определение сердечной этиологии одышки при ФН; обследование после реваскуляризации; локализация ишемии.

Как правило, чем менее информативна нагрузочная ЭКГ-проба, тем более строгим является показание к стресс-ЭхоКГ. Один из 5 пациентов не в состоянии подвергнуться ФН, один выдерживает субмаксимальные, а другой максимальные нагрузки, но ЭКГ при этом не поддается интерпретации.

Можно выделить 3 основные группы пациентов с показаниями к фармакологической стресс-ЭхоКГ: пациенты, которым противопоказано проведение нагрузочной ЭКГ-пробы (например, с тяжелой АГ); пациенты, у которых проведение нагрузочной ЭКГ-пробы невозможно (например, с перемежающейся хромотой); пациенты, у которых нагрузочная ЭКГ-проба оказалась неинформативной или показала неоднозначные результаты: неспособность достичь целевой ЧСС, наличие болей

Таблица 4. Диагностические критерии стресс-эхокардиографии

Максимальная доза или нагрузка
Целевая ЧСС
Позитивность стресс-ЭхоКГ (новые нарушения локальной сократимости стенок или ухудшение существующих)
Боль в грудной клетке
Изменения ЭКГ (смещение сегмента ST > 2 мм)
ЧСС – частота сердечных сокращений; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЭКГ – электрокардиограмма.

**Таблица 5. Субмаксимальные
недиагностические критерии для прерывания теста**

Непереносимые симптомы
АГ: систолическое АД > 220 мм рт. ст.; диастолическое АД > 120 мм рт. ст.
Артериальная гипотензия (абсолютная или относительная): АД > 30 мм рт. ст.
Наджелудочковые аритмии: тахикардия, мерцательная аритмия
Желудочковые аритмии: желудочковая тахикардия, полиморфные желудочковые экстрасистолы
АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление.

в грудной клетке в отсутствие значимых изменений ЭКГ и при условиях, снижающих надежность маркеров ишемии на ЭКГ (женский пол, АГ, нарушения реполяризации на ЭКГ в условиях покоя или после гипервентиляции, а также необходимость продолжения приема таких препаратов, как сердечные гликозиды или антиаритмики, которые потенциально могут вызвать изменения сегмента ST и зубца Т). В табл. 4 и 5 приведены основные причины прерывания исследования.

В 2013 г. в Рекомендациях ЕОК по ведению пациентов со стабильной ИБС внимание было акцентировано на применении неинвазивных визуализаций из-за их более высокой диагностической точности [22]. Тем не менее, реальную роль неинвазивной визуализации в качестве критерия отбора для коронарографии (КГ) необходимо оценивать по результатам исследований. Перечисленные показания со временем могут меняться из-за накапливаемых данных об их влиянии на выживаемость. Нагрузочная ЭКГ-проба остается исследованием выбора у пациентов с интерпретируемой ЭКГ из-за ее простоты, безопасности, доступности, низкой стоимости и высокой прогностической ценности отрицательного результата. Критерии приемлемости использования стресс-ЭхоКГ основаны на балансе между объективными доказательствами, экспертным заключением, клиническим опытом и здравым смыслом.

Диагностическая ценность

В мета-анализе 55 исследований, включавшем 3714 пациентов, стресс-ЭхоКГ с ФН, добутамином, дипиридамолом и аденозином показала чувствительность 83, 81, 72 и 79% соответственно, и специфичность – 84, 84, 95 и 91% соответственно [23]. В другом мета-анализе 5 исследований, в которых применялись современные протоколы с дипиридамолом (быстрый или атропинпотенцированный) и добутамином (атропинпотенцированный), оба стресс-теста имели идентичную чувствительность (84%) и сопоставимую специфичность (92% против 87%) [24]. По сравнению со стандартной нагрузочной ЭКГ-пробой, стресс-ЭхоКГ имеет особенно впечатляющее преимущество с точки зрения

специфичности [25]. По сравнению с радиоизотопной визуализацией перфузии стресс-ЭхоКГ, как минимум, имеет равноценную точность с умеренной чувствительностью, которая более чем сбалансирована более высокой специфичностью [23]. Владение всеми видами стресс-тестов является показателем качества лаборатории ЭхоКГ. Таким образом, в каждом конкретном случае показания могут быть оптимизированы, что позволяет избежать относительных и абсолютных противопоказаний к каждому тесту. Например, пациенту с тяжелой АГ и/или гемодинамически значимыми предсердными и желудочковыми аритмиями будет более целесообразно пройти обследование с дипиридамолом, который, в отличие от добутамина, не оказывает аритмогенного или гипертензивного действия. Напротив, пациент с тяжелыми нарушениями проводимости или прогрессирующим астматическим заболеванием должен пройти стресс-тест с добутамином, поскольку аденозин оказывает отрицательное хроно- и дромотропное действие, а также документально подтвержденную бронхоконстрикторную активность. Пациенты, принимающие ксантины или находящиеся под воздействием кофеина, содержащегося в напитках (чай, кофе, кола), должны пройти стресс-тест с добутамином. Стресс-тест с дипиридамолом или добутамином в целом хорошо переносится и легко выполним. Выбор одного теста вместо другого зависит от характеристик пациента, местной стоимости лекарств и предпочтений врача. Важно, чтобы все лаборатории стресс-ЭхоКГ владели всеми видами стресс-тестов с целью достижения гибкого и универсального диагностического подхода, который позволит наилучшим образом адаптировать стресс-тест к индивидуальным потребностям пациента. Антиангинальная терапия (в частности, β -адреноблокаторы) значительно влияет на диагностическую точность всех форм стресс-тестов, поэтому в тех случаях, когда это возможно, рекомендуется приостановить медикаментозную терапию на время исследования, чтобы избежать ложноотрицательного результата [11, 26].

Прогностическая значимость

Наличие (или отсутствие) индуцируемых нарушений локальной сократимости стенок ЛЖ позволяет выделять группы пациентов с различными прогнозами. Сведения получены из банков данных тысяч пациентов, в том числе исследований с многоцентровым дизайном, по ФН [27–43], добутамину [44–52] и дипиридамолу [25, 47, 53–57]. На основе данных более 11 000 пациентов известно, что нормальный результат при стресс-ЭхоКГ ассоциируется с годовым риском 0,4–0,9% [43], таким же, как и при нормальном результате стресс-перфузионной сцинтиграфии миокарда (рис. 1). Таким

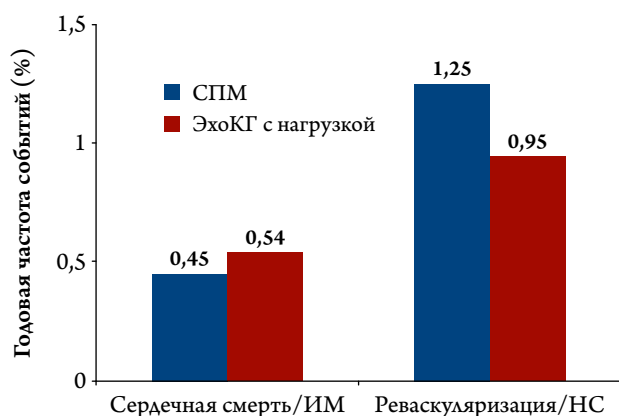


Рис. 1. Годовая частота сердечных событий, связанная с нормальной стресс-эхокардиограммой и нормальной нагрузочной сканограммой перфузии миокарда.

образом, у пациентов с подозрением на ИБС нормальный результат стресс-ЭхоКГ подразумевает отличный прогноз, и КГ может быть безопасно отклонена. Положительный и отрицательный результат может быть дополнительно стратифицирован вместе с клиническими параметрами (сахарный диабет – СД, почечная дисфункция и фоновая терапия во время теста), ЭхоКГ в покое (глобальная функция ЛЖ) и дополнительными параметрами стресс-ЭхоКГ (дилатация полости ЛЖ, РКК и предыдущая реваскуляризация). Поскольку картина ишемии или некроза связана со значительно повышенным риском смерти или развития ИМ, нормальный результат теста предполагает благоприятный прогноз, особенно у пациентов без СД [58]. Ишемический ответ может быть далее стратифицирован с помощью дополнительных параметров стресс-ЭхоКГ, таких как степень

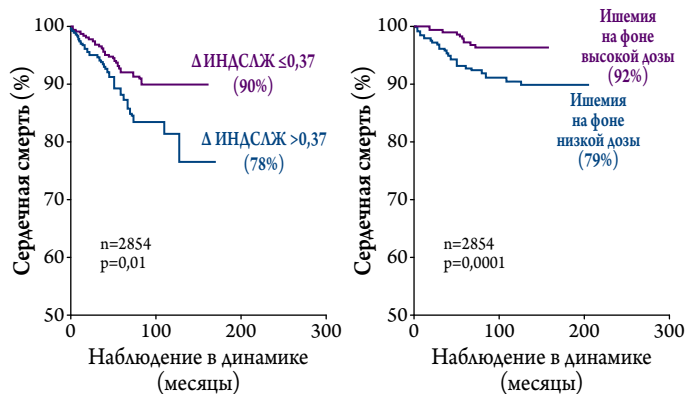


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана–Мейера (рассматривая сердечную смерть как конечную точку) у пациентов с фармакологической стресс-эхокардиограммой, положительной на ишемию, стратифицированных на основании степени ишемии, выраженной дельтой индекса нарушения движения стенок левого желудочка (ИНДСАЖ), установленной на 0,37 (левая панель), и дозой, вызывающей ишемию (правая панель).

индуцируемых нарушений локальной сократимости стенок ЛЖ и уровень нагрузки/дозы [47]. Чем выше показатель индекса нарушений локальной сократимости стенок ЛЖ (ИНДСАЖ) и чем меньше стрессовое время, свободное от ишемии, тем ниже выживаемость [47] (рис. 2). Что касается прогностической значимости различных методов фармакологического стресс-теста, то была отмечена сопоставимая прогностическая ценность тестов с добутамином и дипиридамолом [49]. Антиишемическая терапия оказывает выраженное влияние на прогностическую значимость фармакологической стресс-ЭхоКГ [59]. Индуцируемая ишемия миокарда у пациентов на фоне медикаментозной тера-

Таблица 6. Стратификация риска для положительного теста

Годичный риск (неблагоприятных исходов)	Средний (1–3% в год)	Высокий (>10% в год)
Доза/нагрузка	Высокая	Низкая
ФВ ЛЖ в покое, %	>50	<40
Антиишемическая терапия	Нет	Да
Коронарный бассейн	ОВ/ПКА	ПМЖВ
Пик ИНДСАЖ	Низкий	Высокий
Восстановление	Быстрое	Медленное
Положительный результат исследования или базальная диссинергия	Гомозональная	Гетерозональная
РКК	>2	<2

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНДСАЖ – индекс нарушения движения стенок ЛЖ; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; РКК – резерв коронарного кровотока.

Таблица 7. Стратификация риска для отрицательного теста

Годичный риск (неблагоприятных событий)	Очень низкий (<0,5% в год)	Низкий (1–3% в год)
Стресс	Максимальный	Субмаксимальный
ФВ ЛЖ в покое, %	>50	<40
Антиишемическая терапия	Нет	Да
РКК	>2	<2

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; РКК – резерв коронарного кровотока.

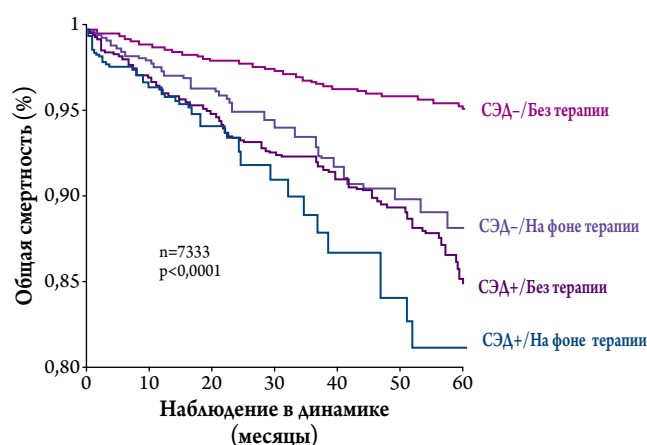


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана–Мейера (рассматривая общую смертность как конечную точку) у пациентов, стратифицированных в зависимости от наличия (СЭД+) или отсутствия (СЭД-) ишемии миокарда при фармакологической стресс-эхокардиографии без антиангинальной терапии и на фоне антиангинальной терапии.

СЭД – стресс-эхоКГ с дипиридамолом.

пии (МТ) идентифицирует подгруппу с наибольшим риском смерти. При этом смертность у пациентов с отрицательным тестом без фоновой МТ очень низка. Промежуточный риск имеют пациенты с отрицательным тестом на фоне МТ или с положительным тестом без МТ (рис. 3) [59]. Установленные прогностические параметры стресс-ЭхоКГ с их относительной частотой событий представлены в табл. 6 и 7.

Стресс-ЭхоКГ в специальных подгруппах пациентов

Пациенты с артериальной гипертензией

У больных АГ РКК может быть значительно снижен независимо от наличия выраженной ИБС. Снижение РКК снижает диагностическую ценность нагрузоч-

ной ЭКГ-пробы и радиоизотопных методов исследования в популяции больных АГ из-за высокой частоты ложноположительных результатов [10]. У пациентов с АГ стресс-ЭхоКГ обеспечивает лучшую диагностическую специфичность, чем нагрузочная ЭКГ-проба без различий в чувствительности [60–62]. Более того, у пациентов с положительной по ишемии нагрузочной ЭКГ-пробой стресс-ЭхоКГ для оценки ИБС с дипиридамолом является более точной, чем перфузионная сцинтиграфия [63]. Прогностическая оценка пациентов с АГ имеет первостепенное клиническое значение, поскольку АГ связана с почти двойным риском развития ИБС [64]. Стресс-индуцированное нарушение движения стенок ЛЖ во время фармакологического стресс-теста является сильным многофакторным предиктором будущих кардиальных осложнений у пациентов с АГ и болями в грудной клетке неизвестного происхождения [65], с гипертрофией ЛЖ [66], и добавляет прогностическую информацию в дополнение к ЭКГ покоя и нагрузочной ЭКГ-пробе [67]. Более того, результат теста независимо связан с смертью от заболеваний сердца в неселективной когорте пациентов с АГ с установленной или подозреваемой ИБС [68]. Однако смертность прогнозируется индуцируемой нагрузочными исследованиями ишемией и наличием стресс-ЭхоКГ изменений у тех, кто подвергся тесту с добутамином [69]. Индуцируемая ишемия при инотропном стрессе также связана с неблагоприятным исходом в группе больных АГ высокого риска, неспособных подвергнуться ФН [69]. Изменение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, индуцируемое ФН, оказалось многофакторным предиктором смерти, превышающим прогностическую значимость клинических данных, индекса массы ЛЖ и функции ЛЖ в покое у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ [70]. Наконец, выявляемые при ЭхоКГ нарушения движения стенок ЛЖ у взрос-

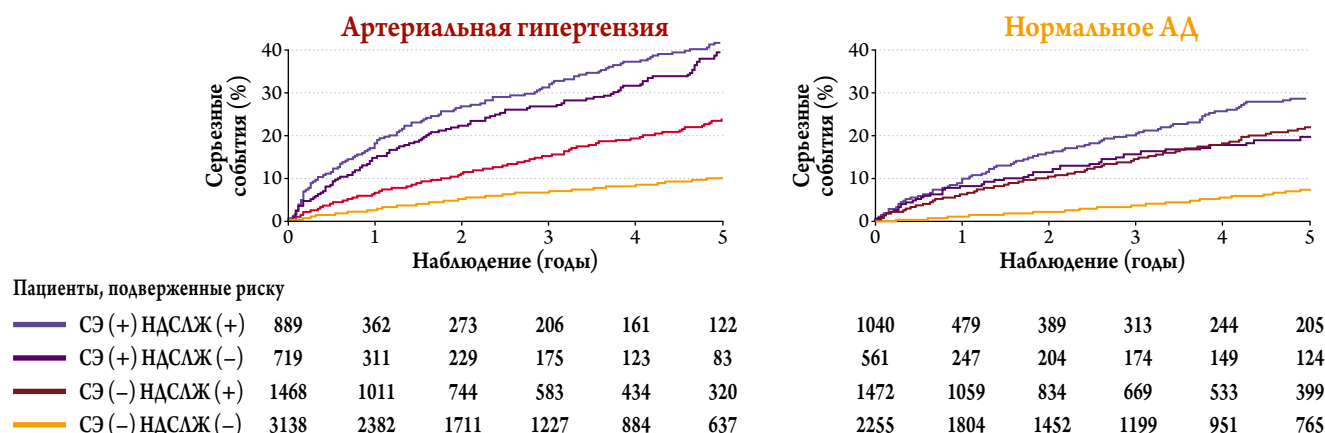


Рис. 4. Частота серьезных событий у пациентов с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением, стратифицированных на основании наличия (+) или отсутствия (-) ишемии при стресс-эхокардиографии (СЭ), и наличия (+) или отсутствия (-) нарушений движения стенок левого желудочка в покое (НДСЛЖ).

лых без явного сердечно-сосудистого заболевания связаны с 2,4–3,4-кратным риском развития сердечно-сосудистой патологии и смерти независимо от установленных факторов риска [71]. В большой выборке из 11 542 пациентов продемонстрировано, что нормальный результат обследования с любым типом стрессора является маркером низкого риска, однако в группе больных АГ риск выше [72]. Индуцируемая ишемия при стресс-ЭхоКГ является независимым предиктором тяжелых кардиологических осложнений, а уровень риска связан со степенью индуцируемых нарушений, выраженной ИНДСЛЖ – индексом нарушения локальной сократимости миокарда [72] (рис. 4).

Пациенты с сахарным диабетом

Нагрузочная ЭКГ-проба имеет ограниченное значение у больных СД, поскольку толерантность к ФН часто снижена при заболеваниях периферических сосудов, нейропатии и ожирении. Кроме того, специфичность теста по ЭКГ-критериям менее точна из-за высокой распространенности АГ и микрососудистых заболеваний. Стресс-ЭхоКГ может сыграть ключевую роль в оптимальном выявлении больных СД высокого риска, а также свести к минимуму экономические и биологические затраты диагностического скрининга [1]. Сочетание стеноза КА с микроангиопатией может объяснить низкую специфичность визуализации перфузии по сравнению со стресс-ЭхоКГ при диагностике ИБС у пациентов с бессимптомным и клинически проявляющимся СД [73, 74]. У пациентов с СД стресс-ЭхоКГ обладает более высокой специфичностью, чем визуализация перфузии, но при этом страдает от более высокой частоты ложноположительных результатов, что, возможно, обусловлено сопутствующей кардиомиопатией у многих пациентов [75]. Стратификация риска у больных СД является основной задачей для кардиолога, учитывая наличие

у них повышенного риска развития ИБС [76]. В нескольких исследованиях была рассмотрена прогностическая способность стратификации неинвазивной визуализации у пациентов с СД и без него. В частности, у пациентов с явной ишемической кардиомиопатией наличие жизнеспособного миокарда, выявленного с помощью стресс-ЭхоКГ с добутамином, оказалось независимым предиктором лучших исходов после реваскуляризации как у пациентов без так и с СД [77]. Кроме того, в неселективной популяции пациентов с установленной или подозреваемой ИБС четкое определение прогноза может быть достигнуто с помощью стресс-ЭхоКГ и, в первую очередь, на основе классического нарушения движения стенок [58, 78–83], которое определяет пациентов в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако у пациентов с СД, в отличие от пациентов без него, отрицательный результат теста, основанный исключительно на критериях движения стенок ЛЖ, связан с менее благоприятным исходом [58] (рис. 5, [72]). В исследовании, проведенном с участием 2 349 пациентов с СД, обследованных с помощью стресс-ЭхоКГ с добутамином, смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость были значительно выше у пациентов с патологическими или ишемическими результатами теста [82]. Кроме того, неспособность достичь целевой ЧСС и процент ишемических сегментов как показатели распространенности индуцируемой ишемии, были независимыми предикторами и обладали повышенной прогностической ценностью в отношении отдаленных неблагоприятных исходов по сравнению с клиническими и остальными параметрами ЭхоКГ [82]. В недавнем исследовании, в котором оценивался отдаленный период наблюдения после стресс-ЭхоКГ, исследование с добутамином обеспечивало ограниченную прогностическую ценность неблагоприятного исхода у пациентов с СД, которые не смогли выполнить адекватный нагрузочный

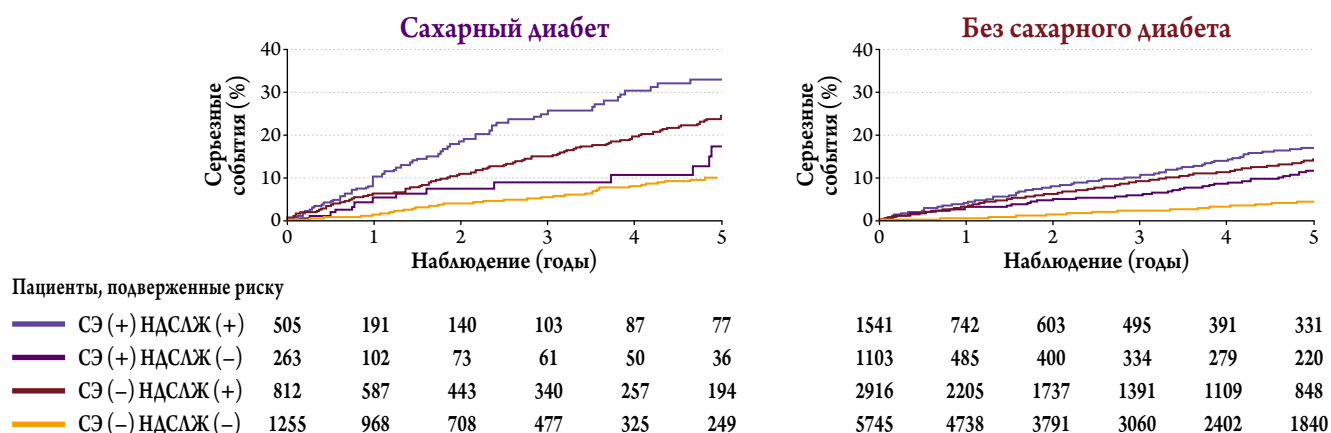


Рис. 5. Смертность среди пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета, стратифицированных на основании наличия (+) или отсутствия (-) ишемии при стресс-эхокардиографии (СЭ) и наличия (+) или отсутствия (-) нарушений движения стенок левого желудочка в покое (НДСЛЖ).

стресс-тест [83]. Авторы также определили «гарантийный» период исследования, который обеспечивал оптимальную стратификацию риска до 7 лет после первоначального тестирования. Повторная стресс-ЭхоКГ с добутамином в то время могла бы увеличить его прогностическую ценность [83]. В недавнем исследовании, включившем большую выборку из 14 000 пациентов с СД и без него, стресс-ЭхоКГ показала, что нормальный результат исследования с любым типом стрессора является маркером низкого риска, однако в группе пациентов с СД риск был выше [85] (см. рис. 5). Индуцируемая ишемия при стресс-ЭхоКГ является независимым предиктором смерти, а уровень риска связан с масштабом индуцируемых изменений, выраженных пиковым ИНДСЛЖ. Однако наличие нарушений движения стенок ЛЖ в покое является независимым предиктором смертности в обеих группах пациентов [85]. МТ во время исследования сопряжена с более высоким риском смерти у больных без СД, но, как оказалось, не влияет на исход в группе больных СД [85]. Отсутствие модуляции стресс-теста с помощью МТ свидетельствует о том, что индуцируемая ишемия более выражена у больных СД. Нагрузочная визуализация перфузии миокарда может рассматриваться как равноценная альтернатива стресс-ЭхоКГ с некоторыми ограничениями в виде меньшей доступности, большей стоимости и потенциального отдаленного негативного эффекта из-за ионизирующей радиации [86]. Показано, что нагрузочная визуализация перфузии миокарда обладает значительной прогностической силой в отношении развития кардиальных осложнений в популяции пациентов с СД. В большом многоцентровом исследовании, включившем 4755 пациентов (20% пациентов с СД), которые подверглись нагрузочной фармакологической визуализации миокардиальной перфузии при симптоматической ИБС, патологическая нагрузочная визуализация перфузии миокарда оказалась независимым предиктором кардиальных осложнений у пациентов как с СД, так и без него [87]. Более того, число патологических сегментов (неподвижных или ишемических) было связано с худшим исходом [87], и это согласуется с результатами стресс-ЭхоКГ, свидетельствующими об угрожающем исходе при более высоких значениях ИНДСЛЖ.

Женщины

Диагностическая специфичность нагрузочной ЭКГ-пробы и перфузионной сцинтиграфии миокарда у женщин, безусловно, ниже, чем у мужчин. Снижение резерва коронарного кровотока при синдроме Х (в основном наблюдаемом у женщин), гормональные влияния на нагрузочное тестирование и снижение качества изображения из-за молочной железы при радиоизотопных

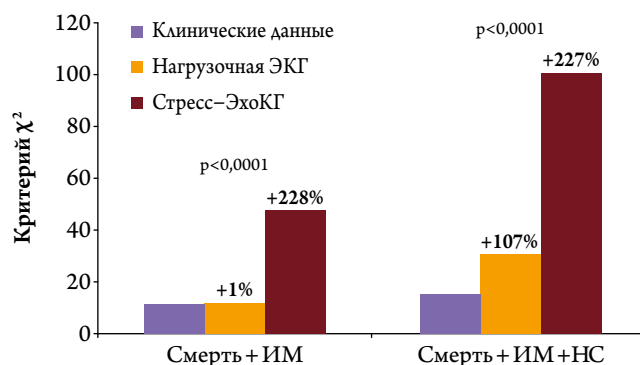


Рис. 6. Инкрементальная прогностическая ценность фармакологической стресс-эхокардиографии к клиническим данным и результатам нагрузочного ЭКГ-теста, определяемая путем сопоставления глобального хи-квадрата на каждом этапе.

исследованиях – потенциальные этому объяснения. Напротив, ЭхоКГ в сочетании с ФН или фармакологическими препаратами обеспечивает аналогичную чувствительность, но более высокую специфичность по сравнению с нагрузочной ЭКГ-пробой [88, 89] и перфузионной сцинтиграфией [90]. У женщин прогностическая ценность стресс-ЭхоКГ высока и сравнима с таковой у мужчин [91]. У пациентов с болью в грудной клетке неизвестного происхождения нормальный тест связан с частотой <1% неблагоприятных исходов за 3 года наблюдения, тогда как ишемический тест является сильным и независимым предиктором осложнений [92]. Более того, стресс-индуцированная ишемия добавляет прогностическую информацию в дополнение к клиническим данным и нагрузочной ЭКГ-пробе [93] (рис. 6). В отличие от ЭКГ-стресс-теста и визуализации перфузии, стресс-ЭхоКГ является тестом «равноценных возможностей» без различий в диагностической и прогностической точности между мужчинами и женщинами. Если нагрузочная ЭКГ-проба дает положительные или неоднозначные результаты, оправдана стресс-ЭхоКГ [94]. Выбор метода визуальной диагностики в таких обстоятельствах должен учитывать радиологическую нагрузку. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) предлагают использовать неионизирующие методы изображений (визуализации), особенно у очень чувствительных субъектов, таких как молодые женщины [87].

Блокада левой ножки пучка Гиса

Наличие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) делает ЭКГ неинтерпретируемой для выявления ишемии, и поэтому необходима нагрузочная визуализация. Патологическая последовательность активации ЛЖ обуславливает повышенное диастолическое внесосудистое сопротивление с более низким и более замедленным диа-

столическим коронарным кровотоком, обусловленным стресс-индуцированным дефектом, часто наблюдаемым при перфузионной визуализации у пациентов с нормальными КА [95]. Несмотря на трудности, вызванные аномальным движением стенок, стресс-ЭхоКГ является наилучшим диагностическим выбором у пациентов с БЛНПГ. Она более специфична, чем перфузионная визуализация [95], и ее чувствительность достаточно высока, хотя и уменьшена на территории левой передней нисходящей артерии при наличии дискинетической перегородки в состоянии покоя [96]. Более того, ишемия миокарда при фармакологической стресс-ЭхоКГ обладает сильной и независимой способностью прогнозировать тяжелые осложнения у больных с БЛНПГ, обеспечивая прогностическую ценность, превосходящую таковую клинических и эхокардиографических данных в покое в группе без предшествующего ИМ [97].

Сосудистая хирургия

Периоперационная ишемия является частым осложнением у пациентов, перенесших обширную некоронарную, или общехирургическую операцию, и известно, что ИБС является основной причиной периоперационной смертности и заболеваемости после сосудистых и общехирургических вмешательств [98, 99]. Диагностическое/терапевтическое следствие этих соображений заключается в том, что ИБС – и, следовательно, периоперационный риск – у этих пациентов должны быть эффективно определены до операции. Только по клиническим шкалам (таким, как шкала Detsky или Goldman) или данным ЭхоКГ в состоянии покоя это точно определить невозможно. Обновленные рекомендации ESC рекомендуют проводить визуализирующий стресс-тест перед операцией высокого риска у пациентов с более чем двумя клиническими факторами риска и низкой функциональной способностью (класс I, уровень доказательности C) [98]. Доказано, что по сравнению с перфузионной сцинтиграфией, фармакологическая стресс-ЭхоКГ является эффективным инструментом стратификации риска [100–112]. Ее преимущества связаны с меньшими затратами и отсутствием ионизирующего излучения, и в данной конкретной ситуации она более осуществима, чем стресс-ЭхоКГ с ФН. Опыт использования дипиридамола и добутина показывает, что эти тесты имеют очень высокое и сопоставимое отрицательное прогностическое значение (от 90 до 100%) [113]. Отрицательный результат теста связан с очень низкой частотой коронарных осложнений, что позволяет провести безопасную хирургическую процедуру [113–115]. Положительное прогностическое значение относительно невелико (от 25 до 45%): это означает, что послеоперационная вероят-

ность событий низкая. Стресс-ЭхоКГ показывает сравнимую диагностическую и прогностическую точность по сравнению с визуализацией перфузии. Возможность стратификации риска высока для периоперационных событий, а также остается превосходной для длительного динамического наблюдения [116, 117]. Другие методы, такие как магнитно-резонансная томография и коронарная компьютерная томографическая ангиография, также доступны, но доказательная база слишком мала, чтобы их можно было рекомендовать. Более того, в модели стратификации затраты и риски должны быть взвешены, а высокотехнологичные методы визуализации не представляются адекватными для крупномасштабной оценки. Стресс-тестирование должно использоваться в диагностическом алгоритме только в случае, если его результат может повлиять на периоперационное лечение и прогноз. Представляется целесообразным проведение коронарной реваскуляризации перед операцией на периферических сосудах при наличии явно положительного результата стресс-ЭхоКГ, при котором стандартная МТ оказывается недостаточной для предотвращения периоперационного коронарного осложнения. Более консервативный подход – с внимательным кардиологическим наблюдением в сочетании с фармакологической кардиопротекцией β -адреноблокаторами – может быть использован у пациентов с менее выраженными ишемическими реакциями во время стресс-тестирования [99]. Были высказаны опасения по поводу начала терапии β -адреноблокаторами без титрования у пациентов перед операцией (во избежание гипотонии и брадикардии) и у пациентов низкого риска [118]. Следует отметить, что явно неадекватные показания к предоперационной стратификации риска перед некардиальной операцией (операция среднего риска у пациентов с хорошей толерантностью к ФН и низким хирургическим риском) составляют 25% от всех неадекватных тестов в лабораториях с большим объемом ЭхоКГ [119–122], и поэтому данная область дает ключевую возможность для повышения качества и целенаправленных образовательных программ, чтобы достичь измеримых улучшений результатов.

Жизнеспособный миокард

Стресс-ЭхоКГ признак жизнеспособного миокарда – это стресс-индуцированное улучшение сократительной функции миокарда при низких уровнях стресса в сегменте, который является патологическим в состоянии покоя. В настоящее время доступен самый большой опыт проведения стресс-ЭхоКГ с низкой дозой добутина [123–125], который является предпочтительным стрессором для оценки жизнеспособности миокарда. Однако наличие жизнеспособного миокарда также можно оценить

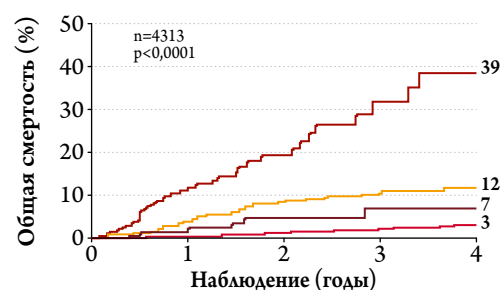
с использованием низких доз дипиридамола [126–128], низких уровней ФН [129] или эноксимола [130, 131].

У пациентов с дисфункциональным, но жизнеспособным миокардом региональная (локальная) функция может быть улучшена во время стресс-ЭхоКГ инотропным действием низкой дозы (5–10 мкг/кг/мин) добутина [11]. Чувствительность и специфичность теста с низкой дозой добутина составляют соответственно 86 и 90% для прогнозирования спонтанного функционального восстановления после острого ИМ (оглушенного миокарда) [123] и 84 и 81% для прогнозирования функционального восстановления после реваскуляризации у пациентов с хронической формой ИБС (гибернирующего миокарда) [124]. По сравнению с радиоизотопными методами стресс-ЭхоКГ с добутином имеет более низкую чувствительность, но более высокую специфичность при сопоставимой общей точности относительно функции восстановления [124, 125]. В количественном выражении контрактильный резерв, доказанный положительным тестом с добутином, требует по меньшей мере 50% жизнеспособных кардиомиоцитов в данном сегменте, тогда как скинтиграфические методы также идентифицируют сегменты с менее жизнеспособными кардиомиоцитами [132]. Малые уровни жизнеспособности, характеризующиеся скинтиграфической позитивностью и отрицательной стресс-ЭхоКГ с добутином, часто недостаточны для функционального восстановления. Это объясняет различные диагностические характеристики двух методов.

Обсервационные исследования действительно показали, что у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ и значительным количеством жизнеспособного миокарда (по меньшей мере 5 сегментов или ИНДСЛЖ >0,25) [133–142] отмечаются меньшая периоперационная смертность, более значимое улучшение региональной

и глобальной функции ЛЖ, меньше симптомов сердечной недостаточности, лучше долгосрочная выживаемость после реваскуляризации, чем у пациентов с большими регионами нежизнеспособного миокарда. В то же время жизнеспособность не влияет на выживаемость у пациентов с сохраненной или только умеренно сниженной функцией ЛЖ; в этом случае она может скорее прогнозировать возникновение острых коронарных осложнений, представляющих собой субстрат для нестабильных эпизодов ишемии [50].

Жизнеспособность миокарда при добутиновой стресс-ЭхоКГ прогнозирует лучший результат после реваскуляризации как у больных СД, так и у пациентов с ишемической кардиомиопатией [77]. Никаких измеримых различий в прогнозировании эффекта реваскуляризации между стресс-ЭхоКГ и радиоизотопными



Пациенты, подверженные риску					
СЭ (+)/РКК ≤ 2	516	120	53	24	10
СЭ (+)/РКК > 2	249	108	69	42	23
СЭ (-)/РКК ≤ 2	903	513	316	209	125
СЭ (-)/РКК > 2	2645	2018	1292	799	405

Рис. 7. Показатели смертности среди пациентов с установленной или подозреваемой ИБС, стратифицированных на основании наличия (+) или отсутствия (-) ишемии при стресс-эхокардиографии (СЭ) и величине резерва коронарного кровотока (РКК) в левой передней нисходящей коронарной артерии > 2 или ≤ 2.

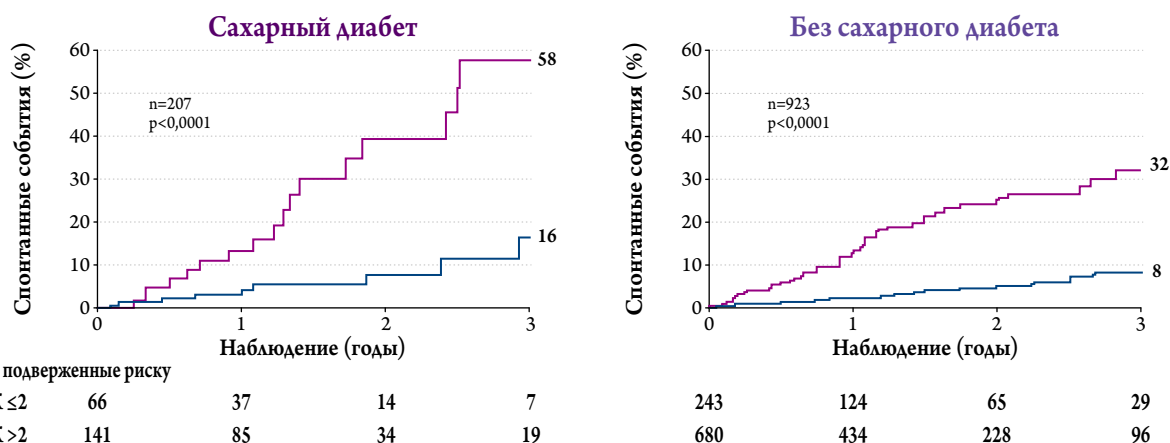


Рис. 8. Частота серьезных событий у больных без сахарного диабета и с сахарным диабетом с отрицательным результатом стресс-эхокардиограммы.

Частота серьезных событий стратифицирована по величине резерва коронарного кровотока (РКК) в левой передней нисходящей коронарной артерии > 2 или ≤ 2.

методами не отмечено [141]. Выявление жизнеспособного миокарда при добутаминовом тесте также предполагает направление пациентов на ресинхронизирующую терапию: пациенты с контрактильным резервом демонстрируют благоприятный клинический эффект и обратимое ремоделирование ЛЖ на ресинхронизирующей терапии [143, 144].

Резерв коронарного кровотока

В последние годы определение РКК путем сочетания трансторакальной доплеровской оценки скорости коронарного кровотока и стресс-теста с сосудорасширяющими препаратами внедрено в лабораторию ЭхоКГ в качестве эффективного метода как для диагностических, так и для прогностических целей [1]. Использование РКК в качестве отдельного диагностического критерия имеет два основных ограничения. Фактически, с очень высокой степенью успеха визуализируется и оценивается только левая передняя нисходящая КА. Кроме того, РКК не может различать микро- и макрососудистую коронарную патологию [1]. В связи с этим гораздо интереснее оценить дополнительную диагностическую ценность по сравнению с обычным анализом локальной сократимости стенок. РКК в левой передней нисходящей КА является сильным и независимым показателем смертности и дает дополнительную прогностическую ценность анализу движения стенок

ЛЖ у пациентов с известной или подозреваемой ИБС [145] (рис. 7). Отрицательный результат стресс-ЭхоКГ с нормальным РКК соответствует ежегодному риску смерти $<1\%$ [145] (см. рис. 7). Кроме того, РКК позволяет получить полезную прогностическую информацию у пациентов в таких клинических подгруппах, как пациенты с СД с неизменным движением стенок ЛЖ во время стресс-теста [146] (рис. 8), АГ [147], пациенты с пограничными стенозами КА [148], БЛНПГ [149], неизменными или почти не измененными КА [147, 149–151] (рис. 9). РКК $<2,0$ является дополнительным параметром выраженности ишемии при стратификации риска по ответу стресс-ЭхоКГ, тогда как пациенты с отрицательным тестом по критерию оценки локальной сократимости стенок ЛЖ и РКК $>2,0$ при стресс-ЭхоКГ с дилатацией имеют благоприятный исход. Аналогичные результаты были получены, когда перфузионная визуализация была добавлена к анализу движения стенок ЛЖ [152] (рис. 10). У пациентов с СД нормальный РКК связан с более строгим гликемическим контролем [153] и лучшей долгосрочной выживаемостью без неблагоприятных исходов как в общей группе пациентов [146, 154], так и у больных с ангиографически не измененными КА [151] (см. рис. 9). В подгруппе пациентов с болями в грудной клетке эффективная стратификация риска среди больных с АГ и нормальными КА была достигнута на основании значений РКК

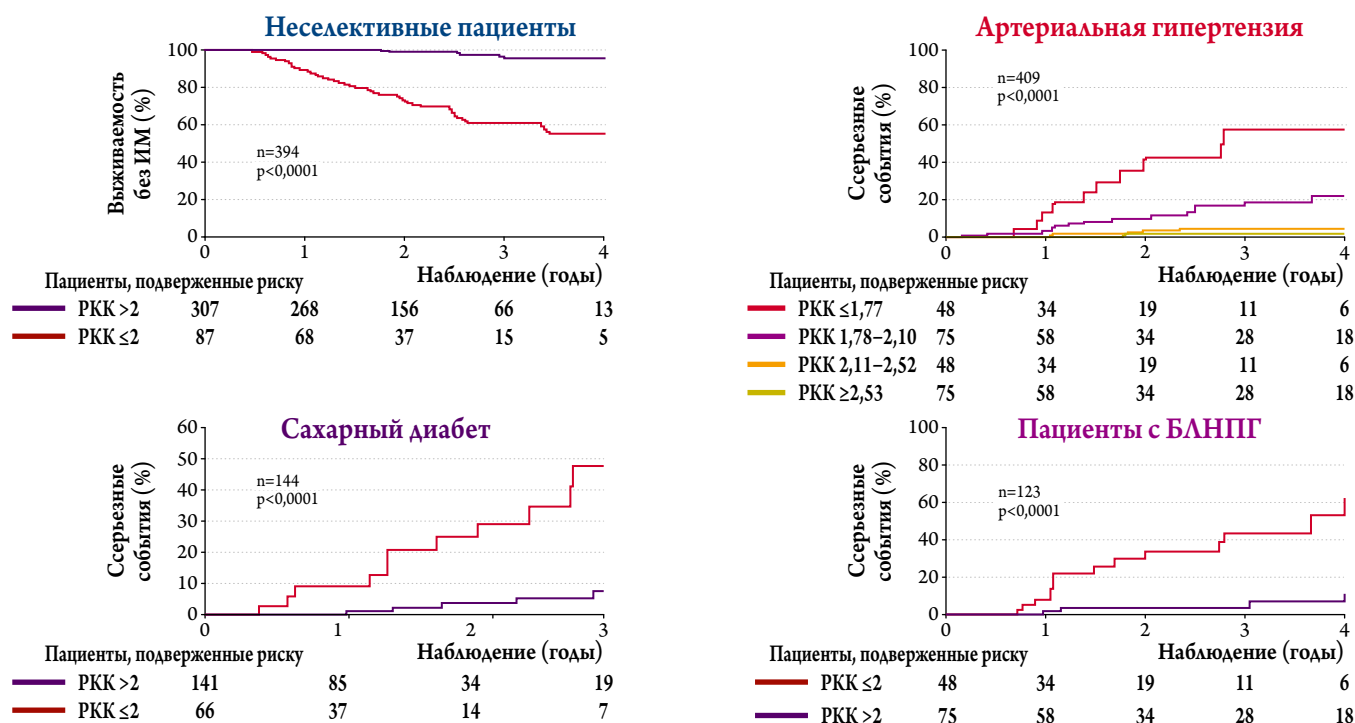


Рис. 9. Частота серьезных событий у неселективных пациентов (левая верхняя панель), пациентов с артериальной гипертензией (правая верхняя панель), пациентов с сахарным диабетом (левая нижняя панель) и пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) (правая нижняя панель) с нормальными или почти нормальными коронарными артериями, стратифицированных по величине резерва коронарного кровотока (РКК).

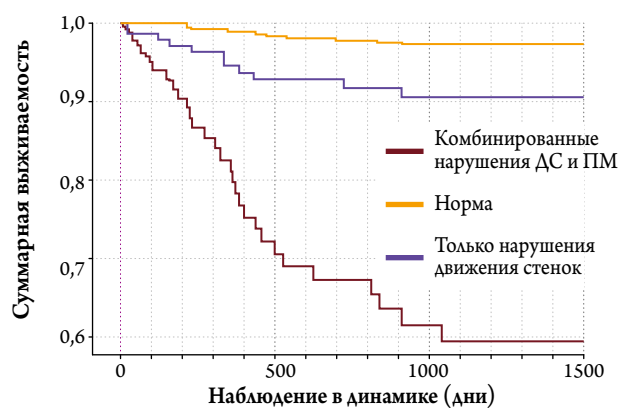


Рис. 10. Кривые выживаемости Каплана–Мейера, основанные на комбинации наличия или отсутствия нарушений движения стенок и перфузии миокарда.

ДС – движение стенок; ПМ – перфузия миокарда.

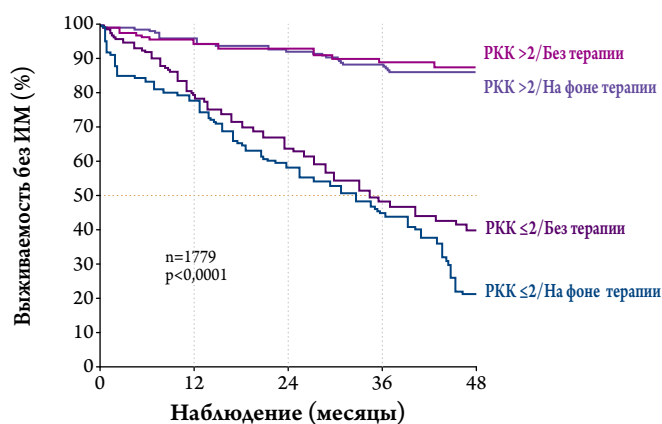


Рис. 11. Кривые выживаемости Каплана–Мейера (рассматривая тяжелые события как конечную точку) у пациентов, стратифицированных по величине резерва коронарного кровотока (РКК) в левой передней нисходящей коронарной артерии > 2 или ≤ 2 без антиангинальной терапии и на фоне антиангинальной медикаментозной терапии.

[147] (см. рис. 9). Антиишемический препарат во время тестирования не изменяет прогностическую ценность РКК, который сам является прогностическим маркером, не зависящим от терапии [155] (рис. 11). Практические рекомендации одобряют широкое применение РКК в лабораториях стресс-ЭхоКГ, предполагая, что «по возможности рекомендуется проводить вазодилатирующую стресс-ЭхоКГ с двойной визуализацией (кровоток и сократительная функция)» [11].

Переход от качественной к количественной интерпретации

Поиск полностью независимого от оператора количественного инструмента для стресс-ЭхоКГ все еще продолжается. Современная диагностика ишемии в стресс-

ЭхоКГ продолжает основываться на визуальной интерпретации регионального движения стенок ЛЖ. В течение последних нескольких лет было предложено несколько ультразвуковых технологий для преодоления качественной интерпретации стресс-ЭхоКГ: тканевая характеристика, тканевая доплеровская визуализация, режим скорости деформации и спекл-трекинг. Однако ни одна из этих технологий не применяется в обычной клинической практике стресс-ЭхоКГ. Руководство ASE/EAE не рекомендует их широкое использование, пока не будут решены некоторые важные ограничения и недостатки [156]: «Хотя опубликованные исследования обеспечивают доказательную основу для потенциального клинического применения этих методов в нескольких клинических ситуациях, рабочая группа полагает, что в большинстве областей эта методология еще не готова к клиническому использованию. Консенсус заключается в следующем:

1. С целью лучшего определения диагностической точности различных параметров и их воспроизводимости при различных состояниях необходимо дополнительное тестирование в многоцентровых исследованиях;
2. Стандартизация необходима для того, что должно быть измерено и как должны быть выполнены измерения;
3. Стандартизация среди производителей имеет большое значение, поскольку клиницисты должны иметь возможность интерпретировать данные, генерируемые различным оборудованием, независимо от их производителя».

Возможно, что после того, как будет достигнута сопоставимость между производителями оборудования, спекл-трекинг будет играть важную роль в определении форм скрытой дисфункции ЛЖ и незначительных степеней субэндокардиальной ишемии, не выявляемых при анализе движения стенок. Трехмерная ЭхоКГ в реальном времени также оказалась точной и воспроизводимой, но она продолжает быть трудоемкой, а частота кадров слишком низкая для стресс-ЭхоКГ [1]. В консенсусном документе ASE/EAE сформулировано, что трехмерная трансторакальная стресс-ЭхоКГ является перспективной для включения в клиническую практику в будущем [157]. Ее преимущества заключаются в следующем:

1. Лучшая визуализация вершины ЛЖ, которая часто бывает укорочена в стандартных двумерных апикальных изображениях;
2. Быстрое получение пиковых нагрузочных изображений до того, как сердце вернется к исходному состоянию в фазе восстановления;
3. Анализ нескольких сегментов в разных плоскостях из одного набора данных. Недостатки включают более

низкое пространственное разрешение и более низкую частоту кадров [157].

Миокардиальная контрастная ЭхоКГ претерпела быстрое развитие за последние 5 лет. С изобретением микропузырьков нового поколения внутривенные реагенты теперь могут использоваться как для улучшения очерчивания границ эндокарда, так и для определения перфузии миокарда. Наряду с развитием микропузырьков, которые последовательно окрашивают левое предсердие и левый желудочек в результате венозной инъекции, появились новые методы визуализации, которые позволяют обнаруживать нарушения перфузии миокарда в реальном времени при частоте кадров, превышающей 25 Гц. Для точного определения нарушений движения стенок ЛЖ во время стресс-ЭхоКГ особое значение имеет четкое определение границ эндокарда. В настоящее время одобренные показания к использованию контрастной ЭхоКГ заключаются в улучшении изображения границ эндокарда у пациентов, у которых сложно или субоптимально получить адекватную визуализацию [158].

Безопасность стресс-ЭхоКГ с фармакологическим агентом

Стресс-ЭхоКГ – безопасный метод, но незначительные побочные эффекты могут препятствовать достижению максимального результата тестирования. Профиль безопасности стресс-ЭхоКГ зависит от используемого стрессора. ФН является самым безопасным стрессором, что было показано на больших группах пациентов с длительным опытом использования нагрузочной ЭКГ-пробы [159]. Реестры по стресс-ЭхоКГ, собирающие данные о тысячах пациентов [160–163], показали, что ФН является самым безопасным тестом. Частота летальных исходов составляет 1 на 10 000 исследований. Основные угрожающие жизни осложнения (ИМ, фибрилляция желудочков, устойчивая желудочковая тахикардия, инсульт) встречаются примерно у 1 из 6 000 пациентов при ФН по данным международного реестра стресс-ЭхоКГ, что в 5 раз реже, чем при ЭхоКГ с дилипидамом, и в 10 раз реже, чем при ЭхоКГ с добутамином. ФН должна быть предпочтительным стрессором, когда это возможно, из-за своего профиля безопасности. ФН безопаснее, чем фармакологическая стресс-ЭхоКГ, а дилипидам безопаснее, чем добутамин. Не все стресс-тесты

несут одинаковый риск серьезных побочных эффектов, и при выборе одного теста из множества следует всегда учитывать профиль безопасности.

Заключение

Стресс-эхокардиография – это общепринятая методика оценки известной или предполагаемой ишемической болезни сердца. Стресс-ЭхоКГ рекомендована во всех основных руководствах по кардиологии при ряде клинических состояний. Однако ее статус как утвержденной методики должен побудить к ее использованию в качестве предпочтительного метода неинвазивной визуализации из-за низкой стоимости, широкой доступности и отсутствия радиационного облучения. Несмотря на эти уникальные качества, недостаточное применение все еще сохраняется по сравнению с радиоизотопными методами, которые воспринимаются как более объективные в свете сопоставимой диагностической и прогностической точности. Гибкое использование стрессоров (физическая нагрузка, инотропные и сосудорасширяющие средства) увеличивает воспроизводимость, позволяет избежать конкретных противопоказаний и адаптировать обследование для каждого отдельного пациента. Сдвиг парадигмы произойдет в случае, если стресс-эхокардиография перейдет от высококвалифицированной качественной интерпретации к количественной оценке, что сделало бы ее проще для менее квалифицированных специалистов. Технологические возможности доступны, но они не используются на клинической основе. Рекомендации и практические руководства в основном базируются на консенсусе экспертов и уровне доказательности C. Пробел в знаниях должен быть заполнен результатами проспективных крупных исследований для поддержки стратегий лечения, основанных на доказательной базе. Эудженио Пикано и Патриция Пеллика, два пионера этой методики, приглашают научное сообщество разработать «перспективные масштабные и (по возможности) рандомизированные (медикаментозное лечение по сравнению с интервенционным подходом) исследования для поддержки доказательных стратегий, а не основанных на консенсусе экспертов тактик лечения, базирующихся на результатах стресс-эхокардиографии у больных без и с ишемической болезнью сердца» [164].

Information about the author:

Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the RK, Astana, Kazakhstan

Arystan A. Zh. – MD.

E-mail: aarystan@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Picano E. Stress echocardiography. 6th ed. Heidelberg: Springer Verlag 2015;696c.
2. Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: historical background and physiologic basis. *Eur Heart J* 1989;10:365–376.
3. Ross Jr J. Mechanisms of regional ischaemia and anti-anginal drug action during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:455–466.
4. Gallagher K.P., Matsuzaki M., Koziol J.A. et al. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischaemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984;247:H727–738.
5. Picano E., Lattanzi F., Masini M. et al. Usefulness of a high-dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *Am J Cardiol* 1987;60:508–512.
6. Kaski J.C., Rosano G.M., Collins P. et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807–814.
7. Palinkas A., Toth E., Amyot R. et al. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis. *Eur Heart J* 2002;23:1587–1595.
8. Camici P.G., Gistri R., Lorenzoni R. et al. Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992;86:179–186.
9. Nihoyannopoulos P., Kaski J.-C., Crake T., Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1463–1470.
10. Picano E., Palinkas A., Amyot R. Diagnosis of myocardial ischaemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1177–1183.
11. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress echocardiography expert consensus statement. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–437.
12. Peteiro J., Bouzas-Mosquera A., Estevez R. et al. Head-to-head comparison of peak supine bicycle exercise echocardiography and treadmill exercise echocardiography at peak and at post-exercise for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:319–326.
13. Piérard L.A. Echocardiographic monitoring throughout exercise better than the post-treadmill approach? *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1864–1866.
14. Berthe C., Pierard L.A., Hiernaux M. et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986;58:1167–1172.
15. McNeill A.J., Fioretti P.M., El-Said S.M. et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;70:41–46.
16. Picano E., Simonetti I., Masini M. et al. Transient myocardial dysfunction during pharmacologic vasodilation as an index of reduced coronary reserve: a coronary hemodynamic and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(1):84–90.
17. Picano E., Lattanzi F., Masini M. et al. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:848–854.
18. Picano E., Pingitore A., Conti U. et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J* 1993;14:1216–1222.
19. Dal Porto R., Faletta F., Picano E. et al. Safety, feasibility, and diagnostic accuracy of accelerated high-dose dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2001;87:520–524.
20. Zoghbi W.A., Cheirif J., Kleiman N.S. et al. Diagnosis of ischemic heart disease with adenosine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1271–1279.
21. Picano E., Alaimo A., Chubuchny V. et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1305–1310.
22. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
23. Heijenbroek-Kal M.H., Fleischmann K.E., Hunink M.G. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415–423.
24. Picano E., Molinaro S., Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:30.
25. Severi S., Picano E., Michelassi C. et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation* 1994;89:1160–1173.
26. Lattanzi F., Picano E., Bolognese L. et al. Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in humans. Correlation with exercise electrocardiography. *Circulation* 1991;83:1256–1262.
27. Sawada S.G., Ryan T., Conley M. et al. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990;120:49–55.
28. Elhendy A., Shub C., McCully R.B. et al. Exercise echocardiography for the prognostic stratification of patients with low pretest probability of coronary artery disease. *Am J Med* 2001;111:18–23.
29. Marwick T.H., Case C., Vasey C. et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566–2571.
30. Arruda-Olson A.M., Juracan E.M., Mahoney D.W. et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:625–631.
31. McCully R.B., Roger V.L., Mahoney D.W. et al. Outcome after abnormal exercise echocardiography for patients with good exercise capacity: prognostic importance of the extent and severity of exercise-related left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1345–1352.
32. Jaarsma W., Visser C., Funke K.A. Usefulness of two-dimensional exercise echocardiography shortly after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;57:86–90.
33. Applegate R.J., Dell'italia L.J., Crawford M.H. Usefulness of two-dimensional echocardiography during low-level exercise testing early after uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:10–14.
34. Ryan T., Armstrong W.F., O'Donnel J.A., Feigenbaum H. Risk stratification following acute myocardial infarction during exercise two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1987;114:1305–1316.
35. Quintana M., Lindvall K., Ryden L., Brolund F. Prognostic value of predischARGE exercise stress echocardiography after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:1115–1121.
36. Hoque A., Maaieh M., Longaker R.A., Stoddard M.F. Exercise echocardiography and thallium-201 single-photon emission computed tomography stress test for 5- and 10-year prognosis of mortality and specific cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1326–1334.
37. Elhendy A., Mahoney D.W., Khandheria B.K. et al. Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1623–1629.
38. Mazur W., Rivera J.M., Khoury A.F. et al. Prognostic value of exercise echocardiography: validation of a new risk index combining echocardiographic, treadmill, and exercise electrocardiographic parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:318–325.
39. Marwick T.H., Case C., Short L., Thomas J.D. Prediction of mortality in patients without angina: use of an exercise score and exercise echocardiography. *Eur Heart J* 2003;24:1223–1230.
40. Peteiro J., Monserrat L., Vazquez E. et al. Comparison of exercise echocardiography to exercise electrocardiographic testing added to echocardiography at rest for risk stratification after uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:373–376.
41. Elhendy A., Mahoney D.W., Burger K.N. et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;94:559–563.

42. Garrido I.P., Peteiro J., García-Lara J. et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with diabetes mellitus and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:9–12.
43. Metz L.D., Beattie M., Hom R. et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227–237.
44. Mazeika P.K., Nadazdin A., Oakley C.M. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with high pretest likelihood of coronary artery disease. *Am J Cardio* 1993;71:33–39.
45. Poldermans D., Fioretti P.M., Boersma E. et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography and clinical data for predicting late cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1994;97:119–125.
46. Marwick T.H., Case C., Sawada S. et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardio* 2001;37:754–760.
47. Sicari R., Pasanisi E., Venneri L. et al. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group; Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Group. Stress echo results predict mortality: a large scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589–595.
48. Carlos M.E., Smart S.C., Wynsen J.C., Sagar K.B. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997;18:1402–1410.
49. Pingitore A., Picano E., Varga A. et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1769–1777.
50. Sicari R., Picano E., Landi P. et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:254–260.
51. Poldermans D., Fioretti P.M., Boersma E. et al. Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: a single-center experience. *Circulation* 1999;99:757–762.
52. Previtali M., Fèveau R., Lanzarini L. et al. Prognostic value of myocardial viability and ischemia detected by dobutamine stress echocardiography early after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:380–386.
53. Picano E., Severi S., Michelassi C. et al. Prognostic importance of dipyridamole-echocardiography test in coronary artery disease. *Circulation* 1989;80:450–457.
54. Picano E., Landi P., Bolognese L. et al. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: a large scale, multicenter trial. The EPIC Study Group. *Am J Med* 1993;95:608–618.
55. van Daele M.E., McNeill A.J., Fioretti P.M. et al. Prognostic value of dipyridamole sestamibi single-photon emission computed tomography and dipyridamole stress echocardiography for new cardiac events after an uncomplicated myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:370–380.
56. Neskovic A.N., Popovic A.D., Babic R. et al. Positive high dose dipyridamole echocardiography test after acute myocardial infarction is an excellent predictor of cardiac events. *Am Heart J* 1995;129:31–39.
57. Sicari R., Landi P., Picano E. et al. EPIC (Echo Persantine International Cooperative); EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Group. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study. *Eur Heart J* 2002;23:1030–1037.
58. Cortigiani L., Bigi R., Sicari R. et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:605–610.
59. Sicari R., Cortigiani L., Bigi R. et al. The prognostic value of pharmacologic stress echo is affected by concomitant anti-ischemic therapy at the time of testing. *Circulation* 2004;109:2428–2431.
60. Picano E., Lucarini A.R., Lattanzi F. et al. Dipyridamole-echocardiography test in essential hypertensives with chest pain. *Hypertension* 1988;12:238–243.
61. Cortigiani L., Bigi R., Rigo F. et al. Diagnostic value of exercise electrocardiography and dipyridamole stress echocardiography in hypertensive and normotensive chest pain patients with right bundle branch block. *J Hypertens* 2003;21:2189–2194.
62. Senior R., Basu S., Handler C. et al. Diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography for detection of coronary heart disease in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1996;17:289–295.
63. Astarita C., Palinkas A., Nicolai E. et al. Dipyridamole-atropine stress echocardiography versus exercise SPECT scintigraphy for detection of coronary artery disease in hypertensives with positive exercise test. *J Hypertens* 2001;19:495–502.
64. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
65. Cortigiani L., Paolini E.A., Nannini E. Dipyridamole stress echocardiography for risk stratification in hypertensive patients with chest pain. *Circulation* 1998;98:2855–2859.
66. Mondillo S., Agricola E., Ammatureo T. et al. Prognostic value of dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, chest pain and resting electrocardiographic repolarization abnormalities. *Can J Cardiol* 2001;17:571–577.
67. Cortigiani L., Coletta C., Bigi R. et al. Clinical, exercise electrocardiographic, and pharmacologic stress echocardiographic findings for risk stratification of hypertensive patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2003;91:941–945.
68. Marwick T.H., Case C., Sawada S. et al. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension* 2002;39:1113–1118.
69. Bigi R., Bax J.J., van Domburg R.T. et al. Simultaneous echocardiography and myocardial perfusion single photon emission computed tomography associated with dobutamine stress to predict long-term cardiac mortality in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:1409–1415.
70. Sozzi F.B., Elhendy A., Rizzello V. et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with systemic hypertension and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:733–739.
71. Cicala S., de Simone G., Roman M.J. et al. Prevalence and prognostic significance of wall-motion abnormalities in adults without clinically recognized cardiovascular disease: the strong heart study. *Circulation* 2007;116:143–150.
72. Cortigiani L., Bigi R., Landi P. et al. Prognostic implication of stress echocardiography in 6214 hypertensive and 5328 normotensive patients. *Eur Heart J* 2011;32:1509–1518.
73. Hennessy T.G., Codd M.B., Kane G. et al. Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997;8:171–174.
74. Elhendy A., van Domburg R.T., Poldermans D. et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care* 1998;21:1797–1802.
75. Griffin M.E., Nikookam K., Teh M.M. et al. Dobutamine stress echocardiography: false positive scans in proteinuric patients with type 1 diabetes mellitus at high risk of ischaemic heart disease. *Diabet Med* 1998;15:427–430.
76. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A. et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555.

77. Cortigiani L., Sicari R., Desideri A. et al. VIDA (Viability Identification With Dobutamine Administration) Study Group. Dobutamine stress echocardiography and the effect of revascularization on outcome in diabetic and non-diabetic patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1038–1043.
78. Elhendy A., Arruda A.M., Mahoney D.W., Pellikka P.A. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551–1557.
79. Bigi R., Desideri A., Cortigiani L. et al. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1596–1601.
80. Kamalesh M., Matorin R., Sawada S. Prognostic value of a negative stress echocardiographic study in diabetic patients. *Am Heart J* 2002;143:163–168.
81. Marwick T.H., Case C., Sawada S. et al. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002;25:1042–1048.
82. Chaowalit N., Arruda A.L., McCully R.B. et al. Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1029–1036.
83. van der Sijde J.N., Boiten H.J., Sozzi F.B. et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography in diabetic patients with limited exercise capability: a 13-year follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35:634–639.
84. Cortigiani L., Bigi R., Sicari R. et al. Comparison of prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in chest pain patients with versus without diabetes mellitus and positive exercise electrocardiography. *Am J Cardiol* 2007;100:1744–1749.
85. Cortigiani L., Borelli L., Raciti M. et al. Prediction of mortality by stress echocardiography in 2835 diabetic and 11 305 nondiabetic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002757.
86. Picano E., Vano E., Rehani M.M. et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2014;35:665–672.
87. Giri S., Shaw L.J., Murthy D.R. et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32–40.
88. Masini M., Picano E., Lattanzi F. et al. High-dose dipyridamole echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 1998;12:682–685.
89. Marwick T.H., Anderson T., Williams M.J. et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:335–341.
90. Elhendy A., van Domburg R.T., Bax J.J. et al. Noninvasive diagnosis of coronary artery stenosis in women with limited exercise capacity: comparison of dobutamine stress echocardiography and ^{99m}Tc sestamibi single-photon emission CT. *Chest* 1998;114:1097–1104.
91. Cortigiani L., Sicari R., Bigi R. et al. Impact of gender on risk stratification by stress echocardiography. *Am J Med* 2009;122:301–309.
92. Cortigiani L., Dodi C., Paolini E.A. et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1975–1981.
93. Dodi C., Cortigiani L., Masini M. et al. The incremental prognostic value of stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001;22:145–152.
94. Cortigiani L., Gigli G., Vallebona A. et al. The stress echo prognostic gender gap. *Eur J Echocardiogr* 2001;2:132–138.
95. Mairesse G.H., Marwick T.H., Arnesen M. et al. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by the use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76:321–325.
96. Geleijnse M.L., Vigna G., Kasprzak J.D. et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 2000;21:1666–1673.
97. Cortigiani L., Picano E., Vigna C. et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001;110:361–319.
98. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e77–137.
99. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–2431.
100. Tischler M.D., Lee T.H., Hirsch A.T. et al. Prediction of major cardiac events after peripheral vascular surgery using dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1991;68:593–597.
101. Sicari R., Picano E., Lusa A.M. et al. The value of dipyridamole echocardiography in risk stratification before vascular surgery. A multicenter study. The EPIC (Echo Persantine International Study) Group-Subproject: risk stratification before major vascular surgery. *Eur Heart J* 1995;16:842–847.
102. Rossi E., Citterio F., Vescio M.F. et al. Risk stratification of patients undergoing peripheral vascular revascularization by combined resting and dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;82:306–310.
103. Pasquet A., D'Hondt A.M., Verhelst R. et al. Comparison of dipyridamole stress echocardiography and perfusion scintigraphy for cardiac risk stratification in vascular surgery patients. *Am J Cardiol* 1998;82:1468–1474.
104. Sicari R., Ripoli A., Picano E., on behalf of the EPIC study group et al. Perioperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery: a large-scale multicenter study on 509 patients. *Circulation* 1999;100 Suppl 19:II269–74.
105. Zamorano J., Duque A., Baquero M. et al. Stress echocardiography in the preoperative evaluation of patients undergoing major vascular surgery. Are results comparable with dipyridamole versus dobutamine stress echo? *Rev Esp Cardiol* 2002;55:121–126.
106. Lane R.T., Sawada S.G., Segar D.S. et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of cardiac risk before noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1991;68:976–977.
107. Lalka S.G., Sawada S.G., Dalsing M.C. et al. Dobutamine stress echocardiography as a predictor of cardiac events associated with aortic surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:831–842.
108. Davila-Roman V.G., Waggoner A.D., Sicard G.A. et al. Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:957–963.
109. Eichelberger J.P., Schwarz K.Q., Black E.R. et al. Predictive value of dobutamine echocardiography just before noncardiac vascular surgery. *Am J Cardiol* 1993;72:602–607.
110. Poldermans D., Fioretti P.M., Forster T. et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Circulation* 1993;87:1506–1512.
111. Karagiannis S.E., Feringa H.H., Vidakovic R. et al. Value of myocardial viability estimation using dobutamine stress echocardiography in assessing risk preoperatively before noncardiac vascular surgery in patients with left ventricular ejection fraction <35%. *Am J Cardiol* 2007;99:1555–1559.
112. Das M.K., Pellikka P.A., Mahoney D.W. et al. Assessment of cardiac risk before nonvascular surgery: dobutamine stress echocardiography in 530 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1647–1653.

113. Beattie W.S., Abdelnaem E., Wijesundera D.N., Buckley D.N. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 2006;102:8–16.
114. Shaw L.J., Eagle K.A., Gersh B.J. et al. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:787–798.
115. Kertai M.D., Boersma E., Bax J.J. et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003;89:1327–1334.
116. Poldermans D., Arnesen M., Fioretti P.M. et al. Sustained prognostic value of dobutamine stress echocardiography for late cardiac events after major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 1997;95:53–58.
117. Sicari R., Ripoli A., Picano E., on behalf of the EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Study Group et al. Long-term prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery: a large-scale multicenter study. *Coron Artery Dis* 2002;13:49–55.
118. Luscher T.F., Gersh B., Landmesser U., Ruschitzka F. Is the panic about betablockers in peri-operative care justified? *Eur Heart J* 2014;35:2442–2444.
119. Picano E., Pisanisi E., Brown J. et al. A gatekeeper for the gatekeeper: inappropriate referrals to stress echocardiography. *Am Heart J* 2007;154:285–290.
120. Gibbons R.J., Miller T.D., Hodge D. et al. Application of appropriateness criteria to stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies and stress echocardiograms in an academic medical center. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1283–1289.
121. Mansour I.N., Lang R.M., Aburuwaida W.M. et al. Evaluation of the clinical application of the ACCF/AASE appropriateness criteria for stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1199–1204.
122. Cortigiani L., Bigi R., Bovenzi F. et al. Prognostic implication of appropriateness criteria for pharmacologic stress echocardiography performed in an outpatient clinic. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:298–305.
123. Smart S.C., Sawada S., Ryan T. et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405–415.
124. Bax J.J., Cornel J.H., Visser F.C. et al. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:558–564.
125. Bax J.J., Wijns W., Cornel J.H. et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451–1460.
126. Picano E., Marzullo P., Gigli G. et al. Identification of viable myocardium by dipyridamole-induced improvement in regional left ventricular function assessed by echocardiography in myocardial infarction and comparison with thallium scintigraphy at rest. *Am J Cardiol* 1992;70:703–710.
127. Varga A., Ostojic M., Djordjevic-Dikic A. et al. Infra-low dose dipyridamole test. A novel dose regimen for selective assessment of myocardial viability by vasodilator stress echocardiography. *Eur Heart J* 1996;17:629–634.
128. Picano E., Ostojic M., Varga A. et al. Combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography to identify myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1422–1428.
129. Hoffer E.P., Dewe W., Celentano C., Pierard L.A. Low-level exercise echocardiography detects contractile reserve and predicts reversible dysfunction after acute myocardial infarction: comparison with low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:989–997.
130. Lu C., Carlino M., Fragasso G. et al. Enoximone echocardiography for predicting recovery of left ventricular dysfunction after revascularization: a novel test for detecting myocardial viability. *Circulation* 2000;101:1255–1260.
131. Ghio S., Constantin C., Raineri C. et al. Enoximone echocardiography: a novel test to evaluate left ventricular contractile reserve in patients with heart failure on chronic betablocker therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:13.
132. Baumgartner H., Porenta G., Lau Y.K. et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT: correlation with histopathology in explanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1701–1708.
133. Williams M.J., Odabashian J., Lauer M.S. et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132–139.
134. Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A. et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163–169.
135. Meluzin J., Cerný J., Frélich M. et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:912–920.
136. Marwick T.H., Zuchowski C., Lauer M.S. et al. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:750–758.
137. Chaudry F.A., Tauke J.T., Alessandrini R.S. et al. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:730–738.
138. Sicari R., Ripoli A., Picano E. et al. Study Group. The prognostic value of myocardial viability recognized by low dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2001;22:837–844.
139. Sicari R., Picano E., Cortigiani L. et al. Study Group. Prognostic value of myocardial viability recognized by lowdose dobutamine echocardiography in chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;92:1263–1266.
140. Senior R., Kaul S., Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischaemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1848–1854.
141. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–1158.
142. Rizzello V., Poldermans D., Schinkel A.F. et al. Long term prognostic value of myocardial viability and ischaemia during dobutamine stress echocardiography in patients with ischaemic cardiomyopathy undergoing coronary revascularisation. *Heart* 2006;92:239–244.
143. Ciampi Q., Pratali L., Citro R. et al. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2009;11:489–496.
144. Moonen M., Senechal M., Cosyns B. et al. Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:65.
145. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. et al. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1079–1085.
146. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1354–1361.
147. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. et al. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients. *Heart* 2011;97:1758–1765.

148. Rigo F., Sicari R., Gherardi S. et al. Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51%-75% in diameter. *Am J Cardiol* 2007;100:1527–1531.
149. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. et al. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 2013;34:364–373.
150. Sicari R., Rigo F., Cortigiani L. et al. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near normal coronary arteries: the additional prognostic value of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 2009;103:626–631.
151. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. et al. Prognostic meaning of coronary microvascular disease in type 2 diabetes mellitus. A trans-thoracic Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:742–748.
152. Gaibazzi N., Reverberi C., Lorenzoni V. et al. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2012;126:1217–1224.
153. Huang R., Abdelmoneim S.S., Nhola L.F., Mulvagh S.L. Relationship between HbA_{1c} and myocardial blood flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus: noninvasive assessment using real-time myocardial perfusion echocardiography. *J Diabetes Res* 2014;2014:243518. DOI: 10.1155/2014/243518. Epub 2014 Jul 2.
154. Lowenstein J.A., Caniggia C., Rousse G. et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1113–1119.
155. Sicari R., Rigo F., Gherardi S. et al. The prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow reserve is not affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing. *Am Heart J* 2008;156:573–579.
156. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167–205.
157. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W. et al. American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:1–46.
158. Crouse L.J., Cheirif J., Hanly D.E. et al. Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography: results of phase III Albunex multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1494–1500.
159. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694–1740.
160. Varga A., Garcia M.A., Picano E. et al. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 2006;98:541–543.
161. Picano E., Marini C., Pirelli S. et al. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. The Echo-Persantine International Cooperative Study Group. *Am J Cardiol* 1992;70:252–258.
162. Picano E., Mathias Jr W., Pingitore A. et al. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet* 1994;344:1190–1192.
163. Beckmann S., Haug G. National registry 1995–1998 on 150,000 stress echo examinations side effects and complications in 60,448 examinations of the registry 1997–1998. *Circulation*. 1999;100(Suppl):3401A.
164. Picano E., Pellikka P.A. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1033–1040.

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верное решение для снижения СС риска

**ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ**
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru





Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³



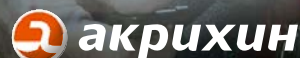
1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03



Информация для медицинских
и фармацевтических работников