Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С.
ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 4a/4b и 4b/4b ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА С МАРКЕРАМИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХСН

Ключевые слова: ХСН, эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С.
Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами
дисфункции эндотелия у больных ХСН. Кардиология. 2018;58 (S4):4–9

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциации полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с уровнями натрийуретического пептида типа С, эндотелина-1 и показателем вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ. **Материалы и методы.** Исследование включало 280 больных ХСН ишемического генеза и 60 соматически здоровых лиц. У всех обследуемых проводилось комплексное определение маркеров состояния сосудистого эндотелия (коэффициент эндотелиальной функции, натрийуретический пептид типа С, эндотелин-1) в ассоциации с определением полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена eNOS. **Результаты.** Установлено наличие взаимосвязей между ФВ ЛЖ и уровнями натрийуретического пептида типа С и эндотелина-1. У всех больных ХСН выявлено наличие эндотелиальной дисфункции с более выраженным характером нарушений у больных с генотипом 4a/4b гена eNOS. Также выявлено наличие ассоциации уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия с полиморфизмом 4a/4b гена eNOS. Среди больных ХСН как с сохраненной, так и с низкой ФВ ЛЖ уровни натрийуретического пептида типа С и эндотелина-1 были выше в подгруппах с генотипом 4a/4b гена eNOS. **Заключение.** У больных ХСН с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ обнаружено наличие ассоциации полиморфизма 4a/4b гена eNOS с уровнями биохимических маркеров дисфункции эндотелия и показателем вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия.

Polunina E. A., Voronina L. P., Sevostyanova I. V., Polunina O. S., Tarasochkina D. S.
Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM 4a/4b AND 4b/4a IN ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

KEYWORDS: CHRONIC HEART FAILURE, ENDOTHELIN-1, NATRIURETIC PEPTIDE TYPE C

For citation: Polunina E. A., Voronina L. P., Sevostyanova I. V., Polunina O. S., Tarasochkina D. S. Association of polymorphism 4a/4b and 4b/4a in endothelial nitric oxide synthase gene and markers of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2018;58 (S4):4–9

SUMMARY

Aim. To examine the association of polymorphism 4a/4b and 4b/4a in endothelial nitric oxide synthase gene (eNOS) with levels of natriuretic peptide type-C, endothelin-1 and vasoregulative endothelial function in patients with chronic heart failure (CHF) depending on the ejection fraction of the left ventricle. **Materials and methods.** The study has included 280 patients with CHF of ischemic etiology and 60 somatically healthy individuals. A comprehensive assessment of the markers of the vascular endothelium function was carried out for all patients (endothelial function coefficient, natriuretic peptide type-C, endothelin-1) in association of polymorphism 4a/4b and 4b/4a gene of eNOS. **Results.** Correlations between the ejection fraction of the left ventricle and the levels of the natriuretic peptide-type C and endothelin-1 have been established. Endothelial dysfunction was revealed in all patients with CHF, but patients with 4a/4b gene of eNOS had more pronounced disorders. The association between the levels of biochemical markers of the endothelial dysfunction with polymorphism 4a/4b gene eNOS was also revealed. The levels of the natriuretic peptide type C and endothelin-1 were higher in subgroups with genotype 4a/4b of gene eNOS both in patients with CHF with a preserved and with a reduced ejection fraction of the left ventricle. **Conclusion.** In patients with CHF with preserved and reduced ejection fraction of the left ventricle the association of polymorphism 4a/4b gene eNOS with levels of biochemical markers of endothelial dysfunction and vasoregulative endothelial function was revealed.

Введение

Изучение основ патогенеза ХСН, заболевания, которое уже много лет не уступает своих лидирующих позиций по уровню социально-экономического ущерба, является ведущим направлением современной медицины [1].

Многочисленные исследования последних лет убедительно демонстрируют важную и самостоятельную роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как основы механизма развития и прогрессирования ХСН. Доказано, что нарушение важнейших функций эндотелия (поддержание

гемоваскулярного гомеостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса, выработка биологически активных веществ) влечет за собой необратимые изменения, которые становятся основой для развития ХСН [2–5]. Поиск маркеров и методов, позволяющих на ранних стадиях ХСН диагностировать нарушения данных функций сосудистого эндотелия, безусловно, вносит значимый вклад в более глубокое понимание патогенеза ХСН, способствуя улучшению прогноза заболевания. В настоящее время благодаря развитию современной генетики и компьютеризации, а также быстро приобретающему актуальность направлению персонализированной медицины появилась возможность активного изучения генетических основ различных процессов и выявления их генетических детерминант [6].

Таким образом, выявление у больных ХСН генетических ассоциаций с маркерами ЭД является актуальным направлением современной кардиологии.

Материалы и методы

В основную группу были включены 280 больных ХСН ишемического генеза. Все больные ХСН были разделены на группы в зависимости от ФВ ЛЖ. В первую группу вошли 148 больных с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), во вторую группу – 132 больных с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ). Группу контроля составили 60 соматически здоровых лиц.

В ходе исследования все пациенты и соматически здоровые лица были разделены по принципу носительства 4b/4b или 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Установленное распределение генотипов соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга. Все обследуемые лица были только европеоидной расы, проживали в г. Астрахань и не являлись родственниками.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол № 2). ХСН диагностировали на основании национальных рекомендаций. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения стали: ХСН, возникшая на фоне подтвержденной ИБС (стабильная стенокардия напряжения 2–3-й ФК, перенесенный в прошлом ИМ, фибрилляция предсердий и АГ 2–3-й степени), возраст не старше 60 лет, ИМТ не более 30 кг/м². Критериями исключения были: перенесенный ИМ в течение последних 6 месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование, СД, острые и злокачественные заболевания. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми больными. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН

Показатель	СНсФВ (n=148)	СНнФВ (n=132)	Уровень статистической значимости, p
Пол:			
мужчины, n (%)	50 (33,8);	64 (48,5);	$\chi^2=2,62$; df=1; p=0,105;
женщины, n (%)	98 (66,2)	68 (51,5)	$\chi^2=1,61$; df=1; p=0,205
Возраст, лет	53 (49; 60)	56 (55; 60)	p=0,264
Курение, n (%)	26 (17,6)	34 (25,8)	$\chi^2=1,79$; df=1; p=0,181
Длительность основного заболевания, лет	24 (15; 31)	26 (14; 32)	p=0,854
Длительность симптомов ХСН, лет	6 (2; 12)	8 (3; 18)	p=0,057
ХСН ФК, n (%):			
I ФК,	25 (16,9);	17 (12,9);	$\chi^2=0,65$; df=1; p=0,419;
II ФК,	53 (35,8);	42 (31,8);	$\chi^2=0,54$; df=1; p=0,464;
III ФК,	58 (39,1);	54 (40,9);	$\chi^2=0,04$; df=1; p=0,848;
IV ФК	12 (8,1)	19 (14,4)	$\chi^2=2,24$; df=1; p=0,135
Тест с 6-мин ходьбой, м	299 (137; 532)	259 (78; 527)	p=0,121
Баллы по ШОКС	7 (2; 17)	8 (4; 16)	p=0,114
Дозы применяемых ингибиторов АПФ:			
эналаприл, мг/сут.,	20 (5; 30);	20 (5; 30);	
каптоприл, мг/сут.,	50 (25; 75);	50 (12,5; 75);	
фозиноприл, мг/сут.	10 (5; 20)	10 (5; 20)	
Дозы применяемых β -АБ:			
бисопролол, мг/сут.,	7,5 (2,5; 10);	7,5 (1,5; 10);	
метопролол, мг/сут.	75 (25; 100)	75 (12,5; 100)	

Данные представлены как медиана Ме (5-го и 95-го процентиля).

p – уровень статистической значимости различий по исследуемому показателю между группами с СНсФВ и СНнФВ

Всем обследуемым проводилось определение уровней натрийуретического пептида типа С (CNP), эндотелина-1 (Et-1) в образцах плазмы с помощью иммуноферментных наборов «NT-proCNP» (каталожный номер BI-20872, фирма «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия) и эндотелина (1-21) (каталожный номер 442-0052 «Biomedica», Германия), а также производился забор генетического материала с последующим типированием аллелей генов eNOS (полиморфные локусы VNTR intron 4-4a/4b полиморфизм). Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ – свете на анализаторе UV-VIS IMAGER-II (США).

Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате «АЛОКА-5500 Prosaund» (Япония) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия осуществлялось с помощью аппарата «ЛАКК-02» в одноканальной модификации («Лазма», Россия), тестирование на аппарате дополнялось проведением фармакологического теста с 5% раствором ацетилхолина и 5% раствором нитропруссид натрия. По результатам доплерографии рассчитывался показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия – КЭФ (отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропруссид натрия). Результаты по значению КЭФ интерпретировались следующим образом¹:

- КЭФ ≥ 1 и более свидетельствует о нормальном функциональном состоянии сосудистого эндотелия;
- КЭФ < 1 , но $\geq 0,8$ свидетельствует о наличии умеренной дисфункции сосудистого эндотелия;

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между ФВ ЛЖ и уровнями биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ХСН

Показатель	СНсФВ	СНнФВ
Уровень CNP	$r = -0,2, p = 0,028$	$r = -0,47, p < 0,001$
Уровень Et-1	$r = -0,18, p = 0,029$	$r = -0,48, p < 0,001$

- КЭФ $< 0,8$ свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде медианы Me (5-го и 95-го процентиля). Для проверки статистических гипотез использовали W-критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Результаты

На первом этапе исследования был проведен корреляционный анализ для выявления наличия взаимосвязи между ФВ ЛЖ и уровнями CNP и Et-1. В результате данного анализа было установлено наличие корреляционной взаимосвязи у всех больных ХСН, при этом в группе больных СНнФВ сила взаимосвязей между ФВ ЛЖ и уровнями биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции была больше (табл. 2).

Данные взаимосвязи указывали, что снижение ФВ ЛЖ у больных ХСН, ассоциированной с функциональными расстройствами микрососудистого эндотелия, влечет за собой нарушение баланса уровней вазокон-

Таблица 3. Маркеры состояния сосудистого эндотелия у больных ХСН с сохраненной и сниженной ФВ в зависимости от генотипа

Группа / показатель		КЭФ	CNP, пг/мл	Et-1, пг/мл
Группа контроля, n=60	4b/4b, n=37	1,59 (1,1; 2,36)	6,5 (4,3; 8,5)	3,2 (2,9; 3,9)
	4a/4b, n=23	1,58 (1,05; 1,95); $p_2 = 0,915$	6,54 (5,4; 8,5); $p_2 = 0,498$	3,4 (3,0; 3,9); $p_2 = 0,149$
СНсФВ, n=148	4b/4b, n=75	0,96 (0,86; 0,99); $p_1 < 0,001$	7,99 (7,51; 13,23); $p_1 < 0,001$	4,8 (3,8; 11,1); $p_1 < 0,001$
	4a/4b, n=73	0,86 (0,74; 0,96); $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	13,2 (9,88; 19,56); $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	10,75 (6,9; 16,5); $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
СНнФВ, n=132	4b/4b, n=43	0,94 (0,77; 0,95); $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	8,26 (7,71; 18,42); $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	5,75 (5,2; 12,5); $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
	4a/4b, n=89	0,75 (0,68; 0,92); $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	19,2 (8,48; 44,72); $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 = 0,047$	11,7 (5,9; 21,4); $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 = 0,572$

p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных СНсФВ в соответствующих подгруппах.

¹ – Нуржанова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой. Патент России № 2436091, 2011 год. Бюл. № 34.

стрикторов и вазодилататоров, что может играть важную роль в развитии и поддержании микро- и макрогемодинамических расстройств, а также полиорганных поражений.

Для выявления у больных ХСН дисфункции эндотелия и оценки ее выраженности, а также ассоциации ЭД с полиморфизмом генотипа eNOS мы провели анализ доплерограмм в зависимости от значения КЭФ. Нами было установлено, что у больных ХСН с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ было диагностировано наличие дисфункции сосудистого эндотелия при сравнении с группой контроля, где значение КЭФ превышало 1 (табл. 3).

В группе больных СНсФВ умеренная ЭД диагностировалась как у больных с генотипом 4b/4b, так и у больных с генотипом 4a/4b. При этом у больных СНсФВ с генотипом 4b/4b значение КЭФ было меньше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе больных СНсФВ с генотипом 4a/4b значение КЭФ было меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b, а значение 5-го перцентиля КЭФ составило 0,74, что менее 0,8. У больных СНнФВ с генотипом 4b/4b диагностировалось наличие умеренной ЭД, значение КЭФ было меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой с СНсФВ с генотипом 4b/4b. В группе больных СНсФВ с генотипом 4a/4b была диагностирована выраженная ЭД, а значение КЭФ было меньше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой больных СНнФВ с генотипом 4b/4b и с группой больных СНсФВ с генотипом 4a/4b.

По результатам анализа ассоциации с полиморфизмом генотипа eNOS и уровнем биохимических маркеров ЭД были получены следующие данные: уровень CNP у больных СНсФВ с генотипом 4b/4b был выше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, а у больных СНсФВ с генотипом 4a/4b уровень CNP был выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой с СНсФВ с генотипом 4b/4b. В группе больных СНнФВ с генотипом 4b/4b уровень CNP был выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой с СНсФВ с генотипом 4b/4b; у больных СНнФВ с генотипом 4a/4b уровень CNP был выше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой больных СНнФВ с генотипом 4b/4b и с группой больных СНсФВ с генотипом 4a/4b. При этом, в группе больных СНнФВ с генотипом 4a/4b значения 95-го перцентиля уровня CNP превышали в несколько раз значения, как в группе контроля, так и во всех других группах больных.

Уровень Et-1 у больных СНсФВ с генотипом 4b/4b был выше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе больных СНсФВ с генотипом 4a/4b уровень Et-1 был выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой с СНсФВ с генотипом 4b/4b. У больных СНнФВ с генотипом 4b/4b уровень Et-1 был выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой СНнФВ с генотипом 4b/4b, а в группе больных СНнФВ с генотипом 4a/4b уровень Et-1 был выше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой больных СНнФВ с генотипом 4b/4b и сопоставимо с группой больных СНсФВ с генотипом 4a/4b. При этом, в группе больных СНнФВ с генотипом 4a/4b значения 95-го перцентиля уровня Et-1 превышали в несколько раз значения как в группе контроля, так и во всех других группах больных. Все межгрупповые различия достоверны.

Выводы

После комплексного исследования маркеров состояния сосудистого эндотелия у больных ХСН с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ было выявлено ассоциированное с полиморфизмом 4a/4b гена eNOS повышение уровня CNP, Et-1 и уменьшение значения КЭФ. Таким образом, генетически детерминированный дефект выработки оксида азота у больных ХСН – носителей полиморфного генотипа 4a/4b может приводить к разбалансировке процессов «вазодилатация – вазоконстрикция» со снижением способности микрососудов к вазодилатации, усилению вазоконстрикции, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

Обсуждение

В данном исследовании нами впервые была проведена комплексная оценка биохимических (CNP и Et-1) и инструментального (КЭФ) показателей ЭД в зависимости от носительства 4a/4b и 4b/4b полиморфизма гена eNOS у больных ХСН как с сохраненной, так и с низкой ФВ ЛЖ. На основании результатов исследования установлено, что у всех больных ХСН – носителей генотипа 4a/4b гена eNOS снижены значения КЭФ, особенно в группе больных СНсФВ. Полученный факт – свидетельство того, что изучаемый полиморфизм гена, уменьшая выработку оксида азота, оказывает влияние на выраженность ЭД у больных ХСН. Оценку состояния сосудистого эндотелия у больных ХСН ранее проводили и в других исследованиях, при этом полученные нами данные совпадают с результатами других

авторов [7, 8]. Но в доступной литературе мы не нашли исследований, посвященных анализу взаимосвязи носительства 4a/4b и 4b/4b полиморфизма гена eNOS с инструментальным показателем вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия (КЭФ) у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ.

Также нами впервые был проведен анализ уровня CNP у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и от полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена eNOS. Данный пептид относится к семейству натрийуретических пептидов и продуцируется главным образом в эндотелии сосудов. В настоящее время свойства и клиническое значение CNP малоизучены, но существуют исследования, авторы которых пришли к выводу, что CNP относится к вазодилаторам и является маркером ЭД [9]. Считается также, что увеличение данного пептида у больных СН является компенсаторной реакцией при недостаточной выработке оксида азота, что свидетельствует о протективной роли CNP [10]. Данное предположение подтверждают исследования, в которых выявлена взаимосвязь увеличения уровня CNP со степенью тяжести ССЗ и степенью выраженности ЭД [10, 11]. В нашем исследовании по данным корреляционного анализа было обнаружено наличие взаимосвязи уровня CNP с ФВ ЛЖ и показателем КЭФ, что подтверждает сведения о возможности изучения CNP как маркера ЭД. У всех больных ХСН – носителей генотипа 4a/4b гена eNOS было обнаружено увеличение уровня CNP. Возможно, при указанном полиморфизме уменьшение синтеза оксида азота оказывает косвенное влияние на выработку «замещающего» вазодилатора CNP у больных ХСН. Обнаруженное в нашем исследовании увеличение CNP у больных с более выраженными изменениями в сосудистом эндотелии (значение КЭФ) и у больных с СНнФВ, особенно с полиморфизмом 4a/4b гена eNOS, подтверждает имеющиеся в литературе предположения о протективной роли CNP.

Кроме того, существует предположение, что одним из стимулов для выработки данного пептида является

Эт-1, который является признанным маркером ЭД и обладает мощными вазоконстрикторными свойствами [12]. По результатам нашего исследования у всех больных ХСН – носителей генотипа 4a/4b гена eNOS – наблюдалось увеличение уровня Эт-1. Эта находка, во-первых, является свидетельством того, что изучаемый полиморфизм гена 4a/4b eNOS характеризуется уменьшением выработки оксида азота, во-вторых, оказывает косвенное влияние на выработку вазоконстриктора Эт-1 и замещающего вазодилатора CNP у больных ХСН.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о перспективности определения полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена eNOS у больных ХСН для ранней диагностики развития ЭД, что будет способствовать предупреждению прогрессирования заболевания. Также результаты проведенного исследования могут быть использованы для разработки схем лечения больных ХСН. При этом перспективным является проведение исследований с изучением влияния получаемой терапии больными ХСН в зависимости от ФК и выявленного генотипа т.к. известно, что основные группы препаратов, используемые для лечения ХСН (ингибиторы АПФ и β -АБ) оказывают влияние на состояние сосудистого эндотелия. Оказываемое влияние разное и по данным литературы зависит от этиологии ХСН, от группы лекарственных препаратов и от конкретного препарата, а возможно зависит и от носительства полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена eNOS [13, 14, 15]. В современной литературе отсутствуют данные о влиянии получаемого лечения больными ХСН на уровень Эт-1 и CNP, что также, на наш взгляд, является перспективным направлением для изучения.

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения ССЗ» (МК-6200.2018.7).

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., и др. Национальные рекомендации ОССН,РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (7):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472.] DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860
2. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;2014 (3):291–308. DOI:10.5339/gcsp.2014.43
3. Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Уровень эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(4):290–294. DOI:10.18087/rhfj.2017.4.2371 [Polunina O S, Voronina L P, Polunina E A, Sevostyanova I V. The level of endothelin-1 and natriuretic peptide type-C in patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(4):290–294. DOI:10.18087/rhfj.2017.4.2371]

4. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с ХСН: результаты проспективного исследования. Сердце И Сосуды. 2015; (1 (49)): 22–30. [Berezin O. E., Kremzer O. O., Samura T. O. The predictive role of various phenotypes of circulating endothelial-derived microparticles in patients with chronic heart failure: results of prospective study. Heart and blood vessels. 2015; 1 (49): 22–30.]
5. Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2017; 231: 234–43. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2016.12.145
6. Затеищikov Д. А., Минушкина Л. О., Чумакова О. С., Зотова И. В., Сидоренко Б. А. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. Кремлевская Медицина Клинический Вестник. 2014; (1): 84–91. [Zateishnikov D. A., Minushkina L. O., Chumakova O. S., Yevdokimova M. A., Zotova I. V., Sidorenko B. A. Genetic researches in cardiology: unfavourable outcome prognostic and the problem of personified treatment. Kremlin Medicine Journal. 2014; 1: 84–91.]
7. Бокерия О. Л., Куулар А. М. Оценка влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на эндотелиальную функцию у больных с ХСН. Саратовский Научно-Медицинский Журнал. 2014; 10 (1): 86–92. [Bokeria O. L., Kuular A. M. Influence of low-intensity electromagnetic fields on endothelial function in patients with chronic heart failure. Saratov journal of medical scientific research. 2014; 10 (1): 86–92.]
8. Kuehn A, Pelisek J, Pongratz J, Eckstein H-H. C-type Natriuretic Peptide and its Receptors in Atherosclerotic Plaques of the Carotid Artery of Clinically Asymptomatic Patients. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2012; 43 (6): 649–54. DOI: 10.1016/j.ejvs. 2012.02.010
9. Del Ry S, Passino C, Maltinti M, Emdin M, Giannessi D. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity. European Journal of Heart Failure. 2005; 7 (7): 1145–8. DOI: 10.1016/j.ejheart. 2004.12.009
10. Zakirova NE, Zakirova AN. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (5): 488–94. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494
11. Lok DJ, Klip IJ, Voors AA, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Hillege HL, и др. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2014; 16 (9): 958–66. DOI: 10.1002/ehf. 140
12. Алиева А. М., Чиркова Н. Н., Пинчук Т. В., Андреева О. Н., Пивоваров В. Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Российский Кардиологический Журнал. 2014; 115 (11): 83–87. [Alieva A. M., Chirkova N. N., Pinchuk T. V., Andreeva O. N., Pivovarov V. Y. Endothelins and cardiovascular pathology. Russian Journal of Cardiology. 2014; (11): 83–87.] DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87
13. Задионченко В. С., Погонченкова И. В., Нестеренко О. И., Холодкова Н. Б., Багатырова К. М. Состояние эндотелия и оксид азота при СН. Российский Кардиологический Журнал. 2005; (1 (51)): 80–87. [Zadionchenko V. S., Pogonchenkova I. V., Nesterenko O. I., Kholodkova N. B., Bagatyrova K. M. Endothelium and NO in heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2005; (1): 80–87.] DOI: 10.15829/1560-4071-2005-1-80-87
14. Britov A. N. Endothelial dysfunction and role nitrates and beta-blockers in its correction in ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12 (2): 234–8. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238
15. Lupanov V. P. Effect of cardioselective beta-blocker of bisoprolol on prevention of effects of beta-adrenergic stimulation and prevention of cardiotoxic effect of catecholamines in therapy of cardiovascular disease patients. Medical Council. 2016; (13): 48–55. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-13-48-55

Материал поступил в редакцию 16/12/2017

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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

акрихин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

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 - Udelsion JF. Et d., 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