

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

**ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-919-140-71-49, e-mail: gareevadf@gmail.com

**ЗАГИДУЛЛИН НАУФАЛЬ ШАМИЛЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-962-546-76-22, e-mail: znaufal@mail.ru

**ЛАКМАН ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. техн. наук, факультет информатики и робототехники ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет», Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Карла Маркса, 12, тел. 8-927-965-56-55, e-mail: Lackmania@mail.ru

**ТУЛБАЕВ ЭДУАРД ЛЯБИБОВИЧ**, докт. мед. наук, зав. отделением кардиологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21, Россия, 450071, Уфа, Лесной проезд, 3, тел. 8-246-53-42, e-mail: tulbaev@gmail.com

**ЗУЛКАРНЕЕВ РУСТЕМ ХАЛИТОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-246-53-97, e-mail: zrustem@mail.ru

**ЗАГИДУЛЛИН ШАМИЛЬ ЗАРИФОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-246-53-97, e-mail: zshamil@inbox.ru

**Реферат.** Турбулентность сердечного ритма после желудочковой экстрасистолы является одним из факторов риска сердечно-сосудистой смерти при ишемической болезни сердца и в большей степени при перенесенном инфаркте миокарда. В последнее время изучается влияние различных препаратов на нее. Пропафенон, антиаритмический препарат 1С класса, используется для лечения желудочковой экстрасистолии у пациентов без органической патологии сердца. F-ингибиторы — новый класс антиангинальных препаратов, представителем которого является ивабрадин. Ивабрадин положительно влияет на вариабельность сердечного ритма, снижает желудочковую эктопическую активность. Влияние ивабрадина и пропафенона на турбулентность сердечного ритма остается неизученным. **Цель** — исследование влияния пропафенона и ивабрадина на суточный профиль турбулентности сердечного ритма у больных с желудочковой экстрасистолией. **Материал и методы.** В открытом контролируемом исследовании были обследованы 28 пациентов: 23 пациента в группе ивабрадина и 5 в группе пропафенона. После установки 24-часового холтеровского монитора через 3 ч после начала записи больные принимали однократно ивабрадин в дозе 7,5 мг или пропафенон в дозе 150 мг. **Результаты и их обсуждение.** Доля пациентов с патологическим показателем TO до приема ивабрадина составила 33,3%, а после снизилась до 22,2% ( $p=0,049$ ). Значения показателя TS увеличились на 27,9%. Количество экстрасистол достоверно не изменилось, но имело тенденцию к снижению. Пропафенон улучшил показатели TS, ухудшил TO и не изменил количество экстрасистол. Однако небольшая группа пациентов не позволяет провести полноценный анализ. **Заключение.** В остром фармакологическом тесте ивабрадин 7,5 мг не уменьшил количество желудочковых экстрасистол, но в то же время позитивно влияя на турбулентность сердечного ритма, улучшил показатель TO. Достоверного влияния пропафенона на турбулентность ритма сердца не выявлено, но он показал тенденцию к уменьшению частоты желудочковой экстрасистолии, улучшению TS и ухудшению TO.

**Ключевые слова:** турбулентность сердечного ритма, желудочковая экстрасистолия, внезапная смерть, ивабрадин, пропафенон.

**Для ссылки:** Оценка влияния лекарственных препаратов на турбулентность сердечного ритма / Д.Ф. Гареева, Н.Ш. Загидуллин, И.А. Лакман [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С. 21—27.

## ASSESSMENT OF DRUG IMPACT ON HEART RATE TURBULENCE

**GAREEVA DIANA F.**, postgraduate student of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-919-140-71-49, e-mail: gareevadf@gmail.com

**ZAGIDULLIN NAUFAL SH.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. (347)237-71-14, e-mail: znaufal@mail.ru

**LAKMAN IRINA A.**, C. Tech. Sci., Ufa State Aviation Technical University, faculty of computer science and robotics, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, K. Marx str., 12, tel. +7-927-965-56-55, e-mail: Lackmania@mail.ru

**TULBAEV EDUARD L.**, D. Med. Sci., Head of the Department of cardiology in City Clinical Hospital № 21, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lesnoy proezd, 3, tel. +7-246-53-42, e-mail: tulbaev@gmail.com

**ZULKARNEEV RUSTEM KH.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-347-246-53-97, e-mail: zrustem@mail.ru

**ZAGIDULLIN SHAMIL Z.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. (347)237-71-14, e-mail: zshamil@inbox.ru

**Abstract.** Heart rate turbulence recorded after ventricular premature beats is one of the most significant risk factors for sudden death after myocardial infarction. Propafenone is 1C antiarrhythmic drug used to treat ventricular premature beats in patients without structural heart disease. If-inhibitors is a new class of anti-anginal drugs, represented by ivabradine. Effect of ivabradine and propafenone on heart rate turbulence hasn't been studied. **Aim.** To study the effect of Propafenone and Ivabradine on the daily profile of heart rate turbulence in patients with ventricular premature

beats. **Material and methods.** 28 outpatients were examined in an open controlled study — 25 in Ivabradine group and 5 in propafenone group. 3 hours after installing a 24-hour Holter monitor patients received Ivabradine in 7,5 mg or Propafenone 150 mg once. **Results and discussion.** The proportion of patients with pathological TO was 33,3% before the intake of Ivabradine, and later decreased to 22,2% ( $p=0,049$ ). The median TS increased in 27,9%. The number of premature beats wasn't significantly changed, but it tended to decrease. Propafenone improved TS, worsened TO and didn't change the number of premature beats. However, a small number of patients doesn't provide a full analysis of Propafenone's impact. **Conclusion.** Positive effect of Ivabradine on heart rate turbulence was shown: TO improved ( $p=0,049$ ) and stayed within the normal range after the action of Ivabradine. Propafenone's significant effect on the parameters of heart rate turbulence was not revealed, but there was a tendency to decrease the frequency of ventricular arrhythmia, improving TS and worsening TO.

**Key words:** heart rate turbulence, ventricular arrhythmia, sudden death, ivabradine, propafenone.

**For reference:** Gareeva DF, Zagidullin NSh, Lakman IA, Tulbaev EL, Zulkarneev RH, Zagidullin ShZ. Assessment of drug impact on heart rate turbulence. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 21—27.

В настоящее время известно, что вариабельность ритма сердца (ВРС) представляет доступный, информативный и эффективный метод, позволяющий оценить состояние сердечно-сосудистой системы при взаимодействии с симпатической и парасимпатической нервной системами и коррелирует с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Однако у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) анализ ВРС затруднен. В 1999 г. был предложен термин «турбулентность сердечного ритма» (ТСР) [2]. Под турбулентностью сердечного ритма понимается барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) после спонтанных ЖЭ, представляя собой ускорение ЧСС с последующим постепенным замедлением [3]. ТСР можно оценить при стандартном 24-часовом холтеровском мониторинге (ХМ). Для этого, в отличие от других методов, таких как анализ альтернации Т-волны, не требуется никаких специальных электродов или другого оборудования. RR-интервалы до и после ЖЭ усредняются для получения так называемых тахограмм, отражающих паттерн синусовых интервалов RR до и после ЖЭ (рис. 1). Для вычисления ТСР необходимо соблюдение определенных условий, касающихся ЖЭ и компенсаторной паузы.

Турбулентность описывается двумя параметрами: начало турбулентности (Turbulence Onset —

TO) и наклон кривой турбулентности (Turbulence Slope — TS). TO рассчитывается по следующей формуле:  $TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1) \times 100 (\%)$ , где  $RR_1$  и  $RR_2$  — интервалы, следующие сразу за компенсаторной паузой;  $RR_2$  и  $RR_1$  — интервалы перед ЖЭ [2]. TS определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR-интервалов после ЖЭ. В норме после ЖЭ происходит ускорение синусового ритма, что находит свое отражение в отрицательном значении TO с последующим замедлением сердечного ритма с положительным TS.  $TO < 0\%$  и  $TS > 2,5$  мс/RR-интервала считаются показателями нормы [2, 4]. Для стратификации риска в различных группах пациентов турбулентность сердечного ритма делится, как правило, на 3 категории: категория 0 означает нормальные показатели TO и TS; категория 1 — либо TO, либо TS является патологическим, категория 3 характеризуется патологическим TO и TS [5]. Данные о ТСР как о маркере риска у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), основаны на пяти ретроспективных и пяти проспективных исследованиях, включающих в общей сложности более 10 000 пациентов [2, 5].

К настоящему времени описано несколько медикаментозных и инвазивных методов коррекции ТСР [6—14]. Среди лекарственных препаратов можно выделить  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотен-

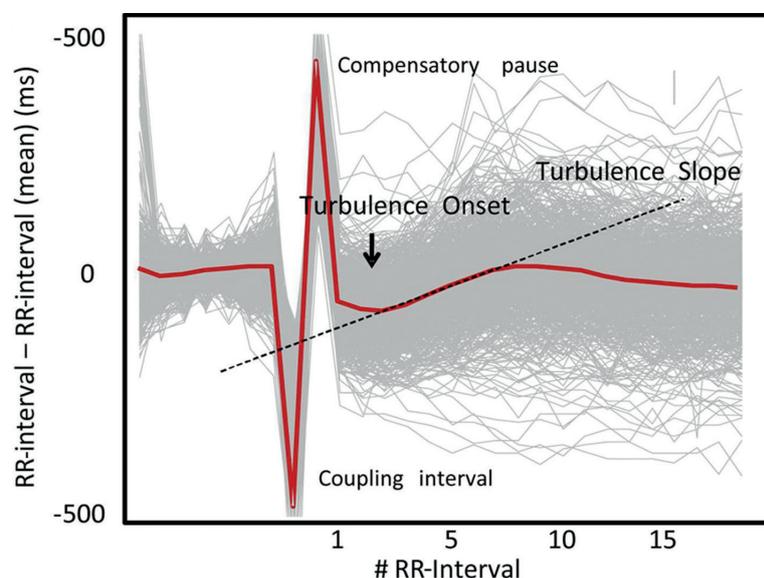


Рис. 1. Оценка турбулентности сердечного ритма при записи 24-часового ХМ. Сглаженная конфигурация ТСР (жирная кривая) после усреднения сигнала из одиночных тахограмм (тонкие кривые). Количественный анализ ТСР проводится с помощью оценки начала турбулентности (Turbulence Onset) и наклона кривой турбулентности (Turbulence Slope)

зинпревращающего фермента и ангиотензиновых рецепторов. После коронароангиографии отмечено улучшение ТСР, что отражает быстрое восстановление реакции барорецепторов [13]. После аортокоронарного шунтирования показатели ТСР через 3 мес значительно ухудшились, но через 1 год ТО вернулось к предоперационному значению, в то время как ТS оставался патологическим [7].

В частности, пропafenон, антиаритмический препарат 1С класса, используется для лечения ЖЭ с эффективностью более 70% у пациентов без органической патологии сердца [15], однако влияние пропafenона на ТСР не изучено. Он является антиаритмическим средством с локально-анестетическим и прямым мембраностабилизирующим воздействием на клетки миокарда [16]. Препарат эффективен при ЖЭ, вызываемой физической нагрузкой, на фоне синусовой тахикардии или высокой активности симпатoadреналовой системы [17]. F-ингибиторы — новый класс антиангинальных препаратов, единственным представителем которого является ивабрадин [18]. Влияние ивабрадина на ТСР остается неизученным. Механизм действия ивабрадина принципиально отличается от действия β-блокаторов. Блокада адrenoцепторов приводит к снижению активности аденилатциклазы и падению уровня цАМФ в цитоплазме [19, 20]. Следствием этого является снижение количества открытых f-каналов, снижение величины f-тока, увеличение времени диастолической деполяризации и уменьшение частоты пульса. Ивабрадин, связываясь со специфическим участком белка f-канала, тормозит транспорт ионов натрия и калия по f-каналу, в результате чего снижается величина If-тока и замедляется ЧСС. Использование ивабрадина показало, что селективное снижение ЧСС улучшает прогноз у больных ИБС [21]. Существуют данные о том, что пейсмекерный канал в определенных концентрациях находится и в миокарде желудочков [22]. Более того, при его регуляции данный ионный канал способен вызывать эктопическую пейсмекерную активность,

которая может выражаться, например, в виде желудочковой экстрасистолии или желудочковой тахикардии [23].

**Цель** — изучить влияние антиаритмического препарата пропafenона и If-ингибитора ивабрадина на суточный профиль турбулентности ритма сердца у больных с желудочковой экстрасистолией.

**Материал и методы.** Критерии включения и исключения в исследование представлены в *табл. 1*.

В группу *ивабрадина* вошли 11 мужчин и 12 женщин с ИБС, ЖЭ. 11 пациентов перенесли ИМ в прошлом, у 2 в анамнезе проведена коронароангиография, 11 пациентов страдали артериальной гипертензией, 4 — сахарным диабетом II типа, двое перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Средний рост пациентов составил (169,5±1,2) см, средний вес — (78,9±3,0) кг, индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил 27,4±0,86. По данным исходного обследования с помощью ХМ, средняя ЧСС у пациентов составила (67,5±1,5) уд/мин, среднесуточное количество ЖЭ — 188,9±36, средний ТО — (0,48±2,55)%, а средний ТS — (6,82±1,14) мс/RR.

В группу *пропafenона* вошли 3 мужчин и 2 женщины с ИБС. Перенесших ИМ и чрескожное коронарное вмешательство в группе не было. 4 пациента страдали артериальной гипертензией, 1 — сахарным диабетом, 1 пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения. Средний рост пациентов составил (166,5±1,4) см, средний вес — (88,6±2,7) кг, ИМТ в среднем составил 26,3±0,82. По данным первичных данных холтеровского мониторирования, средняя ЧСС у пациентов составила (61,4±2,67) уд/мин, среднесуточное количество ЖЭ — 129,4±44,3, средний ТО составил (0,48±2,55)%, а средний ТS — (7,00±1,58) мс/RR.

Следует отметить, что в группу ивабрадина вошли пациенты как с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), так и без ИМ в анамнезе, а в группу пропafenона — только пациенты без ПИКС.

Через 3 ч после начала регистрации ХМ пациент принимал исследуемый препарат. Соответственно в

Таблица 1

Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<p>ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК.</p> <p>Наличие у пациентов желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по данным 24-часовой записи ЭКГ, отвечающих следующим требованиям [24]:</p> <p>RR-интервалы &lt; 2000 и &gt; 300 мс;</p> <p>ЖЭ с разницей между предшествующими синусовыми интервалами &lt; 200 мс;</p> <p>ЖЭ с отличием &lt; 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов;</p> <p>ЖЭ с индексом преждевременности &gt; 20% и постэктопическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более.</p> <p>Возраст &lt; 75 лет.</p> <p>Пациенты, на момент исследования должны получать постоянную антиангинальную терапию</p>	<p>Установленный электрокардиостимулятор.</p> <p>Хроническая сердечная недостаточность IIб—III стадий.</p> <p>Постоянная/персистирующая формы фибрилляции и трепетания предсердий.</p> <p>Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 50 мм рт.ст.).</p> <p>AV-блокада 2—3-й степени.</p> <p>Синдром слабости синусового узла.</p> <p>Полные блокады ножек пучка Гиса.</p> <p>ЧСС &gt; 80 уд/мин.</p> <p>Клапанная патология сердца, кардиомиопатия.</p> <p>Тяжелые почечная и печеночная недостаточность.</p> <p>Злоупотребление алкоголем, наркомания, патология центральной нервной системы (онкологические, метаболические, инфекционные, психические и другие заболевания, травмы головного мозга, депрессия, эпилепсия, деменция, транзиторная ишемическая атака, нарушение мозгового кровообращения).</p> <p>Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому компоненту препарата</p>

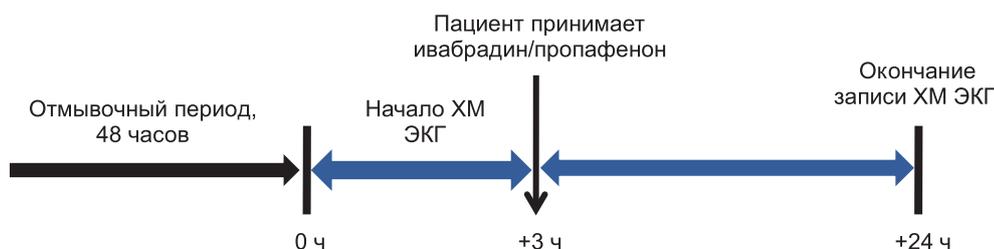


Рис. 2. Последовательность проведения исследования

одной группе пациент получал ивабрадин («Кораксан», Сервье, Франция) 7,5 мг, а в другой — пропafenон («Пропанорм», PRO.MED.CS, Чехия, Прага) 150 мг *per os* (рис. 2).

В дальнейшем проводился анализ изменений параметров ТСР и ЖЭ после приема ивабрадина и пропafenона.

Статистический анализ был проведен с помощью критерия Стьюдента для парных переменных. Значения были представлены как средние  $\pm$  ошибка среднего квадратичного отклонения.

**Результаты и их обсуждение.** Количество ЖЭ после приема f-ингибитора ивабрадина 7,5 мг снизилось с  $25,6 \pm 7,3$  до  $24,8 \pm 13,2$  в час ( $p=0,013$ ) (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2

Динамика показателей ТО, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приеме ивабрадина

Параметр	До приема ивабрадина	После приема ивабрадина	<i>p</i>
ТО, %	$-1,3 \pm 0,4$	$-2,8 \pm 0,8$	0,049
TS, мс/RR	$12,2 \pm 2,8$	$15,6 \pm 4,0$	0,45
ЖЭ, п/ч	$25,6 \pm 7,3$	$24,8 \pm 13,2$	0,13

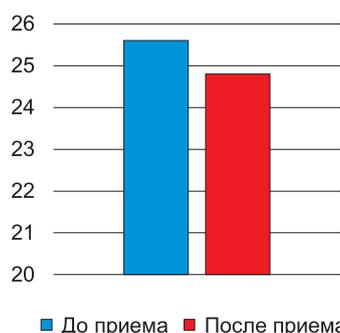


Рис. 3. Динамика количества ЖЭ в час после приема ивабрадина 7,5 мг в остром фармакологическом тесте

До приема ивабрадина 7,5 мг показатель ТО у пациентов составлял  $(-1,3 \pm 0,4)\%$ , после приема препарата он снизился до  $(-2,8 \pm 0,8)\%$ , следовательно, хотя значение показателя ТО изначально являлось нормальным, под действием препарата оно еще «улучшилось». До получения препарата патологическое ТО определялось у 6 (33,3%) пациентов, после — у 4 (22,2%), т.е. произошло снижение доли пациентов с патологическим ТО на 11,1% (рис. 4).

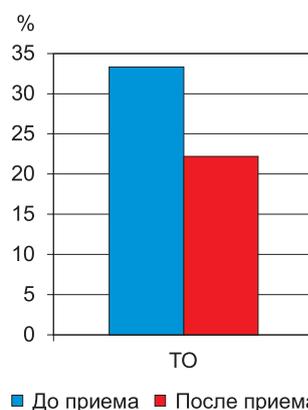


Рис. 4. Динамика доли пациентов с патологическим ТО до и после приема ивабрадина

Также было установлено, что средний показатель TS до приема препарата составил 12,21 мс/RR, под действием препарата он «повысился» в среднем до 15,64 мс/RR ( $p=0,45$ ). Следовательно, показатель TS в данной группе пациентов изначально не являлся патологическим, а после приема препарата определялся тренд к его изменению в «положительную» сторону на 27,9% (рис. 5).

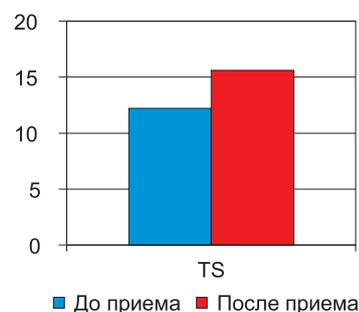


Рис. 5. Динамика показателя TS у пациентов до и после приема ивабрадина

Таким образом, ивабрадин 7,5 мг *per os* у больных ИБС не влиял на частоту желудочковой экстрасистолии. Ивабрадин улучшил показатели ТСР: уменьшилась доля пациентов с патологическим ТО на 11% ( $p=0,049$ ). Достоверного влияния ивабрадина на показатель TS не выявлено.

Возможно, положительное влияние ивабрадина на ТО объясняется тем, что многочисленные ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще полностью не восстановлены, приводя к укорочению потенциала действия [25]. Преждевременное

сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, вследствие чего снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка — Старлинга). Ивабрадин селективно ингибирует ионный ток в If-каналах синусового узла без влияния на инотропную функцию сердца и увеличивает диастолу [26], в период которой происходит снабжение миокарда кислородом. Получены данные об умеренном уменьшении частоты ЖЭ под действием ивабрадина [26], однако в нашем исследовании их частота достоверно не уменьшилась, что может быть связано с недостаточной выборкой пациентов. Также недавно в исследовании Ertugrul Kurtoglu et al. [27] были получены данные о положительном влиянии ивабрадина на вариабельность ритма сердца, в то же время, как известно, наличие частой ЖЭ является препятствием для оценки ВРС [28]. В связи с этим нами использована модель острого фармакологического теста для оценки влияния ивабрадина на параметры ТСР. Ивабрадин 7,5 мг *per os* показал тенденцию к улучшению TS и достоверно уменьшил показатель ТО после его приема. Вопрос, на сколько ивабрадин улучшает показатели ТСР при длительном приеме, остается открытым и требует соответствующих клинических исследований.

В ходе исследования выявлено, что средний показатель ТО у пациентов до приема пропafenона составил 2%, после приема препарата он увеличился до 0,375%. Следовательно, хотя значение показателя ТО в среднем изначально являлось нормальным, действие препарата его «ухудшил». До получения пропafenона патологическое ТО определялось у одного пациента, после стало патологическим у другого пациента. То есть доля пациентов с патологическим ТО не изменилась (табл. 3).

Таблица 3  
Динамика показателей ТО, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приеме пропafenона

Параметр	До приема пропafenона	После приема пропafenона
ТО, %	-2,0±4,05	0,375±14,12
TS, мс/RR	11,525±15,03	12,05±14,09
ЖЭ, п/ч	23,25±25,6	21,9±23,6

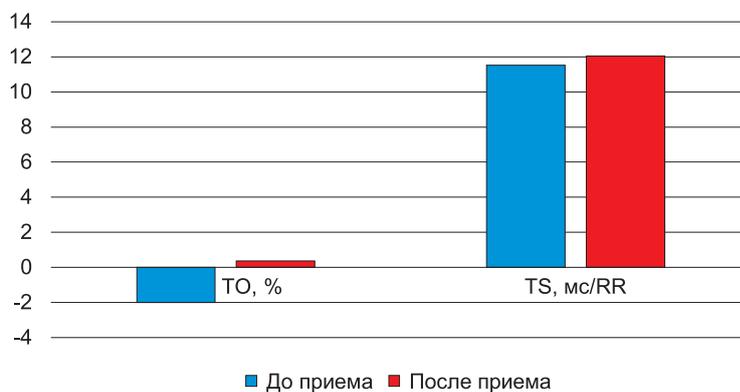


Рис. 6. Динамика показателей ТСР на фоне приема пропafenона

Также было выявлено, что средний показатель TS до приема препарата составил 11,525 мс/RR, под действием препарата он «улучшился» в среднем до 12,05 мс/RR (рис. 6). До приема препарата rTS наблюдался лишь у 1 пациента, после приема не отмечен. Таким образом, показатель TS в данной группе пациентов не являлся патологическим, однако наблюдался тренд к его изменению в «положительную» сторону в течение суток. Количество ЖЭ достоверно не изменилось, но имело тенденцию к снижению.

Из-за малой выборки пациентов в группе пропafenона провести статистический анализ изменения параметров не представлялось возможным.

**Выводы.** Таким образом, в остром фармакологическом тесте у больных ишемической болезнью сердца и желудочковой экстрасистолией ивабрадин в дозе 7,5 мг не изменил количество желудочковых экстрасистол, но улучшил показатели турбулентности ритма сердца, уменьшил долю пациентов с патологическим началом турбулентности (pTO) на 11% ( $p=0,049$ ). Достоверного влияния антиаритмического препарата пропafenона на параметры турбулентности ритма сердца не выявлено, но он показал тенденцию к уменьшению частоты желудочковой экстрасистолии, улучшению наклона турбулентности (TS) и ухудшению начала турбулентности (ТО).

**Прозрачность исследования.** Научное исследование было выполнено при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (15-36-01255) «Создание модели оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы», гранта Президента РФ для молодых докторов наук МД-7395.2016.7 (Загидуллин Н.Ш.) и гранта УМНИК-2013 Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Гареева Д.Ф.). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма. Метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С.72—78.
2. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — № 52. — P.1353—1365.
3. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel [et al.] // Lancet. — 1999. — № 353. — P.1390—1396.
4. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence / P. Barthel, R. Schneider, A. Bauer [et al.] // Circulation. — 2003. — № 108. — P.1221—1226.
5. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистой смерти / Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин, И.А. Нагаев [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — № 6. — С.39—43.
6. Reflexcardiac activity in ischemia and reperfusion. Heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / H. Bonnemeier, U.K.H. Wiegand, J. Friedlbinder [et al.] // Circulation. — 2003. — № 108. — P.958—964.
7. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters / I. Cygankiewicz, J.K. Wrancic, H. Bolinska [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2004. — № 94. — P.186—189.
8. *Cygankiewicz, I.* Heart rate turbulence / I. Cygankiewicz // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2013. — Vol. 56, № 2. — P.160—171.
9. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate / L.Y. Lin, J.J. Hwang, L.P. Lai [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2004. — № 15. — P.752—756.
10. Effect of atropine on heart rate turbulence / J.E. Marine, M.A. Watanabe, T.W. Smith [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2002. — № 89. — P.767—769.
11. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy / M. Ozdemir, U. Arslan, S. Türkoğlu [et al.] // J. Card. Fail. — 2007. — № 13. — P.812—817.
12. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence / B. Sredniawa, R. Lenarczyk, A. Musialik-Lydko [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2009. — № 32 (suppl. 1). — P.90—93.
13. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension / K. Wustmann, J.P. Kucera, I. Scheffers [et al.] // Hypertension. — 2009. — № 54. — P.530—536.
14. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy / J.H. Zhong, X.P. Chen, C.F. Zeng [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2007. — № 34. — P.612—616.
15. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival / S. Goldstein, M.M. Brooks, R. Ledingham [et al.] // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P.79—83.
16. Ослопова, Ю.В. Эффективность пропafenона в лечении экстрасистолии / Ю.В. Ослопова // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 91, № 2. — С.152—158.
17. Фомина, И.Г. Нарушения сердечного ритма / И.Г. Фомина. — М.: Русский врач, 2003. — 350 с.
18. Effects of Heart Rate Reduction with Ivabradine on Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Stunning / X. Monnet, B. Ghaleh, P. Colin [et al.] // J. Phar. Exper. Ther. — 2001. — № 299. — P.1133—1139.
19. Current-dependent Block of Sinoatrial Node If Channels by Ivabradine / A. Bucchi, M. Baruscotti, D. Di Francesco [et al.] // J. Gen. Physiol. — 2002. — № 120. — P.1—13.
20. Di Francesco, D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents / D. Di Francesco // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21. — P.1115—1122.
21. Загидуллин, Н.Ш. If-ингибиторы — новый класс лекарственных препаратов для лечения стабильной стенокардии / Н.Ш. Загидуллин // Consilium Medicum. — 2006. — № 9. — С.23—31.
22. Возможности применения If-ингибитора ивабрадина при синусовых тахикардиях / Н.Ш. Загидуллин, Е.О. Травникова, Р.Х. Зулкарнеев [и др.] // Врач. — 2011. — № 7. — С.40—43.
23. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 5 (103). — С.61—65.
24. Цветникова, А.А. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты / А.А. Цветникова. — СПб.: ИНКАРТ, 2008. — 32 с.
25. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin, B. Ghaleh, X. Monnet [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 284, № 2. — P.676—682.
26. Суровцева, М.В. Динамика variability сердечного ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином / М.В. Суровцева, Н.А. Козилова, А.И. Чернявина // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 6. — С.60—66.
27. Kurtoglu, E. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Kurtoglu, S. Balta, Y. Karakus // Arq. Bras. Cardiol. — 2014. — № 103 (4). — P.308—314.
28. Бабунц, И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. — Ставрополь: Принтмастер, 2002. — 112 с.

## REFERENCES

1. Chuhnin EV, Amirov N.B. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Metod i klinicheskoe primenenie. [Heart rate variability. Method and clinical application]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.
2. Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1353-1365.
3. Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999; 353: 1390-1396.
4. Barthel P, Schneider R, Bauer A et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. Circulation. 2003; 108: 1221-1226.
5. Gareeva DF, Zagidullin BI, Nagaev IA et al. Turbulentnost' serdechnogo ritma kak prediktor riska serdechno-sosudistoj smerti [Turbulence heart rate as a predictor of the risk of cardiovascular death]. Prakticheskaja medicina [Practical medicine]. 2012; 6: 39-43.
6. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Friedlbinder J et al. Reflexcardiac activity in ischemia and reperfusion; Heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Circulation. 2003; 108: 958-964.

7. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 186-189.
8. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 56 (2): 160-171.
9. Lin LY, Hwang JJ, Lai LP et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15: 752-756.
10. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW et al. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 767-769.
11. Ozdemir M, Arslan U, Türkoğlu S et al. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2007; 13: 812-817.
12. Sredniawa B, Lenarczyk R, Musialik-Lydko A et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32 (Suppl 1): 90-93.
13. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension.* 2009; 54: 530-536.
14. Zhong JH, Chen XP, Zeng CF et al. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 612-616.
15. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. *Circulation.* 1995; 91: 79-83.
16. Osloпова JuV. Jeффективност' propafenona v lechenii jekstrasistolii [Propafenone efficacy in treating arrhythmias]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal].* 2010; 91 (2): 152-158.
17. Fomina IG. Narusheniya serdechnogo ritma [Cardiac arrhythmias]. Moskva [Moscow]: Russkij vrach [Russian doctor]. 2003; 350 p.
18. Monnet X, Ghaleh B, Colen P et al. Effects of Heart Rate Reduction with Ivabradine on Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Stunning. *J Phar Exper Ther.* 2001; 299: 1133-1139.
19. Bucchi A, Baruscotti M, Di Francesco D et al. Current-dependent Block of Sinoatrial Node If Channels by Ivabradine. *J Gen Physiol.* 2002; 120: 1-13.
20. Di Francesco D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 1115-1122.
21. Zagidullin NSh. If-ingibitornyy novyy klass lekarstvennykh preparatov dlja lecheniya stabil'noj stenokardii [If-inhibitors is a new class of drugs for the treatment of stable angina]. *Consilium Medicum.* 2006; 9: 23-31.
22. Zagidullin NSh, Travnikova EO, Zulkarneev RH et al. Vozmozhnosti primeneniya IF-ingibitora ivabradina pri sinusovykh tahikardijah [Possibilities of application of IF-inhibitor ivabradine with sinus tachycardia]. *Vrach [Doctor].* 2011; 7: 40-43.
23. Zagidullin NSh, Gareeva DF, Zagidullin BI et al. Sovremennyye vozmozhnosti reguljatsii ritma serdca pri ishemicheskoj bolezni serdca [Modern possibilities of regulation of the heart rhythm in patients with coronary heart disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Cardiology Journal].* 2013; 5 (103): 61-65.
24. Cvetnikova AA. Turbulentnost' serdechnogo ritma: metodicheskie aspekty [Turbulence of cardiac rhythm: methodological aspects]. Sankt-Peterburg: INKART [St. Petersburg: INKART]. 2008; 32 p.
25. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284 (2): 676-682.
26. Surovceva MV, Koziolova NA, Chernjavina AI. Dinamika variabel'nosti serdechnogo ritma serdca i zheludochkovej jektopicheskoj aktivnosti u bol'nykh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju ishemicheskoj jetiologii na fone terapii ivabradinom [The dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in patients with chronic heart failure of ischemic etiology in the background of ivabradine therapy]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Cardiology Journal].* 2012; 6: 60-66.
27. Kurtoglu E, Balta S, Karakus Y. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 103 (4): 308-314.
28. Babunc IV, Miridzhanjan JeM, Mashaeh JuA. Azbuka analiza variabel'nosti serdechnogo ritma [The ABC analysis of heart rate variability]. Stavropol': Printmaster [Stavropol': Print Master]. 2002; 112 p.

© М.А. Кабалык, 2016

УДК 616.728.3-007.248-06-07:616.718.5-073.75

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).27-32

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ С КОМОРБИДНОСТЬЮ

**КАБАЛЫК МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2, e-mail: maxim\_maxim@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** — характеристика особенностей ремоделирования субхондральной кости у больных остеоартрозом с разными уровнями коморбидного статуса с помощью текстурных параметров. **Материал и методы.** В исследование включено 92 больных остеоартрозом коленных суставов I—IV рентгенологических стадий по Kellgren в возрасте (66,1±10,5) года. В группу сравнения были включены 24 добровольца в возрасте (29,6±5,96) года без клинических и рентгенологических признаков гонартроза. Больные остеоартрозом были разделены на группы с «низкой», «умеренной», «высокой» коморбидностью и «метаболическим фенотипом» остеоартроза. Текстурные характеристики оценивали по собственной методике. **Результаты и их обсуждение.** Наличие рентгенологических признаков остеоартроза прямо коррелировало с уровнем коморбидности. Наблюдалась статистически значимая корреляционная связь возраста пациентов со степенью коморбидной отягощенности и наличием сердечно-сосудистых событий в виде инфарктов и инсультов. У пациентов с остеоартрозом объем распределения пиксельных значений относительно среднего значения градации оттенков серого (SDG) был статистически значимо ниже. Число максимальных пиков (EM) было достоверно ниже у больных остео-