

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авторы номера

Барбараш О. Л.
Карпов Ю. А.
Недогода С. В.
Шмелёв Е. И.
Крюков А. И.
Сумин А. Н.
Артамонова Г. В.
Кашталап В. В.
Ледяева А. А.
Татарченко И. П.
Бархина Т. Г.
Бондарева Г. П.
Ефремов Е. Е.
Кратнов А. Е.
Кузубова Н. А.
Лопухова В. В.
Перлей В. Е.
Позднякова Н. В.
Чумачёк Е. В.
Александров А. Л.
Баев В. М.
Булкина О. С.
и другие

Сергей Анатольевич Бойцов

Интервью с членом-корреспондентом РАН,
директором ФГБУ «Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины»
читайте на с. 52–54

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 11 (128), 2016

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ



Карпов Юрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, вице-президент Российского кардиологического общества, вице-президент Российского медицинского общества артериальной гипертонии

Новости лечения артериальной гипертензии и атеросклероза

В центре внимания медицинской общественности по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания и их основные факторы риска — АГ и дислипидемия. Как показали эпидемиологические наблюдения, риск фатальных событий, связанных с коронарными и церебральными катастрофами, прогрессивно и линейно нарастает при уровнях АД от 115/75 мм рт. ст. Эти и другие данные учитываются при создании клинических рекомендаций, в которых указывается необходимость контроля АД и достижения его целевых значений.

Летом 2016 г. были представлены новые рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний десяти европейских обществ, включая Европейское общество кардиологов [2]. В этом важном документе имеется раздел, посвященный диагностике и лечению АГ. В нем нашли отражения те сведения, которые были получены в последнее время, включая результаты крупного клинического исследования SPRINT [3] и связанные с ними изменения в ведении пациентов с АГ. В *таблице* представлены основные положения по целевому уровню АД у таких больных.

У активных пациентов моложе 80 лет в качестве целевого может рассматриваться АД < 140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. В то же время у некоторых из этих больных допускается целевой показатель АД < 120 мм рт. ст. в тех случаях, когда имеется высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск и хорошо переносится многокомпонентная, снижающая АД терапия. Класс этой рекомендации — IIb, что означает возможность ее применения по усмотрению лечащего врача. Приведенные данные еще раз подтверждают необходимость более строгого контроля АД у пациентов с АГ.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по атеросклерозу 2016 г. по лечению дислипидемий, которые недавно были представлены на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов, содержится 10 ключевых позиций, определяющих стратегию ведения лиц с риском развития атеросклероза и его осложнений [1]. Среди этих позиций большинство относится к холестерину ЛПНП (ХсЛПНП) и снижению его содержания с помощью статинов. Указывается, что определение уровня ХсЛПНП следует использовать при скрининге и оценке риска; ХсЛПНП является первичной целью лечения, причем у пациентов с очень высоким риском (к ним относятся больные с диагнозом ИБС) необходимо снижать его до значений < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл).

Статины обычно применяют в качестве первой линии терапии для достижения целевого уровня ХсЛПНП, и их следует использовать в высшей рекомендованной дозе или максимально переносимой дозе для достижения цели; лечение статинами рекомендовано пожилым пациентам с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, а также больным молодого

Таблица

Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. Основные позиции по артериальной гипертензии — целевые показатели артериального давления (АД)

| Рекомендации | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| Систолическое АД < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД < 90 мм рт. ст. рекомендованы всем больным моложе 60 лет с артериальной гипертензией | I | B |
| У пациентов 60 лет и старше с АД > 160 мм рт. ст. рекомендовано поддерживать АД между 140 и 150 мм рт. ст. | I | B |
| У активных пациентов моложе 80 лет может рассматриваться целевое АД < 140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. У некоторых из этих больных может рассматриваться и АД < 120 мм рт. ст., если сердечно-сосудистый риск высокий или очень высокий и они хорошо переносят многокомпонентную, снижающую АД терапию | IIb | B |
| У лиц 80 лет и старше с исходным АД > 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать АД до показателей 140–150 мм рт. ст., поддерживая их хорошее физическое и умственное состояние | I | B |
| У ослабленных пожилых пациентов следует соблюдать осторожность в интенсивности лечения (количестве снижающих АД препаратов) и достижении целевого АД, тщательно мониторируя клинические эффекты терапии | IIa | B |

возраста. Высокие дозы статинов следует назначить сразу после поступления всем пациентам с ОКС без противопоказаний или без непереносимости в анамнезе, независимо от исходного уровня ХсЛПНП.

Согласно результатам исследования IMPROVE-IT, дальнейшее снижение содержания ХсЛПНП с помощью эзетимиба следует обсудить у больных с таковым ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) после перенесенного ОКС, несмотря на прием максимально переносимой дозы статина (класс рекомендаций IIa).

Ожидаемые в ближайшее время результаты исследований с применением моноклональных антител ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), которые включали пациентов после ОКС или с очень высоким сердечно-сосудистым риском, позволят более точно определить их место в лечении этой группы, так как метаанализы клинических исследований III фазы позволяют прогнозировать снижение степени риска.

В ранее проведенных работах показано, что можно дополнительно снизить уровень ХсЛПНП на 60% за счет применения ингибиторов PCSK9. Однако уже сейчас эти препараты вошли как дополнение к статинам и эзетимибу у пациентов с ОКС при недостижении целевого уровня ХсЛПНП $< 1,8$ ммоль/л в новые европейские рекомендации по дислипидемиям (класс IIb).

Следует отметить, что в ноябре 2016 г. на ежегодном конгрессе Американской ассоциации сердца были представлены результаты клинического исследования GLAGOV (968 пациентов ИБС, средний возраст — 60 лет, 28% женщин, средний уровень ХсЛПНП — 92,5 мг/дл, длительность исследования — 76 недель), согласно которым присоединение ингибитора PCSK9 эволокумаба (недавно зарегистрирован в Российской Федерации) к недостаточно эффективной терапии статинами у больных ИБС приводит не только к значительному снижению концентрации ХсЛПНП, но и к торможению прогрессирования и регрессу атером коронарных артерий по данным внутрисосудистого УЗИ коронарных артерий. Следует отметить, что в группе комбинированной терапии средний уровень ХсЛПНП был равен 36,6 мг/дл по сравнению с 93,0 мг/дл в контрольной группе, что еще раз доказывает необходимость более строгого контроля липидных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., Wiklund O. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2999–3058.
2. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. N 29. P. 2315–2381.
3. SPRINT Research Group; Right J. T. Jr., Williamson J. D., Whelton P. K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. N 22. P. 2103–2116. 



Библиографическая ссылка:

Карпов Ю. А. Новости лечения артериальной гипертензии и атеросклероза // *Доктор.Ру.* 2016. № 11 (128). С. 1–2.

ЧИТАЙТЕ
Доктор.Ру

Со статьями по артериальной гипертензии и атеросклерозу можно ознакомиться в номерах «Доктор.Ру»

- Подзолков В. И., Брагина А. Е. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин // *Доктор.Ру.* 2013. № 6 (84). С. 5–9.
- Брагина А. Е., Подзолков В. И., Мурашко Н. А. Влияние факторов риска на уровень оксида азота у больных эссенциальной артериальной гипертензией // *Доктор.Ру.* 2013. № 6 (84). С. 15–19.
- Стадник С. Н. Значение антигипертензивной терапии в коррекции когнитивных расстройств // *Доктор.Ру.* 2013. № 6 (84). С. 19–24.
- Карпов А. М., Рвачева А. В., Шогенова М. Х., Жетишева Р. А. и др. Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза // *Доктор.Ру.* 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 4–8.
- Бернс С. А., Шмидт Е. А., Чувичкина О. В., Хомякова Т. А. и др. Окислительный метаболизм липопротеинов у больных мультифокальным атеросклерозом // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 70–74.

www.rusmg.ru

РУСМЕДИКАЛ
группа

Реклама

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия
№ 11 (128), 2016 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук, на соискание ученой
степени доктора наук

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру»
Кардиология Терапия
КАРПОВ Ю. А.

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру»
Кардиология Терапия
АВДЕЕВ С. Н.
АКСЕНОВА В. А.
БОЕВА О. И.
БОКЕРИЯ О. Л.
ВАСИЛЬЕВА Е. Ю.
ВЁРТКИН А. Л.
ГЕНС Г. П.
ЗБОРОВСКИЙ А. Б.
ИВАНОВА Е. С.
ИЛЬКОВИЧ М. М.
КАЛИНКИН А. Л.
КАРПОВА Е. П.
МАЕВ И. В.
МАЗУРОВ В. И.
МАРТЫНОВ А. И.
МИСНИКОВА И. В.
СТЕПАНЯН И. Э.
ФИТЦЕ И.
ЧАЗОВА И. Е.
ЧЕРНЕХОВСКАЯ Н. Е.
ШКОЛЬНИКОВА М. А.
ШУЛЬЖЕНКО Л. В.
ЮЩУК Е. Н.

Научные редакторы

Аксенова В. А., д. м. н., доцент
Бадтиева В. А., д. м. н., профессор
Барбараш О. Л., д. м. н.,
профессор, член-корреспондент РАН
Богданов Р. Р., д. м. н., доцент
Корсакова Ю. Л., к. м. н.
Лякишев А. А., к. м. н.
Тузлукова Е. Б., к. м. н.

Директор журнала
Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Редакция
redaktor@rusmg.ru

Фото на первой обложке, с. 1, 52, 71, 72
из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,
на третьей обложке из архива ФГБНУ «ЦНИИТ»

Адрес редакции
107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы.

Учредитель Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.
За точность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 12 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

№ 11 (128), 2016 ГОД

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

- 1–2 **Новости лечения артериальной гипертензии и атеросклероза.**
Карпов Ю. А.

КАРДИОЛОГИЯ

- 5–9 **Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.**
Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачёв Е. В., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю.
- 10–16 **Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: эффекты апиксабана.**
Барбараш О. Л., Кашталап В. В.
- 17–22 **Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца.**
Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А.
- 23–27 **Диагностическое значение определения модифицированных иммуноглобулинов G у больных с коронарным атеросклерозом.**
Шогенова М. Х., Жетишева Р. А., Кабардиева М. Р., Карпов А. М., Ефремов Е. Е., Масенко В. П., Наумов В. Г.
- 28–32 **Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных артериальной гипертензией.**
Сумин А. Н., Щеглова А. В., Фёдорова Н. В., Артамонова Г. В.
- 33–35 **Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца.**
Лысенкова Н. О., Румянцев М. И., Кратнов А. Е.
- 36–41 **Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете.**
Денисова А. Г., Татарченко И. П., Позднякова Н. В.
- 42–48 **Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция и статином — первая политаблетка.**
Недогода С. В.
- 49–51 **Клинические особенности хронических заболеваний вен у женщин с артериальной гипотензией.**
Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю., Дусакова Р. Ш.

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 52–54 Профессор С. А. Бойцов: «...будем совершенствовать диспансеризацию: использовать более современные и надежные методы диагностики...»

ТЕРАПИЯ

- 55–58 **Функциональное состояние сердца у пациентов с заболеваниями легких в зависимости от выраженности легочной гипертензии.**
Титова О. Н., Кузубова Н. А., Александров А. Л., Перлей В. Е., Гичкин А. Ю.
- 59–61 **Трудный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких.**
Макарьянц Н. Н., Шмелёв Е. И., Лепёха Л. Н., Багиров М. А., Карпина Н. Л.
- 62–65 **Клиническая картина и особенности течения неаллергического ринита с эозинофильным синдромом.**
Бондарева Г. П., Крюков А. И., Бархина Т. Г., Данилова Л. М., Утешева В. А.
- 66–68 **Применение диклофенака в лечении болей после первичного эндопротезирования крупных суставов.**
Худошин А. Ю., Худошин Н. А., Якушев Д. С., Аладышев Н. А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

69–72 НОВОСТИ

EDITOR -IN-CHIEF'S MESSAGE

- 1–2 **News in Hypertension and Atherosclerosis Management.**
Yu. A. Karpov

CARDIOLOGY

- 5–9 **Preventing Early Vascular Aging in Obese Patients Who Are Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors.**
S. V. Nedogoda, R. V. Palashkin, A. A. Ledyeva, E. V. Chumachyok, V. O. Smirnova, V. Yu. Khripaeva
- 10–16 **Anticoagulation Therapy in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Effects of Apixaban.**
O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap
- 17–22 **Clinical Significance of Collateral Coronary Blood Flow in Patients with Ischemic Heart Disease.**
E. V. Kozlova, I. V. Starostin, O. S. Bulkina, V. V. Lopukhova, Yu. A. Karpov
- 23–27 **Diagnostic Value of Measuring Modified Immunoglobulins G in Patients with Coronary Artery Atherosclerosis.**
M. Kh. Shogenova, R. A. Zhetisheva, M. R. Kabardieva, A. M. Karpov, E. E. Efremov, V. P. Masenko, V. G. Naumov
- 28–32 **Cardio-Ankle Vascular Index in Patients with Hypertension.**
A. N. Sumin, A. V. Shcheglova, N. V. Fyodorova, G. V. Artamonova
- 33–35 **Role of Autonomic Nervous System in Development of Fatal Rhythm Disturbances in Patients with Ischemic Heart Disease.**
N. O. Lysenkova, M. I. Rumyantsev, A. E. Kratnov
- 36–41 **Using Structural and Geometric Parameters of Left Ventricle in Evaluation of Cardiac Electrical Remodeling in Patients with Diabetes Mellitus.**
A. G. Denisova, I. P. Tatarchenko, N. V. Pozdnyakova
- 42–48 **First Polytablet: Fixed-Dose Combination of Angiotensin-Converting Enzyme, Calcium Antagonist, and Statin.**
S. V. Nedogoda
- 49–51 **Specific Clinical Features of Chronic Venous Disease in Women with Hypotension.**
V. M. Baev, O. A. Samsonova, T. Yu. Agafonova, R. Sh. Dusakova

INTERVIEW

- 52–54 Prof. S. A. Boitsov: "...We'll be working on the improvement of the follow-up system through using more up-to-date and reliable diagnostic techniques..."

INTERNAL MEDICINE

- 55–58 **Correlation Between Cardiac Functional Status and Severity of Pulmonary Hypertension in Patients with Lung Diseases.**
O. N. Titova, N. A. Kuzubova, A. L. Alexandrov, V. E. Perley, A. Yu. Gichkin
- 59–61 **Disseminated Lung Tuberculosis: Difficult Case of Differential Diagnosis.**
N. N. Makariyants, E. I. Shmeliov, L. N. Lepyokha, M. A. Bagirov, N. L. Karpina
- 62–65 **Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia: Clinical Picture and Specific Features.**
G. P. Bondareva, A. I. Kryukov, T. G. Barkhina, L. M. Danilova, V. A. Utesheva
- 66–68 **Using Diclofenac as Pain Treatment After Primary Replacement of Large Joints.**
A. Yu. Khudoshin, N. A. Khudoshin, D. S. Yakushev, N. A. Aladyshev

69 LIST OF ABBREVIATIONS

69–72 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
No. 11 (128), 2016

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief,
Doctor.Ru, Cardiology Internal Medicine
Yu. A. KARPOV

Editorial Board
Doctor.Ru, Cardiology Internal Medicine

S. N. AVDEEV
V. A. AKSENOVA
O. I. BOEVA
O. L. BOKERIA
E. YU. VASTILIEVA
A. L. VERTKIN
G. P. GENS
A. B. ZBOROVSKY
E. S. IVANOVA
M. M. ILKOVICH
A. L. KALINKIN
E. P. KARPOVA
I. V. MAEV
V. I. MAZUROV
A. I. MARTYNOV
I. V. MISNIKOVA
I. E. STEPANYAN
I. FIETZE
I. E. CHAZOVA
N. E. TCHERNEKHOVSKAYA
M. A. SHKOLNIKOVA
L. V. SHULZHENKO
E. N. YUSHCHUK

Science Editors:

V. A. Aksenova
V. A. Badtieva
O. L. Barbarash
R. R. Bogdanov
Yu. L. Korsakova
A. A. Lyakishev
E. B. Tuzlukova

Journal Director

E. G. Antoniadi,
antoniadi@rusmg.ru

Editorial Board:

redaktor@rusmg.ru

Photos on front cover, pages 1, 52, 71, 72 come from the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP's archive
photos inside back cover come from Federal State Budget-Funded Institution Central Tuberculosis Research Institute's archive

Journal Central Office:

23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ — This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration
ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORÉ Agency
Frequency: 12 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

С. В. Недогода, Р. В. Палашкин, А. А. Ледяева, Е. В. Чумачёк, В. О. Смирнова, В. Ю. Хрипаева

Волгоградский государственный медицинский университет

Цель исследования: сравнить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприл и эналаприл для оценки их возможностей в предупреждении раннего сосудистого старения.

Дизайн: простое слепое рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В ходе 24-недельного исследования в двух параллельных группах у 60 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и избыточным весом в возрасте от 40 до 65 лет оценивали влияние периндоприла в дозе 10 мг/сутки (n = 30) и эналаприла в дозе 20 мг/сутки (n = 30) на показатели систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), биохимические показатели крови, антропометрические параметры, сосудистый возраст и эластичность артериальной стенки.

Результаты. Было выявлено, что периндоприл эффективнее снижал суточное, дневное и ночное САД и ДАД, а также частоту сердечных сокращений, чем эналаприл (для всех показателей $p < 0,05$). Периндоприл оказывал также статистически значимо более выраженное положительное влияние на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена, на антропометрические параметры, показатели сосудистой эластичности, уменьшал неинфекционное воспаление.

Сосудистый возраст при использовании периндоприла в течение 24 недель уменьшился больше, чем при приеме эналаприла: на 5 лет против 2,8 года.

Заключение. Периндоприл лучше подходит для предупреждения раннего сосудистого старения у пациентов с АГ и избыточной массой тела.

Ключевые слова: раннее сосудистое старение, сосудистая жесткость, артериальная гипертензия, периндоприл.

Preventing Early Vascular Aging in Obese Patients Who Are Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

S. V. Nedogoda, R. V. Palashkin, A. A. Ledyeva, E. V. Chumachyok, V. O. Smirnova, V. Yu. Khripaeva

Volgograd State Medical University

Study Objective: To compare two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, perindopril and enalapril, in order to assess their efficacy in preventing early vascular aging.

Study Design: This was a single-blind randomized comparative study.

Materials and Methods: This 24-week parallel-group study included 60 overweight patients with hypertension, aged 40 to 65. The study was designed to assess the effects of perindopril 10 mg/day and enalapril 20 mg/day on systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), blood-chemistry parameters, anthropometric measurements, vascular age, and arterial wall elasticity. Each study group consisted of 30 patients.

Study Results: The study showed that perindopril was more effective in reducing 24-hour, daytime, and nighttime SPB and DBP and heart rate (HR) than enalapril ($p < 0.05$ for all comparisons). Treatment with perindopril was associated with a significantly greater improvement in lipid, carbohydrate, and purine metabolism, anthropometric measurements, and vascular elasticity. In addition, perindopril reduced non-infectious inflammation.

Over a 24-week treatment period, perindopril caused a greater reduction in vascular age than enalapril: 5 vs. 2.8 years.

Conclusion: Perindopril is a better option to prevent early vascular aging in overweight patients with hypertension.

Keywords: early vascular aging, vascular stiffness, hypertension, perindopril.

Проблема раннего сосудистого старения рассматривается сегодня как ключевая в формировании неблагоприятного прогностического профиля у пациентов с метаболическим синдромом. Процесс старения сосудов является физиологическим, но при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, курения и др.) в стенке сосуда преждевременно развиваются структурные

и функциональные изменения, не характерные для биологического возраста.

В настоящее время сосудистое старение связывают прежде всего со снижением сосудистой эластичности [6, 9, 12, 13]. Накопленные за последние десятилетия данные показали, что сосудистая жесткость и повышение скорости распространения пульсовой волны имеют высокую прогностическую значимость в отношении риска развития сердечно-

Ледяева Алла Александровна — к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Недогода Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Палашкин Роман Витальевич — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Смирнова Виктория Олеговна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: Zasabird@inbox.ru

Хрипаева Виктория Юрьевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: vika.volgmed@mail.ru

Чумачёк Елена Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

сосудистых осложнений [12]. Сегодня связь сосудистой жесткости с АГ, а также с другими факторами риска, включая ожирение, считается доказанной [1, 4, 5, 7]. Вместе с тем получены данные о том, что зачастую снижение периферического АД не сопровождается улучшением эластичности крупных амортизирующих сосудов [2] и, более того, при одинаковом уровне АД лучшая выживаемость пациентов наблюдается только в случае восстановления сосудистой эластичности [14]. Этот факт объясняют сведения о том, что повышение центрального систолического АД (САД) эквивалентно увеличению возраста на 10 лет [9].

В связи с этим представляется актуальной проблема выбора оптимальной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и избыточной массой тела, способной предупредить раннее сосудистое старение и в максимальной степени улучшать сосудистую эластичность.

Препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы, являются терапией выбора у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [11], однако их ангиопротективная эффективность существенно различается даже внутри одной группы лекарственных средств [2, 15].

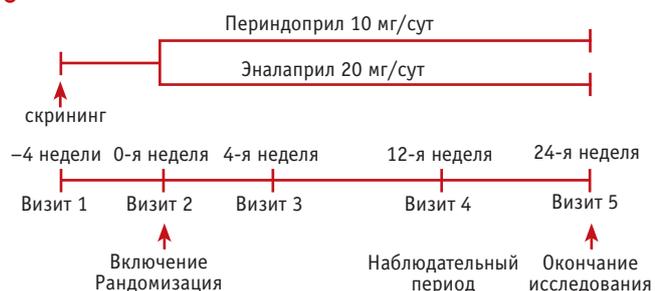
Цель исследования: сравнить ингибиторы АПФ (иАПФ) периндоприл и эналаприл для оценки их возможностей в предупреждении раннего сосудистого старения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета на базе ГКУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3» в период с января по июнь 2016 г. Дизайн простого слепого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах представлен на *рисунке*. В две параллельные группы были включены 60 пациентов (31 мужчина, 29 женщин) с АГ и избыточной массой тела или ожирением ($ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$) в возрасте от 37,7 до 56,1 года. Рандомизация на группы осуществлялась методом конвертов: на протяжении 24 недель пациенты 1-й группы ($n = 30$) принимали периндоприл (препарат Престариум А производства компании «Лаборатории Сервье», Франция) в суточной дозе 10 мг, больные 2-й группы ($n = 30$) — эналаприл (Ренитек, «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды) в суточной дозе 20 мг.

Согласно критериям включения, у участников должно было быть САД, определенное методом Короткова в положении пациента сидя, ≥ 140 мм рт. ст. и < 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. и < 100 мм рт. ст. Допускалось включение в исследование больных, не принимавших гипотензивные препараты в течение как минимум двух недель до визита скрининга. В каждой группе пациентам были

Рис. Дизайн исследования: сравнение эффективности периндоприла и эналаприла в предупреждении раннего сосудистого старения



рекомендованы изменение образа жизни и снижение массы тела (диета, повышение физической активности). Препараты для уменьшения веса ни в одной из групп не использовались. Все участники до включения в исследование подписывали информированное согласие, а сам протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводились суточное мониторирование АД (СМАД), исследование сосудистой эластичности, лабораторное обследование и расчет сосудистого возраста с помощью модифицированных шкал Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).

СМАД производили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (7:00–23:00) АД измеряли каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) — каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Скорость пульсовой волны (СПВ) определяли с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании Complior), которое автоматически рассчитывает СПВ. Индекс аугментации и центральное давление в аорте оценивали с помощью прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия).

Содержание высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) измеряли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высокочувствительный метод), уровень гомоцистеина в сыворотке — методом ИФА с использованием наборов «Гомоцистеин» фирмы Axis-Shield (Шотландия), адипоцитокринов в сыворотке — методом ИФА с применением стандартных наборов фирмы DSL (США) для лептина и BCM Diagnostics (США) для адипонектина.

Для определения количества жировых отложений использовался жиранализатор OMRON BF-306 (Япония).

Расчет сосудистого возраста осуществлялся с помощью модифицированных шкал SCORE для стран с высоким абсолютным риском сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Сосудистый возраст исходно и после 24-недельной терапии рассчитывался с учетом следующих параметров: возраст, пол, САД, уровень общего холестерина, статус курения. Сначала рассчитывался абсолютный сердечно-сосудистый риск в процентах для каждого пациента с использованием стандартных шкал SCORE, затем рассчитанный риск в процентах сопоставлялся с сосудистым возрастом из модифицированных шкал SCORE.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна — Уитни. Для качественных признаков применяли либо точный критерий Фишера, либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в *таблице 1*. Как видно из представленных данных, по основным пока-

зателям сравниваемые группы статистически значимо не различались.

В таблице 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД при различных вариантах лечения.

Оказалось, что периндоприл эффективнее снижал суточное, дневное и ночное САД и ДАД, чем эналаприл. Так, снижение суточного САД и ДАД на периндоприле составляло 15,2% и 18,0% против 7,3% и 12,6% на эналаприле, дневного — соответственно 18,0% и 15,3% против 10,4% и 5,2%, ночного — соответственно 6,9% и 6,3% против 4,9% и 2,4% (отличие от группы эналаприла во всех случаях статистически значимо, $p < 0,05$). По данным СМАД, на фоне терапии периндоприлом во все исследуемые промежутки времени отмечено статистически значимое

уменьшение ЧСС по сравнению с исходным значением, которое было более выражено, чем при терапии эналаприлом. Кроме этого, периндоприл статистически значимо сильнее уменьшал скорость утреннего подъема САД и ДАД по сравнению с эналаприлом.

В таблице 3 представлена динамика биохимических показателей у обследованных больных.

Существенные различия между препаратами были выявлены по влиянию на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. При терапии периндоприлом имело место значимо более выраженное снижение содержания общего холестерина — на 5,9% против 3,0% на эналаприле; ЛПНП — на 4,7% против 2,6%; триглицеридов — на 5,1% против 3,5% (отличие от группы эналаприла во всех случаях статистически значимо, $p < 0,05$) на фоне повышения концентрации ЛПВП на 2,5% (1,2% на эналаприле, $p < 0,05$). В группе периндоприла уровень мочевой кислоты уменьшился на 5,1% против 3,9% в группе эналаприла, а уровень креатинина — на 10,0% против 9,2% на эналаприле (для обоих показателей $p < 0,05$).

Проводимая терапия приводила к различному снижению содержания глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы — на 4,8% и 9,2% на периндоприле против 2,5% и 2,8% на эналаприле; гликированного гемоглобина — на 4,6% против 2,5%; С-пептида натощак и постпрандиального — соответственно на 8,2% и 9,4% против 2,1% и 4,3%; иммунореактивного инсулина — на 7,1% против 3,6% (отличие от группы эналаприла во всех случаях статистически значимо, $p < 0,05$). Принципиально важным для пациентов с АГ и ожирением является выявленное уменьшение уровня лептина крови на 3,1% (1,5% при применении эналаприла, $p < 0,05$) и повышение концентрации адипонектина на 6,7% (4,2% на эналаприле, $p < 0,05$).

В таблице 4 показаны изменения ИМТ, отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений при различных вариантах лечения.

При терапии периндоприлом ИМТ снизился на 6,4% против 2,6% в группе эналаприла, ОТ/ОБ — на 8,1% против

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

| Показатели | 1-я группа (n = 30) | 2-я группа (n = 30) |
|---|---------------------|---------------------|
| Паспортный возраст, годы | 46,9 ± 9,2 | 47,7 ± 8,2 |
| Длительность артериальной гипертензии, годы | 6,8 ± 3,2 | 6,6 ± 3,2 |
| Мужчины/женщины | 16/14 | 15/15 |
| Курят/не курят | 4/26 | 2/28 |
| Отягощенный семейный анамнез по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца | 18 | 19 |
| Гиперхолестеринемия | 26 | 23 |
| Микроальбуминурия | 18 | 16 |
| Гипертрофия миокарда левого желудочка | 29 | 28 |
| Сахарный диабет 2 типа | 9 | 11 |
| Нарушение толерантности к глюкозе/нарушенная гликемия натощак | 15 | 12 |

Таблица 2

Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления при терапии периндоприлом и эналаприлом, исходно/через 24 недели (мм рт. ст.)

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|
| САД _{сут} | 155,9 ± 11,6/132,2 ± 8,2*, ** | 153,1 ± 11,3/141,9 ± 8,4* |
| ДАД _{сут} | 98,9 ± 9,4/81,1 ± 6,3*, ** | 97,4 ± 7,7/85,1 ± 7,8* |
| ЧСС _{сут} | 76,1 ± 7,4/70,1 ± 7,2*, ** | 77,9 ± 6,4/76,8 ± 6,7* |
| САД _{дн.} | 164,8 ± 13,4/135,2 ± 11,3*, ** | 158,6 ± 12,1/142,1 ± 10,7* |
| ДАД _{дн.} | 100,7 ± 8,3/85,3 ± 8,2*, ** | 99,3 ± 9,2/94,1 ± 8,6* |
| ЧСС _{дн.} | 78,6 ± 6,4/71,5 ± 6,3*, ** | 78,3 ± 6,8/77,9 ± 6,4* |
| САД _{ночн.} | 143,4 ± 9,3/133,5 ± 9,4*, ** | 141,1 ± 10,1/134,2 ± 9,2* |
| ДАД _{ночн.} | 91,5 ± 6,5/85,7 ± 6,7*, ** | 90,6 ± 7,2/88,4 ± 6,7* |
| ЧСС _{ночн.} | 70,5 ± 6,4/66,1 ± 6,3*, ** | 69,1 ± 6,3/68,4 ± 6,1* |
| СУП САД, мм рт.ст./ч | 18,7 ± 2,7/14,7 ± 2,4*, ** | 17,3 ± 2,2/15,4 ± 2,2* |
| СУП ДАД, мм рт. ст./ч | 14,9 ± 2,5/12,1 ± 2,3*, ** | 13,2 ± 2,3/12,6 ± 2,1* |

Примечания.

1. ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СУП — скорость утреннего подъема.

2. Здесь и в таблицах далее знаком (*) отмечены статистически значимые отличия: (*) — от исходного показателя ($p < 0,05$); (**) — от 2-й группы ($p < 0,05$).

5,1%, а процент жировых отложений — на 7,8% против 3,2% (во всех случаях $p < 0,05$).

В таблице 5 представлена динамика сосудистого возраста, рассчитанного с помощью модифицированных шкал SCORE для стран с высоким абсолютным сердечно-сосудистым риском в начале исследования и через 24 недели после терапии иАПФ, а также изменения, характеризующие состояние сосудов эластичного, мышечного типа и амортизирующих сосудов.

Сосудистый возраст при использовании периндоприла в течение 24 недель уменьшился больше, чем при приеме эналаприла: на 5 лет против 2,8 года. Примечательно, что исходный сосудистый возраст был в среднем на 5,4 года больше паспортного в 1-й группе и на 5,0 лет больше во 2-й.

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии периндоприлом, который снижал СПВ на каротидно-фemorальном участке на 28,9% и на каротидно-радиальном на 25,8% против 3,3% и 7,1% при лечении эналаприлом (для обоих показателей $p < 0,05$). Еще более выраженные различия наблюдались по влиянию препаратов на индекс аугментации и центральное давление в аорте, которые уменьшились на фоне терапии периндоприлом соответственно на 14,7% и 7,5%, эналаприлом — на 9,2% и 3,7% (для обоих показателей $p < 0,05$). Периндоприл также оказывал более значительное положительное воздействие на комплекс толщины интима-медиа каротидных артерий по сравнению с эналаприлом.

Важно отметить, что лучшее воздействие периндоприла на сосудистую эластичность сочеталось с уменьшением уровня

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови при терапии периндоприлом и эналаприлом, исходно/через 24 недели

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа |
|---|------------------------------------|-------------------------------|
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,80 ± 2,10/6,40 ± 1,00*, ** | 6,70 ± 2,20/6,50 ± 2,00* |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л | 3,20 ± 1,40/3,05 ± 0,90*, ** | 3,10 ± 1,30/3,02 ± 0,80* |
| Триглицериды, ммоль/л | 3,30 ± 1,30/3,13 ± 0,80*, ** | 2,90 ± 1,30/2,80 ± 0,70* |
| Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л | 0,81 ± 0,22/0,83 ± 0,27*, ** | 0,84 ± 0,23/0,85 ± 0,24* |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 6,20 ± 1,40/5,90 ± 1,30*, ** | 6,10 ± 1,30/5,95 ± 1,20* |
| Глюкоза через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, ммоль/л | 8,70 ± 1,60/7,90 ± 1,60*, ** | 9,00 ± 1,50/8,75 ± 1,30* |
| Гликированный гемоглобин, % | 6,50 ± 0,40/6,20 ± 0,41*, ** | 6,40 ± 0,20/6,24 ± 0,20 |
| С-пептид натощак, нг/мл | 2,93 ± 0,63/2,69 ± 0,28*, ** | 2,88 ± 0,58/2,82 ± 0,56* |
| С-пептид постпрандиальный, нг/мл | 3,61 ± 0,77/3,27 ± 0,45*, ** | 3,52 ± 0,64/3,37 ± 0,52* |
| Лептин, нг/мл | 27,30 ± 4,20/26,45 ± 3,70*, ** | 27,10 ± 4,20/26,70 ± 3,60 |
| Адипонектин, мкг/мл | 8,10 ± 3,40/8,64 ± 3,80*, ** | 8,20 ± 3,30/8,54 ± 3,40 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 12,10 ± 3,20/10,90 ± 3,40** | 11,90 ± 3,10/11,10 ± 3,30 |
| Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л | 2,90 ± 1,20/2,36 ± 1,10*, ** | 2,60 ± 1,20/2,35 ± 1,20* |
| Иммунореактивный инсулин, мЕд/мл | 23,80 ± 3,20/22,10 ± 2,80*, ** | 23,90 ± 2,70/23,04 ± 2,90* |
| Мочевая кислота, ммоль/л | 442,00 ± 44,00/419,50 ± 36,00** | 431,00 ± 35,00/414,00 ± 31,00 |
| Креатинин, ммоль/л | 114,40 ± 27,30/103,00 ± 25,10*, ** | 112,10 ± 22,50/101,80 ± 8,40 |

Таблица 4

Динамика антропометрических показателей при терапии периндоприлом и эналаприлом, исходно/через 24 недели

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Индекс массы тела, кг/м ² | 31,10 ± 2,80/29,10 ± 2,60*, ** | 30,90 ± 2,30/30,10 ± 1,80* |
| Объем талии/объем бедер | 0,99 ± 0,08/0,91 ± 0,06*, ** | 0,98 ± 0,07/0,93 ± 0,08* |
| Процент жировых отложений | 53,90 ± 7,20/49,70 ± 6,50*, ** | 53,10 ± 7,20/51,40 ± 6,80* |

Таблица 5

Изменение сосудистого возраста, эластичности различных сосудов при терапии периндоприлом и эналаприлом, исходно/через 24 недели

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Сосудистый возраст, годы | 52,3 ± 14/47,3 ± 11,4*, ** | 52,7 ± 19,3/49,9 ± 16,1* |
| Скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, м/с | 12,8 ± 1,8/9,1 ± 1,5*, ** | 12,1 ± 1,4/11,7 ± 1,4 |
| Скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном участке, м/с | 12,4 ± 1,7/9,2 ± 1,6*, ** | 12,6 ± 1,6/11,7 ± 1,5* |
| Индекс аугментации, % | 44,1 ± 5,4/37,6 ± 5,2*, ** | 43,7 ± 5,1/39,7 ± 3,8* |
| Центральное давление в аорте, мм рт. ст. | 141,8 ± 5,6/131,1 ± 5,4*, ** | 140,8 ± 5,2/135,6 ± 7,9* |
| Толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий справа, мм | 1,03 ± 0,02/0,95 ± 0,03*, ** | 1,02 ± 0,03/1,02 ± 0,02 |
| Толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий слева, мм | 1,04 ± 0,02/0,97 ± 0,03*, ** | 1,03 ± 0,02/1,02 ± 0,01 |

гомоцистеина на 9,9% (6,7% при терапии эналаприлом, $p < 0,05$) и вЧСРБ на 18,6% (9,6% на эналаприле, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о большей эффективности периндоприла по сравнению с эналаприлом в предупреждении раннего сосудистого старения подтверждены более выраженным положительным его влиянием практически на все показатели эластичности амортизирующих и резистивных сосудов. Кроме этого, обращает на себя внимание более значительная положительная динамика уровней гомоцистеина и вЧСРБ в группе периндоприла, что свидетельствует об уменьшении неинфекционного воспаления.

По-видимому, благоприятное влияние периндоприла на сосудистый возраст, эластичность и воспаление обусловлено положительным действием препарата на показатели липидного обмена, инсулинорезистентность и лептинорезистентность. Отдельно следует обратить внимание на повышение уровня адипонектина при терапии периндоприлом, что важно с позиции улучшения жирового обмена и служит дополнительным фактором ангиопротекции [8].

Хотелось бы отметить, что сходные данные о различном влиянии периндоприла и эналаприла на указанные выше показатели были получены и другими авторами [10].

Очевидно, что именно дополнительные свойства периндоприла предопределяют его высокую эффективность в предупреждении раннего сосудистого старения.

Какова же причина выраженного внутриклассового различия между двумя иАПФ — периндоприлом и эналаприлом? На наш взгляд, это большая продолжительность антигипертензивного эффекта, лучшее влияние на вариабельность АД и максимальная среди всех иАПФ липофильность, которая обеспечивает в наибольшей степени подавление гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы, повышенной продукции проатерогенных адипокинов и воспаления, которые обусловлены избытком жировой ткани и гипертрофией адипоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает, что именно периндоприл лучше подходит для предупреждения раннего сосудистого старения у пациентов с АГ и избыточной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adel M., El Sheikh A., Sameer S., Haseeb W. et al. Arterial stiffness in metabolic syndrome // *J. Saudi Heart Assoc.* 2016. Vol. 28. N 4. P. 249–256.
2. Chen X., Huang B., Liu M., Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Thorac. Dis.* 2015. Vol. 7. N 12. P. 2339–2347.
3. Cuende J. I., Cuende N., Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. N 19. P. 2351–2358.
4. Gomez-Sanchez L., Garcia-Ortiz L., Patino-Alonso M. C., Recio-Rodriguez J. I. et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. N 1. P. 148.
5. Greve S. V., Blicher M. K., Kruger R., Sehested T. et al. Elevated estimated arterial age is associated with metabolic syndrome and low-grade inflammation // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34. N 12. P. 2410–2417.
6. Hafez A., Eber B., Weber T. Measurement of arterial aging in the population // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34. N 2. P. 82.
7. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M., Nilsson P. M. et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. N 6. P. 1047–1055.
8. Kawano J., Arora R. The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease // *J. Cardiometa. Syndr.* 2009. Vol. 4. N 1. P. 44–49.
9. Kotsis V., Stabouli S., Karafillis I., Nilsson P. M. Early vascular aging and the role of central blood pressure // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. N 10. P. 1847–1853.
10. Krysiak R., Sierant M., Marek B., Okopień B. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease // *Endokrynol. Pol.* 2010. Vol. 61. N 6. P. 683–690.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J. 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) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
12. Nemcsik J., Cseprekál O., Tislér A. Measurement of arterial stiffness: a novel tool of risk stratification in hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. DOI: 10.1007/5584_2016_78.
13. Peter M. N. Early vascular ageing — a concept in development // *Eur. Endocrinol.* 2015. Vol. 11. N 1. P. 26–31.
14. Shahin Y., Khan J. A., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 221. N 1. P. 18–33.
15. Taddei S. RAS inhibitors' dose-dependent efficacy: myth or reality? // *Curr. Med. Res. Opin.* 2015. Vol. 31. N 7. P. 1245–1256. ■

Библиографическая ссылка:

Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачёк Е. В. и др. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Доктор.Ру.* 2016. № 11 (128). С. 5–9.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: эффекты апиксабана

О. Л. Барбараш^{1, 2}, В. В. Кашталап^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

² Кемеровский государственный медицинский университет

Цель обзора: рассмотрение данных некоторых субанализов рандомизированного клинического исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) в отношении апиксабана, знание которых может быть полезным для практикующего врача при назначении препаратов из группы новых оральных антикоагулянтов с целью длительной профилактики ишемических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Основные положения. Представлен анализ преимуществ апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности у пациентов с неклапанной ФП и различными клиническими ситуациями (пожилой возраст, почечная дисфункция, сердечно-сосудистая коморбидность, сопутствующая терапия, высокий риск кровотечений), основанный на результатах субанализов клинического исследования ARISTOTLE.

Заключение. Результаты многочисленных субанализов международного рандомизированного исследования ARISTOTLE позволяют рекомендовать апиксабан (Эликвис) для длительной антикоагулянтной терапии у больных с ФП и широким спектром сопутствующих заболеваний и клинических состояний, повышающих риск тромботических событий и геморрагических осложнений, в силу уникального сочетания его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, апиксабан, коморбидность.

Anticoagulation Therapy in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Effects of Apixaban

O. L. Barbarash^{1, 2}, V. V. Kashtalap^{1, 2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University

Objective of the Review: To describe data about Apixaban obtained from some subanalyses performed in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) randomized clinical study, which can be useful for practitioners when choosing use new oral anticoagulants for long-term prevention of ischemic events in patients with atrial fibrillation (AF).

Key Points: This paper analyzes the advantages of Apixaban over warfarin in terms of efficacy and safety in patients with non-valvular AF in different clinical settings (advanced age, renal dysfunction, cardiovascular comorbidity, concomitant treatments, and high risk of hemorrhage). This analysis is based on the results of the subanalyses performed in the ARISTOTLE clinical study.

Conclusion: The results of numerous subanalyses performed in the ARISTOTLE international randomized study suggest that, due to a unique combination of its efficacy and safety, Apixaban (Eliquis) can be recommended for long-term anticoagulation therapy in patients with AF and a wide range of concomitant disorders and clinical conditions that increase the risk of thrombotic, ischemic, and hemorrhagic events.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation therapy, new oral anticoagulants, Apixaban, comorbidity.

В настоящее время нет сомнений в необходимости длительного использования не прямых антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Такая терапия применяется для профилактики тромбоэмболических осложнений после индивидуальной оценки риска их развития с помощью шкалы CHA₂DS₂VASc [19]. Назначение с этой целью новых оральных антикоагулянтов (НОАК) имеет ряд несомненных преимуществ по таким параметрам, как эффективность, безопасность, удобство применения, по сравнению с антагонистами витамина К (варфарином).

В клинической практике применяются две группы препаратов, относящихся к НОАК, — прямые ингибиторы Ха-фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат). Следует отметить, однако, что и другие препараты из группы НОАК показали

несомненные преимущества в использовании у пациентов с неклапанной ФП по сравнению с варфарином. Фактически у практикующего врача нет сомнений в том, что НОАК у больных с неклапанной ФП эффективнее, безопаснее и удобнее, чем уходящий в прошлое для таких больных варфарин. Речь идет, скорее, о выборе того или иного препарата внутри группы НОАК с учетом конкретной клинической ситуации.

Апиксабан — оральная прямая ингибитор Ха-фактора свертывания крови, характеризующийся быстрой абсорбцией из ЖКТ. Время его полувыведения — 12 часов, что требует приема фиксированной дозы (5 мг или 2,5 мг) дважды в день. Препарат на 25% элиминируется почками, поэтому необходима оценка почечной функции перед началом терапии. В отличие от варфарина при использовании препарата не нужен рутинный мониторинг параметров коагулограммы [25].

Барбараш Ольга Леонидовна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: olb61@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич — д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: v_kash@mail.ru

Основной доказательной базой применения апиксабана для долговременной профилактики эмболических событий у пациентов с неклапанной ФП являются результаты многоцентровых рандомизированных исследований Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients who have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment trial (AVERROES) и Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE), а также данные реальной клинической практики (регистры больных с ФП). В исследовании AVERROES применение апиксабана ассоциировалось со снижением риска инсульта и системных эмболий при ФП на 55% по сравнению с таковым при применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) без увеличения риска кровотечений [4].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ARISTOTLE продемонстрированы большие эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП [13]. ARISTOTLE — двойное слепое исследование, в котором участвовал 18 201 больной с неклапанной ФП из 1034 клинических центров разных стран мира, участники были разделены на две равные группы: первая — с приемом варфарина и оценкой МНО, вторая — с приемом апиксабана в дозе 5 мг дважды в день. Средний возраст пациентов составил около 70 лет, период наблюдения — более 30 месяцев для каждого участника.

Результаты исследования ARISTOTLE в течение 1,8 года убедительно показали, что у больных с неклапанной ФП, принимавших апиксабан, ишемический инсульт и системные эмболии развивались значимо реже (на 21%), смертельные исходы также наблюдались реже (на 11%), вероятность возникновения больших кровотечений была на 31% ниже по сравнению с таковыми у пациентов из группы варфарина. Эти данные позволяют рекомендовать апиксабан широкому кругу лиц с неклапанной ФП с показаниями для долговременной антикоагулянтной терапии.

Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований НОАК между собой большое значение придается субанализам уже проведенных РКИ, сопоставлявших препараты группы НОАК с варфарином. В связи с этим несомненный интерес представляет дополнительная оценка эффективности и безопасности апиксабана пациентов с неклапанной ФП и дополнительным коморбидным фоном. Сложность выбора оптимального антикоагулянтного препарата для каждого больного заключается в том, что факторы риска развития тромбоишемического события зачастую ассоциируются и с высоким риском геморрагических осложнений (пожилой возраст, почечная дисфункция, низкая масса тела, наличие в анамнезе ранее перенесенных ишемических инсультов). Поэтому для целого ряда клинических состояний важен подбор препарата, эффективного в профилактике ишемических событий без значимого повышения риска кровотечений.

Цель настоящей статьи — обзор данных некоторых субанализов РКИ ARISTOTLE в отношении апиксабана, знание которых может быть полезным для практикующего врача при назначении препаратов из группы НОАК с целью длительной профилактики ишемических событий у пациентов с ФП.

В нашей работе приведены данные нескольких субанализов РКИ ARISTOTLE. К концу 2016 г. таких субанализов с оценкой факторов влияния на эффективность апиксабана насчитывается более 30 (табл.).

Так, интересны результаты субанализа по сравнительной оценке эффективности и безопасности апиксабана

и варфарина у пациентов с неклапанной ФП, у которых в анамнезе имелись ишемические инсульты/транзиторные ишемические атаки (ТИА) — 3436 (18,9%) из всех участников исследования [6]. В этой группе достаточно тяжелых больных с высоким риском повторных ишемических событий выявлены преимущества апиксабана перед варфарином. В подгруппе пациентов с предшествующими ОНМК и ТИА частота повторных ОНМК и системных эмболий — 2,46 на 100 пациенто-лет последующего наблюдения у больных, принимавших апиксабан, и 3,24 на фоне приема варфарина (ОР = 0,76; 95%-ный ДИ: 0,56–1,03). В подгруппе пациентов с ФП без предшествующих ОНМК и ТИА частота инсультов и системных эмболий составила 1,01 на 100 пациенто-лет последующего наблюдения на фоне приема апиксабана и 1,23 на фоне приема варфарина (ОР = 0,82, 95%-ный ДИ: 0,65–1,03; $p = 0,71$). Абсолютное снижение риска инсульта и системных эмболий при приеме апиксабана по сравнению с варфарином — 0,77 на 100 пациенто-лет при последующем наблюдении (95%-ный ДИ: 0,08–1,63) у больных с ФП и предшествующими церебральными событиями и 0,22 (95%-ный ДИ: 0,03–0,47) у пациентов с ФП без церебральных событий в анамнезе.

Таким образом, у лиц с ФП и ранее перенесенными тромбоишемическими инсультами/ТИА преимущества апиксабана перед варфарином в профилактике ишемических событий были даже более выражены, чем во всей популяции. Результаты приведенного субанализа примечательны еще тем, что по данным регистровых исследований пациенты с ранее перенесенными ОНМК/ТИА встречаются достаточно часто (15–25%) [22]. Это требует от практикующего врача продуманного подхода к их ведению, поскольку у них высок риск развития кровотечений [11].

Еще один из субанализов исследования ARISTOTLE имел своей целью сравнение эффективности и безопасности использования апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и установленным диагнозом ИБС ($n = 6639$; 36,5%) [3]. Большинство этих больных — мужчины, у них в анамнезе чаще встречались АГ, ишемический инсульт, СД, они чаще принимали АСК до рандомизации в исследование. Тем не менее в данной тяжелой группе с высоким риском развития ишемических событий преимущества апиксабана над варфарином в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии/смерти от всех причин были столь же убедительными, как и в исследовании в целом. Так, в подгруппе больных с ФП и ИБС ОР инсульта/системной эмболии/смерти от всех причин составил 0,95 (95%-ный ДИ: 0,7–1,27), а у пациентов с ФП без ИБС — 0,96 (95%-ный ДИ 0,81–1,13; $p = 0,28$). Частота инфаркта миокарда у принимавших апиксабан была ниже, чем у больных на терапии варфарином, вне зависимости от наличия ИБС в анамнезе: у пациентов без ИБС ОР составил 0,76 (95%-ный ДИ: 0,47–1,2), при ИБС ОР был равен 0,95 (95%-ный ДИ: 0,66–1,35), $p = 0,45$. Эффективность апиксабана при ФП в уменьшении риска внутричерепных кровоизлияний была выше, чем таковая варфарина, независимо от наличия или отсутствия ИБС в анамнезе. Все вышеперечисленное может определить НОАК (апиксабан, в частности) как препараты выбора у пациентов с неклапанной ФП и ИБС.

Значимыми факторами, влияющими на риск развития ишемических событий и кровотечений у пациентов с ФП, являются сопутствующая терапия и возможный риск лекарственных взаимодействий. В субанализе РКИ ARISTOTLE J. N. Alexander и соавт. [2] сравнили эффективность

и безопасность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП, продолжавших принимать АСК в дозе менее 165 мг на первый визит (визит включения). По протоколу ARISTOTLE таких больных было 4434 (24,4%). Основными причинами назначения АСК стали сосудистые заболевания и перенесенные ранее острые коронарные катастрофы. Выявлено, что, независимо от приема АСК, применение апиксабана у пациентов с ФП сопровождается значимым снижением частоты инсультов и системных эмболий по сравнению

с варфарином: при приеме АСК и апиксабана — 1,12%, при приеме АСК и варфарина — 1,91% (ОР = 0,58; 95%-ный ДИ: 0,39–0,85); на фоне апиксабана без АСК — 1,11%, на фоне варфарина без АСК — 1,32% (ОР = 0,84; 95%-ный ДИ: 0,66–1,07); для обоих показателей $p = 0,1$. Уменьшение частоты больших кровотечений при использовании апиксабана также было более выраженным вне зависимости от приема АСК: на фоне апиксабана и АСК — 3,10%, варфарина и АСК — 3,92% (ОР = 0,77; 95%-ный ДИ: 0,6–0,99),

Таблица

**Перечень субанализов рандомизированного клинического исследования
Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation**

| Оцениваемый в ходе проведения субанализа фактор | Публикации |
|---|--|
| Вторичная профилактика | Easton J. D. et al. Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. N 6. P. 503–511 [6] |
| Сниженная функция почек | Hohnloser S. H. et al. Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. N 22. P. 2821–2830 [17] |
| Зависимость от риска инсульта/кровотечения по шкалам | Lopes R. D. et al. Lancet. 2012. Vol. 380. N 9855. P. 1749–1758 |
| Уровень натриуретического гормона В-типа (N-концевого пропептида) | Hijazi Z. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61. N 22. P. 2274–2284 |
| Тип и продолжительность фибрилляции предсердий | Al-Khatib S. M. et al. Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. N 31. P. 2464–2471 |
| Сердечная недостаточность и систолическая дисфункция левого желудочка | McMurray J. J. et al. Circ. Heart Fail. 2013. Vol. 6. N 3. P. 451–460 [24] |
| Уровень контроля международного нормализованного отношения | Wallentin L. et al. Circulation. 2013. Vol. 127. N 22. P. 2166–2176 |
| Предшествующий прием варфарина | Garcia D. A. et al. Am. Heart J. 2013. Vol. 166. N 3. P. 549–558 [9] |
| Уровень тропонина | Hijazi Z. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. N 1. P. 52–61 |
| Сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты | Alexander J. H. et al. Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. N 4. P. 224–232 [2] |
| Сопутствующая ишемическая болезнь сердца | Bahit M. C. et al. J. Cardiol. 2013. Vol. 170. N 2. P. 215–220 [3] |
| Кардиоверсия | Flaker G. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. N 11. P. 1082–1087 [8] |
| Возраст | Halvorsen S. et al. Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. N 28. P. 1864–1872 [14] |
| Большое кровотечение | Hylek E. M. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. N 20. P. 2141–2147 [18] |
| D-димер | Christersson C. et al. J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. N 9. P. 1401–1412 |
| Восточноазиатская популяция | Goto S. et al. Am. Heart J. 2014. Vol. 168. N 3. P. 303–309 [12] |
| Фактор роста дифференциации 15 | Wallentin L. et al. Circulation. 2014. Vol. 130. N 21. P. 1847–1858 |
| Совместный с амиодароном прием апиксабана | Flaker G. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. N 15. P. 1541–1550 |
| Перипроцедуральные перерывы приема антикоагулянтов | Garcia D. et al. Blood. 2014. Vol. 124. N 25. P. 3692–3698 |
| Переход на варфарин в конце исследования | Granger C. B. et al. Am. Heart J. 2015. Vol. 169. N 1. P. 25–30 |
| Исходы больших кровотечений | Held C. et al. Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. N 20. P. 1264–1272 [16] |
| Поражения клапанов | Avezum A. et al. Circulation. 2015. Vol. 132. N 8. P. 624–632 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | Durheim M. T. et al. Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 202. P. 589–594 [5] |
| Контроль артериального давления | Rao M. P. et al. J. Am. Heart Assoc. 2015. Vol. 4. N 12. PII: e002015 |
| Пол пациента | Vinereanu D. et al. Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. N 46. P. 3268–3275 |
| Наличие ожирения | Sandhu R. K. et al. Eur. Heart J. 2016. PII: ehw124 |
| Кровотечения в анамнезе | De Caterina R. et al. Am. Heart J. 2016. Vol. 175. P. 175–183 |
| 5 мг апиксабана при одном из трех факторов снижения дозы (вторичный анализ) | Alexander J. H. et al. JAMA Cardiol. 2016. Vol. 1. N 6. P. 673–681 [1] |
| Различная функция почек (вторичный анализ) | Hijazi Z. et al. JAMA Cardiol. 2016. Vol. 1. N 4. P. 451–460. |
| Политерапия (вторичный анализ) | Jaspers Focks J. et al. BMJ. 2016. Vol. 353: i2868 |
| Наличие активного онкологического процесса | Melloni C. et al. ESC 2016. Abstract 1353 |
| Падения в анамнезе | Rao P. et al. ESC 2016. Abstract 1352 |
| Прекращение приема антикоагулянта | Xavier D. et al. ESC 2016. Abstract P2586 |
| Сахарный диабет | Ezekowitz J. A. et al. Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2015. Vol. 1. N 2. P. 86–94 [7] |
| Совместный с дигоксином прием апиксабана | Rordorf R. et al. ESC 2015. Abstract P6155 |

при приеме апиксабана без АСК — 1,82%, варфарина без АСК — 2,78% (OR = 0,65; 95%-ный ДИ: 0,55–0,78); для обоих показателей $p = 0,29$.

Таким образом, апиксабан характеризуется лучшими по сравнению с варфарином эффектами при профилактике тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений у пациентов с неклапанной ФП, независимо от сопутствующего приема АСК, что может быть особенно актуально для больных, перенесших ОКС или эндоваскулярные вмешательства.

В субанализе исследования ARISTOTLE, выполненном D. A. Garcia и соавт. [9], сравнивались эффективность и безопасность апиксабана и варфарина, а также частота отмены двух препаратов за все время терапии в группах пациентов, ранее принимавших (57,1%) и не принимавших (42,9%) антикоагулянты. По данным этого субанализа, преимущества апиксабана перед варфарином в профилактике тромбоэмболического инсульта/системной эмболии были выявлены как в группе пациентов, не получавших ранее антикоагулянты (OR = 0,86; 95%-ный ДИ: 0,67–1,11), так и у больных, имевших в анамнезе прием антагонистов витамина К (OR = 0,73; 95%-ный ДИ: 0,57–0,95).

Не зависел от приема антикоагулянтов в анамнезе и протективный эффект апиксабана в отношении снижения частоты больших кровотечений и уровня общей смертности. В группе принимавших апиксабан и антикоагулянты до рандомизации внутричерепные кровотечения встречались реже всего (OR = 0,28; 95%-ный ДИ: 0,17–0,46). У пациентов с ФП, находившихся на терапии апиксабаном и ранее не получавших антикоагулянты, частота внутричерепных кровотечений оказалась выше (OR = 0,60; 95%-ный ДИ: 0,38–0,93). Интересно, что в группе больных с антикоагулянтным лечением в анамнезе протективный эффект апиксабана был более выражен, что может говорить в пользу смены терапии варфарином на НОАК (в частности, на апиксабан). Максимальной же частота внутричерепных кровотечений была у принимавших варфарин, независимо от применения антикоагулянтов до рандомизации.

В рамках клинического исследования реже всего отменяли препараты для антикоагулянтной терапии в группе апиксабана у участников, ранее принимавших антикоагулянты, наиболее часто — в группе варфарина у больных, не принимавших антикоагулянты до рандомизации. Таким образом, предшествующее использование антикоагулянтов не влияет на превосходство апиксабана над варфарином у пациентов с неклапанной ФП.

Известно, что почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 80 мл/мин) ассоциируется у лиц с ФП с высоким риском как ишемических событий, так и кровотечений [10], поэтому практический врач должен корректно оценивать риск неблагоприятных исходов у этой категории пациентов, а также выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянтный препарат. Отдельный субанализ исследования ARISTOTLE S. H. Hohnloser и соавт. [17] посвящен сравнению эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. В РКИ ARISTOTLE у 42% рандомизированных пациентов определялась СКФ 51–80 мл/мин, еще 15% имели СКФ 50 мл/мин и менее, то есть популяция с нарушенной функцией почек соответствовала таковой среди больных с ФП в реальной клинической практике [27].

Результаты субанализа показали, что апиксабан был более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо

от наличия почечной дисфункции. Применение аписабана также ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов как с нормальной СКФ, так и со сниженной. При этом максимальное уменьшение риска больших кровотечений у пациентов с ФП было зарегистрировано в группе больных с СКФ менее 50 мл/мин, принимающих аписабан ($OR = 0,50$; 95%-ный ДИ: 0,38–0,66; $p = 0,005$ при сравнении с варфарином), что позволяет врачу с уверенностью использовать аписабан для долговременной профилактики неблагоприятных событий у пациентов с ФП и почечной дисфункцией без значимого увеличения риска больших кровотечений.

Актуальными для практикующих врачей являются результаты субанализа исследования ARISTOTLE, посвященного оценке эффективности и безопасности аписабана в зависимости от возраста пациентов с неклапанной ФП [14]. Частота ФП повышается с увеличением возраста: с 0,5% в возрастной группе 40–50 лет до 10% у лиц старше 80 лет [15]. Известно также, что с возрастом увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений [21]. В исследовании ARISTOTLE возраст больных был следующим: 30% — до 65 лет, 39% — от 65 до 74 лет включительно и 31% — 75 лет и старше. В течение 1,8 года наблюдения согласно протоколу частота развития ишемического инсульта/ТИА закономерно повышалась с увеличением возраста пациентов. По результатам проведенного субанализа показано, что аписабан в дозировке 5 мг два раза в день был более эффективен в профилактике ишемических событий в возрастной группе старше 75 лет. При этом риск развития больших кровотечений значимо не повышался в случае отсутствия у пожилых пациентов других дополнительных факторов, ассоциированных с геморрагическими осложнениями: низкой массы тела, известной почечной дисфункции.

Кроме того, аписабан в полной дозе 5 мг два раза в день показал убедительный эффект и в снижении числа больших и жизнеугрожающих кровотечений у больных с высоким риском их развития, имевших один из нескольких известных факторов высокого риска геморрагических осложнений, — пожилого и старческого возраста, с пониженной массой тела (60 кг и менее), с высоким уровнем креатинина (более 133 мкмоль/л) [1].

Поскольку ранее предполагалось, исходя из исследований фармакокинетики у различных клинических групп, что при сочетании нескольких из вышеперечисленных факторов аписабан в стандартной дозировке 5 мг два раза в день может провоцировать развитие больших кровотечений, то для практического применения аписабана его уменьшенная дозировка (2,5 мг два раза в день) рекомендуется при наличии двух и более клинико-anamnestических признаков: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в плазме 133 мкмоль/л и более — для профилактики геморрагических осложнений.

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста при выборе НОАК по профилю эффективности/безопасности несомненные преимущества в сравнении с варфарином имеет аписабан в дозировке 5 мг два раза в день (при отсутствии других факторов риска, ассоциированных с развитием кровотечений), который, наряду со снижением риска инсульта и системных тромбоэмболий, имеет доказанно меньший риск больших кровотечений [18].

Известно, что при использовании антикоагулянтов существуют расовые различия в риске кровотечений. Так, для пациентов монголоидной расы из-за специфического

для них высокого риска развития внутричерепных кровотечений требуется изменение дозировки антитромботических препаратов [26]. При этом варфарин у больных с ФП в этом регионе используется значимо реже, чем на других территориях [20]. Поскольку исследование ARISTOTLE было многоцентровым, пациенты из Восточной Азии (Китай, Японии, Тайваня, Южной Кореи, Малайзии, Гонконга, Сингапура, Филиппин) также принимали в нем участие.

В субанализе ARISTOTLE S. Goto и соавт. оценивалась эффективность и безопасность приема аписабана в зависимости от расы [12]. У пациентов из Восточной Азии был выявлен ряд особенностей, которые частично объясняют их большую склонность к развитию жизнеугрожающих кровотечений, чем у лиц из других регионов: значимо меньшая масса тела и несколько большая частота эмболических событий в анамнезе. При этом только у 25,4% пациентов из Восточной Азии была нормальная функция почек (СКФ > 80 мл/мин). Однако даже у этой группы аписабан превосходил варфарин. Так, уменьшение частоты инсультов и системных эмболий в исследовании ARISTOTLE на фоне приема аписабана по сравнению с варфарином у пациентов из стран Восточной Азии было более выраженным, как и у пациентов на других территориях: $OR = 0,74$ (95%-ный ДИ: 0,5–1,1) у участников из Восточной Азии и $OR = 0,81$ (95%-ный ДИ: 0,66–0,99) у пациентов из других регионов ($p = 0,7$).

По частоте развития больших кровотечений использование аписабана также имело значимые преимущества перед таковым варфарина независимо от расы пациентов: $OR = 0,53$ (95%-ный ДИ: 0,35–0,80) у больных из Восточной Азии и $OR = 0,72$ (95%-ный ДИ: 0,62–0,83) у лиц из других регионов ($p = 0,17$). При этом снижение общего числа кровотечений на фоне аписабана по сравнению с варфарином значимо более выражено у участников из Восточной Азии ($p = 0,03$).

Для практического врача результаты данного субанализа интересны в плане экстраполяции успешного опыта использования аписабана у пациентов с неклапанной ФП и высоким риском развития кровотечений (недостаточная масса тела, почечная дисфункция, ранее перенесенные ОНМК). У таких больных аписабан убедительно показал превосходство над варфарином. Следует отметить, что развитие больших кровотечений, включая внутричерепные гематомы, крайне негативно влияет на прогноз пациентов с ФП. Как показали результаты дополнительного анализа исследования ARISTOTLE, выполненного С. Held и соавт. [16], гораздо эффективнее профилировать развитие кровотечений путем подбора оптимального препарата для длительной антикоагулянтной терапии, чем проводить экстренную гемостатическую терапию.

Следует отметить, что тонкие механизмы снижения риска больших кровотечений на фоне терапии НОАК и аписабана в частности детально не изучены. Имеется предположение, что оно связано с большей, чем на фоне терапии варфарином, стабильностью гипокоагуляционного эффекта [23].

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE оценивал эффективность и безопасность применения аписабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП в зависимости от наличия клинических состояний, повышающих риск развития неблагоприятных ишемических событий: ХСН и/или систолической дисфункции миокарда ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 40%). Оказалось, что максимальный риск ишемического инсульта/ТИА был в группе больных с систолической дисфункцией (19% участников

исследования ARISOTLE). При этом апиксабан был одинаково эффективнее и безопаснее варфарина у всех пациентов с ФП независимо от наличия сердечной недостаточности и/или дисфункции ЛЖ [24].

Хотелось бы представить и еще несколько субанализов исследования ARISTOTLE. Первый касается эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ФП и ХОБЛ [5]. Результаты его показывают, что наличие ХОБЛ никак не влияет на большую, чем у варфарина, эффективность и безопасность апиксабана при ФП (ОР = 0,92; 95%-ный ДИ: 0,52–1,63) и при сочетании ФП и ХОБЛ (ОР = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,65–0,95), для обоих показателей $p = 0,617$. При этом наличие ХОБЛ (10,8% пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE) никак не влияло на риск развития инсульта или системной эмболии (ОР = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,6–1,21), для обоих показателей $p = 0,356$. Однако наличие ХОБЛ у пациентов с ФП ассоциировалось с повышением частоты общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами без нее (ОР = 1,6; 95%-ный ДИ: 1,36–1,88; $p = 0,001$), что необходимо учитывать практикующему врачу при ведении таких пациентов.

В субанализе J. A. Ezekowitz и соавт. [7] оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и наличием/отсутствием СД 2 типа. Из 18 201 пациента-участника исследования ARISTOTLE у 4547 (25%) стоял диагноз СД 2 типа. Эти пациенты были моложе (средний возраст — 69 vs 70 лет), характеризовались более частым наличием ИБС (39% vs 31%) и более высокими средними баллами по шкалам CHADS₂ (2,9 vs 1,9) и HAS-BLED (1,9 vs 1,7), чем у пациентов без СД 2 типа (для всех сравниваемых значений $p < 0,0001$). У больных с ФП и СД 2 типа, принимавших апиксабан, по сравнению с пациентами на варфарине в течение всего времени наблюдения были меньше частота системных эмболий (ОР = 0,75; 95%-ный ДИ: 0,53–1,05) и внутричерепных гематом (ОР = 0,49; 95%-ный ДИ: 0,25–0,95), общая смертность (ОР = 0,83; 95%-ный ДИ: 0,67–1,02), сердечно-сосудистая смертность (ОР = 0,89; 95%-ный ДИ: 0,66–1,2); для всех сравниваемых показателей $p < 0,05$. В то же время частота инфаркта миокарда не отличалась у больных с СД на фоне приема варфарина и апиксабана (ОР = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,62–1,67). Таким образом, при СД 2 типа апиксабан сохраняет свое преимущество перед варфарином по эффективности и безопасности.

И, наконец, субанализ исследования ARISTOTLE, выполненный G. Flaker и соавт., оценивал эффективность и безо-

пасность апиксабана в сравнении с варфарином с позиции возможного повышения частоты развития инсультов/системных эмболий у пациентов с ФП после выполнения кардиоверсии. Всего было выполнено 743 кардиоверсии у 540 больных в равном количестве в группах апиксабана и варфарина. При этом в течение 30 дней после кардиоверсии не было выявлено новых инсультов/системных эмболий в обеих группах. Другие серьезные нежелательные явления (инфаркт миокарда, большое кровотечение и смерть) наблюдались в равном количестве как в той, так и в другой группе (0,2–0,6%) [8]. Представленные данные позволяют позитивно оценивать перспективы применения апиксабана у пациентов с ФП, которые подвергаются кардиоверсии.

В заключение хотелось бы остановиться на нескольких субанализах, представленных на Европейском конгрессе кардиологов 2016 г. Большой интерес вызвали данные С. Melloni и соавт. по субанализу исследования ARISTOTLE у пациентов со злокачественными новообразованиями. Авторы заключают, что пациенты с ФП и активным раком имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином была сопоставимой у пациентов с активным раком и без него. В другом субанализе (D. Xavier и соавт.) было показано, что больные с ФП реже прекращали антикоагулянтную терапию апиксабаном по сравнению с таковой варфарином. Интересны также результаты субанализа исследования ARISTOTLE P. Rao и соавт. среди пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию и имевших в анамнезе падения. Такие больные имеют более высокий риск кровотечений и смерти по сравнению с остальными. Показана чистая клиническая выгода апиксабана у данных пациентов по сравнению с варфарином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты многочисленных субанализов международного рандомизированного исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation позволяют рекомендовать апиксабан (Эликвис) для длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и широким спектром сопутствующих заболеваний и клинических состояний, повышающих риск тромбоэмболических событий и геморагических осложнений в силу уникального сочетания его эффективности и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander J. H., Andersson U., Lopes R. D., Hijazi Z. et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. N 6. P. 673–681.
- Alexander J. H., Lopes R. D., Thomas L., Alings M. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 4. P. 224–232.
- Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M., Hohnloser S. H. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 170. N 2. P. 215–220.
- Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H. C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. N 9. P. 806–817.
- Durheim M. T., Cyr D. D., Lopes R. D., Thomas L. E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 202. P. 589–594.
- Easton J. D., Lopes R. D., Bahit M. C., Wojdyla D. M. et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. N 6. P. 503–511.
- Ezekowitz J. A., Lewis B. S., Lopes R. D., Wojdyla D. M. et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2015. Vol. 1. N 2. P. 86–94.
- Flaker G., Lopes R. D., Al-Khatib S. M., Hermosillo A. G. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. N 11. P. 1082–1087.
- Garcia D. A., Wallentin L., Lopes R. D., Thomas L. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial // *Am. Heart J.* 2013. Vol. 166. N 3. P. 549–558.
- Go A. S., Fang M. C., Udaltsova N., Chang Y. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in

- atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. 2009. Vol. 119. N 10. P. 1363–1369.
11. Go A. S., Hylek E. M., Borowsky L. H., Phillips K. A. et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. N 12. P. 927–934.
 12. Goto S., Zhu J., Liu L., Oh B.-H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168. N 3. P. 303–309.
 13. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 11. P. 981–992.
 14. Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. N 28. P. 1864–1872.
 15. Heeringa J., van der Kuip D. A., Hofman A., Kors J. A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. N 8. P. 949–953.
 16. Held C., Hylek E. M., Alexander J. H., Hanna M. et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. N 20. P. 1264–1272.
 17. Hohnloser S. H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J. H. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. N 22. P. 2821–2830.
 18. Hylek E. M., Held C., Alexander J. H., Lopes R. D. et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin The ARIS-TOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. N 20. P. 2141–2147.
 19. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. N 21. P. e1–e76.
 20. Kakkor A. K., Mueller I., Bassand J. P., Fitzmaurice D. A. et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 5: e63479.
 21. Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D. A. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Chest*. 2010. Vol. 137. N 2. P. 263–272.
 22. Lopes R. D., Shah B. R., Olson D. M., Zhao X. et al. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: results from the AVAIL Registry // *Stroke*. 2011. Vol. 42. N 12. P. 3477–3483.
 23. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis // *Anesth. Analg.* 2009. Vol. 108. N 5. P. 1447–1452.
 24. McMurray J. J. V., Ezekowitz J. A., Lewis B. S., Gersh B. J. et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation insights from the ARISTOTLE trial // *Circ. Heart Fail.* 2013. Vol. 6. N 3. P. 451–460.
 25. Raghavan N., Frost C. E., Yu Z., He K. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans // *Drug. Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. N 1. P. 74–81.
 26. Shen A. Y., Yao J. F., Brar S. S., Jorgensen M. B. et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. N 4. P. 309–315.
 27. Soliman E. Z., Prineas R. J., Go A. S., Xie D. et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) // *Am. Heart J.* 2010. Vol. 159. N 6. P. 1102–1107. ■

Библиографическая ссылка:

Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: эффекты аписабана // *Доктор.Ру*. 2016. № 11 (128). С. 10–16.

Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца

Е. В. Козлова, И. В. Старостин, О. С. Булкина, В. В. Лопухова, Ю. А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва

Цель обзора: обобщить данные опубликованных исследований, в которых изучалась роль коллатерального кровотока при ишемической болезни сердца (ИБС), а также ассоциированные с ним факторы и перспективы воздействия.

Основные положения. Коллатеральное кровообращение — естественный способ компенсации кровоснабжения миокарда при ИБС. Хорошее коллатеральное кровообращение ассоциировано с лучшим прогнозом у таких больных. Выявлено множество факторов, влияющих на развитие коллатералей, как модифицируемых, так и немодифицируемых. Проводится разработка методов воздействия на коллатеральный кровоток.

Заключение. Необходимо продолжить исследования по поиску безопасных и эффективных способов улучшения коллатерального кровотока при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коллатеральный кровоток, ангиогенез.

Clinical Significance of Collateral Coronary Blood Flow in Patients with Ischemic Heart Disease

E. V. Kozlova, I. V. Starostin, O. S. Bulkina, V. V. Lopukhova, Yu. A. Karpov

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Objective of the Review: To summarize the data of published studies that evaluated the role of collateral blood flow in ischemic heart disease (IHD), associated factors, and potential ways to change such blood flow.

Key Points: In patients with IHD, collateral blood flow is a natural way to compensate disturbed blood supply to ischemic myocardium. In these patients, good collateral blood flow is associated with a better prognosis. Many modifying and non-modifying factors that contribute to the development of collateral flow have been identified. Methods that would change collateral circulation are now being developed.

Conclusion: Studies aimed to find safe and effective ways to improve collateral blood flow in patients with IHD should be continued.

Keywords: ischemic heart disease, collateral blood flow, arteriogenesis.

Несмотря на прогресс в контроле факторов риска и лечении за последние 30 лет, ИБС и ее осложнения продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смерти во всем мире [1, 2]. В связи с этим разработка альтернативных методов улучшения кровоснабжения ишемизированных тканей остается актуальной [2, 17].

Коллатеральное кровообращение — естественный способ компенсации кровоснабжения ишемизированного миокарда [4].

У трети пациентов с ИБС коллатеральный коронарный кровоток (ККК) предотвращает ишемию миокарда при кратковременной окклюзии коронарных артерий [39]. ККК способен компенсировать кровоснабжение миокарда при стенозировании коронарной артерии на 75–80% [5, 40]. Хорошо развитый ККК у пациентов с ИБС обеспечивает уменьшение зоны инфаркта, а также увеличение выживаемости [2, 30, 40].

В последние 50 лет проведен целый ряд исследований, продемонстрировавших тесную связь состояния ККК с прогнозом у больных ИБС.

Результаты недавнего исследования Е. К. Kim и соавт. (2016) позволяют объяснить причину, по которой у больных

с инфарктом миокарда и хорошо развитым ККК ниже уровни смертности и заболеваемости [30]. В данном исследовании у 306 больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при коронарографии оценивали исходный коллатеральный кровоток, а в течение недели после реваскуляризации проводили МРТ сердца для измерения обширности зоны инфаркта. У пациентов с хорошим коллатеральным кровотоком зона инфаркта значительно меньше, чем у больных с плохим ($17,1 \pm 10,1\%$ против $21,8 \pm 10,5\%$; $p = 0,003$). Согласно результатам исследования, слабо развитая коллатеральная сеть — независимый предиктор большей зоны инфаркта (ОШ = 2,48; 95%-ный ДИ: 1,28–4,80; $p = 0,007$). Так, у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST наличие хорошо развитых коллатералей из инфаркт-несвязанной артерии независимо коррелирует с меньшей частотой осложнений и лучшим восстановлением функции миокарда [30].

В 2012 г. был опубликован метаанализ Р. Meier и соавт., включающий материалы исследований влияния ККК на смертность с 2001 по 2011 г. Всего были проанализированы 12 исследований, суммарно включавших 6529 человек. В группе пациентов с хорошо развитым ККК отмечалась

Булкина Ольга Самуиловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: olgabulkina@mail.ru

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: Yuri_Karpov@inbox.ru

Козлова Екатерина Владимировна — аспирант отдела ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ekaterinavkozlova@yandex.ru

Лопухова Вероника Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: trialvvl@mail.ru

Старостин Иван Васильевич — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории телемедицины отдела новых медицинских информационных технологий ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ivs_01@bk.ru

более низкая смертность по сравнению с больными с плохим ККК (OR = 0,64; 95%-ный ДИ: 0,45–0,91; p = 0,012) [34].

Таким образом, можно сделать вывод, что у больных с ИБС ККК выполняет протективную функцию. У пациентов с хорошо развитыми коллатеральными на 36% ниже риск смерти, чем при плохо развитых [34]. Оценка коллатерального кровообращения дает дополнительную информацию для определения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС, которым проводится коронарография.

В исследовании [37], включавшем 238 пациентов с острым инфарктом миокарда в результате окклюзии передней нисходящей артерии в проксимальном или среднем сегментах, N. Pérez-Castellano и соавт. выявили более высокий уровень госпитальной смертности среди больных с плохо развитой коллатеральной сетью по сравнению с пациентами с хорошим коллатеральным кровотоком — 23% (0 баллов по классификации Rentrop [38]) (табл.) против 15% (9% с 1 баллом по Rentrop и 6% с 2–3 баллами) [37]. Оценка ККК производилась по ангиограммам при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ).

В исследовании D. Antoniucci и соавт. принимало участие больше пациентов — 1164 с острым инфарктом миокарда различной локализации, наблюдение проводилось в течение 6 месяцев после исходной реваскуляризации [9]. Через 6 месяцев в группе с хорошо развитой коллатеральной сетью смертность составила 4% , а в группе с плохим ККК — 9% (p = 0,011).

Известно, что продолжительность комплекса QRS является прогностически значимым фактором при остром инфаркте миокарда. Z. Karahan с соавт. изучали взаимосвязь между продолжительностью QRS и состоянием ККК [29]. В исследовании были включены 109 пациентов с острым инфарктом миокарда вследствие окклюзии передней нисходящей артерии. Проводились измерение продолжительности QRS и оценка степени развития коллатералей по классификации Rentrop. Согласно полученным результатам, у пациентов с плохо развитой коллатеральной сетью продолжительность QRS была больше, чем в группе с хорошим ККК (85 ± 16 мс против 74 ± 23 мс, p < 0,001). Выявлена также обратная взаимосвязь между степенью развития коллатералей и уровнем лейкоцитов (r = -0,28; p < 0,005 и r = -0,35; p < 0,001) [29].

В 2007 г. были опубликованы результаты 10-летнего исследования P. Meier и соавт., которое включало 739 больных с хронической ИБС и разной степенью выраженности коллатерального кровотока [33]. Согласно результатам исследования, хорошее коллатеральное кровоснабжение сохраняет жизнь пациентам со стабильной ИБС. При наличии коллатералей, функционирующих при кратковременной окклюзии коронарной артерии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде

на 25% ниже по сравнению с пациентами без коллатералей (p = 0,019) [33].

По данным метаанализа S. Akin и соавт. (2013), в эру ЧКВ у пациентов с ИБС наличие коллатералей снижает смертность на 47% (p < 0,0001), а смертность и частоту повторных инфарктов — на 54% (p < 0,0001) [7].

В исследовании M. Billinger и соавт. вошли 403 пациента со стабильной стенокардией, которым проводились ЧКВ и количественная оценка коллатерального кровотока методом подсчета индекса коллатерального кровотока по внутрикоронарному давлению и по скорости кровотока [13]. В дальнейшем оценивалась частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (кардиальной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии), а также частота возобновления стабильной стенокардии. Средний период наблюдения составил 94 ± 56 недель.

В итоге различия в частоте ишемических событий и стабильной стенокардии в группах с хорошим и плохим коллатеральным кровотоком оказались статистически незначимыми, однако при хорошем коллатеральном кровотоке только у 2,2% больных развились неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения по сравнению с 9% при плохом (p = 0,01). В то же время стабильная стенокардия чаще встречалась у пациентов из первой группы — 21% при хороших коллатеральных против 12% при плохих (p = 0,01).

Таким образом, на достаточно большой популяции пациентов с хронической ИБС и ЧКВ в анамнезе продемонстрировано положительное влияние хорошего коллатерального кровообращения на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

Известно, что протективная функция коллатерального кровотока бывает недостаточной у многих пациентов с ИБС, ишемией головного мозга и нижних конечностей. По данным W. J. Stuijzfand и соавт., у значительного количества больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий (ХОКА) и сохранной функцией ЛЖ даже при наличии ангиографических признаков хорошо развитых коллатеральных артерий имеет место нарушение перфузии [42]. Результаты этого исследования позволяют предполагать, что вклад коллатерального кровотока недостаточно при повышении потребностей миокарда [42].

Есть данные и о повышенном риске рестеноза после ЧКВ у больных с хорошим ККК [35]. Согласно результатам метаанализа P. Meier, включающего 7 исследований и суммарно 1425 пациентов, хороший ККК может быть независимым предиктором рестеноза после ЧКВ (OR = 1,4; 95%-ный ДИ: 1,09–1,8; p = 0,009) [35]. Оценка состояния коллатерального кровообращения до ЧКВ может быть полезна для стратификации риска и выбора стента (с лекарственным покрытием вместо непокрытого стента) [35].

Таблица

Оценка степени развития коллатералей по классификации К. Р. Rentrop и соавт. [38]

| Баллы | Характеристики |
|-------|---|
| 0 | видимых коллатералей нет |
| 1 | коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви артерии, в которой раздувается баллон |
| 2 | коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее баллонной окклюзии |
| 3 | проходящий по коллатеральям контраст хорошо заполняет дистальный сегмент стенозированной артерии, а также ветви данной коронарной артерии |

Примечание: 0–1 балл — плохо развитые коллатерали, 2–3 балла — хорошо развитые коллатерали.

В связи с новыми возможностями молекулярной биологии и генетики, а также разочаровывающими результатами многих работ по терапевтическому ангиогенезу за последние 15 лет значительно увеличилось число исследований, нацеленных на изучение биологической основы коллатерального кровообращения, выявление механизмов, ограничивающих развитие коллатералей; на изобретение методов оценки состояния коллатерального кровотока, разработку терапевтических средств для улучшения состояния коллатеральной сети у больных с обструктивным поражением артерий [24].

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КОЛЛАТЕРАЛЬНЫМ КРОВОТОКОМ

Выявление потенциально модифицируемых факторов, ассоциированных с состоянием коллатерального кровотока, позволит найти подход к улучшению прогноза и качества жизни больных ИБС [4, 17]. В связи с этим проводится множество исследований, направленных на обнаружение данных факторов [3, 10, 11, 20, 25, 27, 36, 42, 43, 47].

N. W. van der Hoeven и соавт. изучили клинические параметры, ассоциированные с развитием коллатералей у больных с ХОКА [44]. В исследовании принимали участие 295 таких пациентов, которым проводилось измерение внутрикоронарного давления. Результаты показали, что высокий уровень лейкоцитов крови ассоциирован с плохим ККК (коэффициент корреляции $B = -0,01$; $SE = 0,005$; $p = 0,03$), в то время как применение β -блокаторов — с хорошим развитием коллатералей ($B = 0,07$; $SE = 0,03$; $p = 0,02$) [44].

В ряде более ранних исследований изучалось воздействие лекарственной терапии на состояние коллатерального кровообращения. T. Altin и соавт. оценивали влияние терапии ингибиторами АПФ на степень развития коллатералей у пациентов с ХОКА. Согласно полученным результатам, применение ингибиторов АПФ может быть ассоциировано с плохим развитием коллатералей [8]. Имеются также сведения о действии терапии статинами на состояние ККК. Так, в работе I. Dincer и соавт. доказано ее положительное влияние (в дозе, эквивалентной 10 мг аторвастатина) на ККК [19]. Этот факт подтверждается результатами исследования, включавшего пациентов с СД [20].

Данные исследования EXCITE продемонстрировали значительное улучшение ККК при выполнении средней и интенсивной физической нагрузки не менее 10 часов в неделю (коэффициент корреляции — $0,675$; $p < 0,001$) [36].

В работе M. Balli и соавт. выявлено, что, помимо традиционных факторов риска, с плохим развитием коллатералей у больных с ХОКА также ассоциированы субклинический гипотиреоз, повышенный уровень тиреотропного гормона и пониженное содержание свободного трийодтиронина [11].

Результаты ряда исследований показывают взаимосвязь уровня моноцитов с хорошим развитием коллатерального кровотока [3, 10, 43]. Впервые значимая взаимосвязь между повышенным уровнем циркулирующих CD14⁺ и CD16⁺ моноцитов и хорошим развитием ККК была продемонстрирована в 2012 г. в исследовании U. Arslan и соавт., включающем 105 человек (ОШ = $1,009$; ДИ: $1,005-1,014$; $p < 0,001$) [10].

Y. Fan и соавт. изучали эндотелин 1 (ЭТ-1) как потенциальный предиктор состояния ККК у пациентов с ангиографически подтвержденным субтотальным ($\geq 95\%$) стенозом коронарной артерии [25]. У 1038 больных оценивали степень развития ККК по методу Rentrop, а также уровень ЭТ-1 плазмы. Согласно результатам исследования, у пациентов с плохой коллатеральной сетью уровень ЭТ-1 был выше,

чем у участников с хорошим ККК ($0,59 \pm 0,48$ пмоль/л против $0,39 \pm 0,32$ пмоль/л; $p < 0,001$) [24]. Более того, при анализе выявлена независимая взаимосвязь между содержанием ЭТ-1 и степенью развития коллатеральной сети (ОШ для плохого развития ККК равно $2,27$; 95%-ный ДИ: $1,60-3,22$; $p < 0,001$) [25]. Таким образом, уровень ЭТ-1 плазмы может использоваться как доступный маркер прогнозирования степени развития ККК у пациентов со стенозами коронарных артерий $\geq 95\%$ [25].

Другим объектом исследований стали С-Х-С-мотивы хемоклиновых рецепторов 4 (CXCR4), стимуляция которых обычно способствует неоваскуляризации [47]. С. Yang и соавт. изучили взаимосвязь между уровнем CXCR4 клеток CD34⁺ в периферической крови и степенью развития ККК, а также факторы, влияющие на концентрацию CXCR4 у пациентов с ХОКА. Результаты этого исследования демонстрируют положительную корреляцию между уровнем CXCR4 и степенью развития коллатеральной сети при ХОКА [47].

N. Hakimzadeh и соавт. исследовали содержание микроРНК у больных с ХОКА [27]. Согласно полученным результатам, циркулирующие микроРНК (miR423-5p, miR10b, miR30d и miR126) ассоциированы с плохим ККК у таких пациентов ($p < 0,01$) [27].

Несмотря на то что известно множество факторов, влияющих на развитие коллатерального кровотока, роль генетических факторов практически не изучена. Сейчас все больше исследований направлено на поиск полиморфизмов, ассоциированных с развитием ККК [16, 21, 22, 28, 31, 39, 46, 48].

Урокиназный активатор плазминогена, который кодируется геном *PLAU*, играет важную роль в развитии коллатеральных артерий [2, 5]. В 2014 г. была опубликована работа J. Duran и соавт., в которой ученые изучали взаимосвязь полиморфизма *PLAUP141L (C>T)* с ККК в когорте из 676 больных ИБС. Авторы доказали наличие искомой взаимосвязи. Полученные данные указывают на то, что у пациентов с вариантом *141 L* более высокий риск развития плохого коллатерального кровотока [22].

В исследовании 2015 г. J. Duran и соавт. рассмотрели 22 однонуклеотидных полиморфизма и их влияние на развитие коллатерального кровотока [21]. Целью исследования являлось определение взаимосвязи функционального однонуклеотидного полиморфизма, участвующего в ангиогенезе, с ККК. В исследование включили 677 пациентов с ИБС, состояние коллатерального кровообращения которых оценивалось по методу Rentrop. Проводилось генотипирование 22 однонуклеотидных полиморфизмов, соответствующих 10 генам, вовлеченным в постишемическую неоваскуляризацию [21]. Для оценки ОШ с использованием клинически значимых показателей была создана многомерная логистическая регрессия, которая применялась для изучения взаимосвязи аллельных вариантов, генотипов и гаплотипов с ККК. Тем не менее в данной когорте не удалось подтвердить взаимосвязь OS3rs1799983, HIF1Ars11549465, VEGFArs2010963 и rs699947 и LGALS2rs7291467 с состоянием коллатеральной сети, о которой ранее заявляли другие авторы [21].

Несмотря на то что во многих исследованиях продемонстрирована корреляция между полиморфизмом АПФ (I/D) и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, взаимосвязь между полиморфизмом АПФ I/D и ККК не исследовалась до 2012 г., когда вышла работа K. Seuyhan и соавт. [16]. В исследование включали пациентов, у которых при коронарографии в период 2006–2009 гг. была выявлена окклюзия хотя бы одной крупной коронарной артерии.

Коллатеральный кровоток оценивался по методу Rentrop. Пациентов разделили на две группы: с плохим коллатеральным кровотоком (0–1 балл по Rentrop) и хорошим (2–3 балла по Rentrop). Результаты исследования продемонстрировали взаимосвязь полиморфизма DD АПФ с плохим ККК (95%-ный ДИ: 2,55–12,79; $p = 0,001$) [16]. Плохое развитие коллатеральной сети у пациентов с D-аллелью может быть ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, а также повышенным уровнем АПФ в крови [16].

Появляется все больше сведений о положительных эффектах фактора роста гепатоцитов при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и окклюзирующем поражении периферических артерий [32, 48]. Фактор роста гепатоцитов может способствовать увеличению числа функционирующих артериол и стимулировать развитие коллатеральных артерий [43, 46]. D. Lenihan и соавт. в своем исследовании выявили, что у пациентов с развитыми коллатеральными артериями уровень фактора роста гепатоцитов выше обычных значений ($1,746 \pm 1,321$ пг/мл против $1,232 \pm 533$ пг/мл; $p < 0,05$). По результатам этой работы можно предположить, что ишемия провоцирует выработку эндогенных факторов роста для стимуляции развития коллатералей [31].

Данные некоторых исследований также указывают на важную роль фактора роста фибробластов в развитии коллатералей [28, 39].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КОЛЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК

В работах по поиску метода стимуляции роста артерий перешли от экспериментов на животных к клиническим исследованиям. Так как ангиогенез имеет черты воспалительного процесса [15], кажется разумным стимулировать воспаление путем системного введения провоспалительных цитокинов [18]. Сначала результаты небольших экспериментальных работ были весьма многообещающими. Однако в рандомизированных исследованиях положительный эффект предполагаемого проангиогенного вещества при сравнении с плацебо выявлен не был или обнаруживались серьезные побочные эффекты, такие как прогрессирование атеросклероза, развитие ОКС [18].

В клинических условиях продемонстрировано положительное влияние физической нагрузки на развитие коллатеральных артерий [36]. Однако для пациентов с тяжелой стенокардией и сердечной недостаточностью выполнение физической нагрузки, достаточной для развития коллатералей, невозможно [36]. В связи с этим был разработан метод пассивного увеличения кровотока — экстракорпоральная контрпульсация.

В нерандомизированном исследовании Art.Net.-2 Trial пациентам со стабильной стенокардией в течение 7 недель провели 35 60-минутных сеансов экстракорпоральной контрпульсации [14]. В результате у больных увеличился индекс ККК (с $0,08 \pm 0,01$ до $0,15 \pm 0,02$; $p < 0,001$) и фрак-

ционный резерв кровотока (с $0,68 \pm 0,03$ до $0,79 \pm 0,03$; $p = 0,001$), а также уменьшилось число приступов стенокардии и одышки. Эти результаты подтвердились в более поздних работах [26, 41].

В исследовании S. Vanaï и соавт. (2007) с целью уменьшения выраженности симптомов у 15 больных с ИБС, которым невозможно провести реваскуляризацию, имплантировали редуктор коронарного синуса [12]. Редуктор коронарного синуса — раскрывающийся стент из нержавеющей стали, который чрескожно имплантируется через внутреннюю яремную вену в коронарный синус, сужая его и тем самым повышая коронарное венозное давление. Через 6 месяцев у больных уменьшилась выраженность стенокардии, а также ишемии миокарда, которая оценивалась при помощи стресс-ЭхоКГ с добутамином ($n = 13$; $p = 0,004$) и однофотонной позитронно-эмиссионной томографии с таллием ($n = 10$; $p = 0,042$) [12]. Результаты исследований S. Verheye (2015) и M. Abawi (2016) подтверждают тот факт, что применение редуктора коронарного синуса у больных со стенокардией, которым невозможно провести реваскуляризацию, эффективно и безопасно [6, 45].

В последние годы возрос интерес к регенеративной медицине. Проводятся исследования клеточной терапии для стимуляции развития коллатералей [23, 49]. Одним из многообещающих методов является введение прогениторных клеток. Тем не менее множественные эффекты стволовых клеток и возможности их применения все еще недостаточно изучены [18, 23].

В настоящее время наблюдается переход от поиска цитокиновой терапии к механическим способам воздействия, так как физические упражнения и экстракорпоральная контрпульсация кажутся наиболее многообещающими методами стимуляции развития коллатерального кровотока [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что все вышеописанные исследования — наблюдательные. Причинно-следственная связь между хорошим коронарным коллатеральным кровотоком (ККК) и благоприятным прогнозом гипотетическая, и ее доказательство невозможно без проведения интервенционных исследований ККК в динамике [34]. Применение классификации «плохие/хорошие» коллатерали может привести к систематическим ошибкам, поэтому предпочтительно использование количественных методов оценки ККК. В большинстве проведенных исследований отмечался низкий процент исключения и не всегда применялись соответствующие методы статистического анализа.

В настоящее время необходимо проведение проспективных исследований для оценки влияния коллатерального кровотока на прогноз у больных с ИБС с учетом ограничений предыдущих работ, а также продолжить поиск безопасных и эффективных способов улучшения коллатерального кровотока при ИБС [34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru (дата обращения — 15.09.2016).
2. Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // Кардиол. вестн. 2007. Т. 2. № 2. URL: http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/07_02/5.shtml (дата обращения — 15.09.2016).
3. Старостин И. В. Клинико-лабораторные, генетические и ангиографические факторы, ассоциированные с особенностями коллатерального кровотока у больных ишемической

болезнь сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 25 с.

4. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Парфенова Е. В. и др. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов // Кардиология. 2012. № 11. С. 49–55.
5. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Самко А. Н. и др. Коллатеральный кровоток и функциональное состояние миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиол. вестн. 2015. Т. 10. № 1. С. 31–36.
6. Abawi M., Nijhoff F., Stella P. R., Voskuil M. et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment

- of refractory angina: a single-centre real-world experience // *Neth. Heart J.* 2016. Vol. 24. N 9. P. 544–551.
7. Akin S., Yetgin T., Brugts J. J., Dirkali A. et al. Effect of collaterals on deaths and re-infarctions in patients with coronary artery disease: a meta-analysis // *Neth. Heart J.* 2013. Vol. 21. N 3. P. 146–151.
 8. Altin T., Kilickap M., Tutar E., Turhan S. et al. The relationship of chronic angiotensin converting enzyme inhibitor use and coronary collateral vessel development // *Int. Heart J.* 2007. Vol. 48. N 4. P. 435–442.
 9. Antoniucci D., Valenti R., Moschi G., Migliorini A. et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. N 2. P. 121–125.
 10. Arslan U., Kocaoğlu İ., Falay M. Y., Balci M. et al. The association between different monocyte subsets and coronary collateral development // *Coron. Artery Dis.* 2012. Vol. 23. N 1. P. 16–21.
 11. Balli M., Çetin M., Taşolar H., Uysal O. K. et al. The relationship between serum thyroid hormone levels, subclinical hypothyroidism, and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2016. Vol. 44. N 2. P. 130–136.
 12. Banai S., Ben Muvhar S., Parikh K. H., Medina A. et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. N 17. P. 1783–1789.
 13. Billinger M., Kloos P., Eberli F. R., Windecker S. et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. N 9. P. 1545–1550.
 14. Buschmann E. E., Utz W., Pagonas N., Schulz-Menger J. et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial) // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 39. N 10. P. 866–875.
 15. Buschmann I. R., Heil M., Jost M., Schaper W. Influence of inflammatory cytokines on arteriogenesis // *Microcirculation.* 2003. Vol. 10. N 3–4. P. 371–379.
 16. Ceyhan K., Kadi H., Celik A., Burucu T. et al. Angiotensin-converting enzyme DD polymorphism is associated with poor coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease // *J. Investig. Med.* 2012. Vol. 60. N 1. P. 49–55.
 17. de Marchi S. F. Determinants of human coronary collaterals // *Curr. Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 10. N 1. P. 24–28.
 18. Degen A., Millenaar D., Schirmer S. H. Therapeutic approaches in the stimulation of the coronary collateral circulation // *Curr. Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 10. N 1. P. 65–72.
 19. Dincer I., Ongun A., Turhan S., Ozdol C. et al. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development // *Coron. Artery Dis.* 2006. Vol. 17. N 6. P. 561–565.
 20. Dincer I., Ongun A., Turhan S., Ozdol C. et al. Effect of statin treatment on coronary collateral development in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. N 6. P. 772–774.
 21. Duran J., Olavarria P. S., Mola M., Götzens V. et al. Genetic association study of coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease using 22 single nucleotide polymorphisms corresponding to 10 genes involved in post-ischemic neovascularization // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Vol. 15. P. 37.
 22. Duran J., Sánchez-Olavarria P., Mola M., Götzens V. et al. The PLA1 P141L single nucleotide polymorphism is associated with collateral circulation in patients with coronary artery disease // *Rev. Esp. Cardiol.* 2014. Vol. 67. N 7. P. 552–557.
 23. Faber J. E. Reprogrammed endothelial cells: cell therapy for coronary collateral growth? // *Circ. Res.* 2012. Vol. 110. N 2. P. 192–194.
 24. Faber J. E., Chilian W. M., Deindl E., van Royen N. et al. A brief etymology of the collateral circulation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34. N 9. P. 1854–18549.
 25. Fan Y., Li S., Li X. L., Lin X. L. et al. Plasma endothelin-1 level as a predictor for poor collaterals in patients with $\geq 95\%$ coronary chronic occlusion // *Thromb. Res.* 2016. Vol. 142. P. 21–25.
 26. Gloekler S., Meier P., de Marchi S. F., Rutz T. et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial // *Heart.* 2010. Vol. 96. N 3. P. 202–207.
 27. Hakimzadeh N., Nossent A. Y., van der Laan A. M., Schirmer S. H. et al. Circulating microRNAs characterizing patients with insufficient coronary collateral artery function // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. N 9: e0137035.
 28. Ishihara M., Fujita M., Obara K., Hattori H. et al. Controlled releases of FGF-2 and paclitaxel from chitosan hydrogels and their subsequent effects on wound repair, angiogenesis, and tumor growth // *Curr. Drug Deliv.* 2006. Vol. 3. N 4. P. 351–358.
 29. Karahan Z., Altıntaş B., Uğurlu M., Kaya İ. et al. The association between prolongation in QRS duration and presence of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction // *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 5. URL: <http://cvd.sagepub.com/content/5/2048004016657475.full.pdf+html> (дата обращения — 15.09.2016).
 30. Kim E. K., Choi J. H., Song Y. B., Hahn J. Y. et al. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2016. Vol. 171. N 1. P. 56–63.
 31. Lenihan D. J., Osman A., Sriram V., Aitsebaomo J. et al. Evidence for association of coronary sinus levels of hepatocyte growth factor and collateralization in human coronary disease // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284. N 5. P. H1507–1512.
 32. Lu F., Zhao X., Wu J., Cui Y. et al. MSCs transfected with hepatocyte growth factor or vascular endothelial growth factor improve cardiac function in the infarcted porcine heart by increasing angiogenesis and reducing fibrosis // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 167. N 6. P. 2524–2532.
 33. Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S. et al. Beneficial effect of recruitable collaterals a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements // *Circulation.* 2007. Vol. 116. N 9. P. 975–983.
 34. Meier P., Hemingway H., Lansky A. J., Knapp G. et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. N 5. P. 614–621.
 35. Meier P., Indermuehle A., Pitt B., Traupe T. et al. Coronary collaterals and risk for restenosis after percutaneous coronary interventions: a meta-analysis // *BMC Med.* 2012. Vol. 10. P. 62.
 36. Möbius-Winkler S., Uhlemann M., Adams V., Sandri M. et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial // *Circulation.* 2016. Vol. 133. N 15. P. 1438–1448.
 37. Pérez-Castellano N., García E. J., Abeytua M., Soriano J. et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 31. N 3. P. 512–518.
 38. Rentrop K. P., Cohen M., Blanke H., Phillips R. A. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985. Vol. 5. N 3. P. 587–592.
 39. Sakakibara Y., Tambara K., Sakaguchi G., Lu F. et al. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 24. N 1. P. 105–111.
 40. Seiler C., Stoller M., Pitt B., Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. N 34. P. 2674–2682.
 41. Sharma U., Ramsey H. K., Tak T. The role of enhanced external counter pulsation therapy in clinical practice // *Clin. Med. Res.* 2013. Vol. 11. N 4. P. 226–232.
 42. Stuijzand W. J., Driessen R. S., Rajmakers P. G., Rijniense M. T. et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016. PII: jew188.
 43. Tenekecioglu E., Yilmaz M., Karaagac K., Bekler A. et al. Predictors of coronary collaterals in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome: the paradox of the leukocytes // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2014. Vol. 39. N 1. P. 83–90.
 44. van der Hoeven N. W., Teunissen P. F., Werner G. S., Delewi R. et al. Clinical parameters associated with collateral development in patients with chronic total coronary occlusion // *Heart.* 2013. Vol. 99. N 15. P. 1100–1105.

45. Verheye S., Jolicœur E. M., Behan M. W., Pettersson T. et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. N 6. P. 519–527.
46. Wang W., Yang Z. J., Ma D. C., Wang L. S. et al. Induction of collateral artery growth and improvement of post-infarct heart function by hepatocyte growth factor gene transfer // *Acta Pharmacol. Sin.* 2006. Vol. 27. N 5. P. 555–556.
47. Yang C., Han X., Jiang X., Lei X. et al. Relation between C-X-C motif chemokine receptor 4 levels and the presence and extent of angiographic coronary collaterals in patients with chronic total coronary occlusion // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 118. N 8. P. 1136–1143.
48. Yang Z. J., Xu S. L., Chen B., Zhang S. L. et al. Hepatocyte growth factor plays a critical role in the regulation of cytokine production and induction of endothelial progenitor cell mobilization: a pilot gene therapy study in patients with coronary heart disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009. Vol. 36. N 8. P. 790–796.
49. Yin L., Ohanyan V., Pung Y. F., Delucia A. et al. Induction of vascular progenitor cells from endothelial cells stimulates coronary collateral growth // *Circ. Res.* 2012. Vol. 110. N 2. P. 241–252. 

Библиографическая ссылка:

Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В. и др. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Доктор.Ру.* 2016. № 11 (128). С. 17–22.

Диагностическое значение определения модифицированных иммуноглобулинов G у больных с коронарным атеросклерозом

М. Х. Шогенова, Р. А. Жетишева, М. Р. Кабардиева, А. М. Карпов, Е. Е. Ефремов, В. П. Масенко, В. Г. Наумов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва

Цель исследования: оценить диагностическое значение определения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и иммуноглобулинов (Ig) G, модифицированных малоновым диальдегидом и метилглиоксалем, у больных с коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. В исследование были включены три группы пациентов мужского пола: больные с ангиографически документированным тяжелым стенозированием коронарного русла (> 50%, n = 50), больные с начальными атеросклеротическими поражениями коронарного русла (≤ 50%, n = 20) и группа условно здоровых пациентов без ишемической болезни сердца (n = 10). Уровни сывороточных ЛПНП, модифицированных метилглиоксалем (МГ-ЛПНП) и малоновым диальдегидом (МДА-ЛПНП); IgG, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-IgG) и метилглиоксалем (МГ-IgG), были определены методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Статистически значимых различий в уровнях МДА-ЛПНП и МГ-ЛПНП между обследованными группами обнаружено не было. Но титры МГ-IgG (p = 0,02) и МДА-IgG (p = 0,01) у здоровых лиц были значимо выше по сравнению с таковыми в группе с тяжелым стенозированием коронарного русла. У всех участников отмечалась высокая корреляционная связь между уровнями МДА-ЛПНП и МГ-ЛПНП (r = 0,62; p = 0,0000), а также между уровнями МДА-IgG и МГ-IgG (r = 0,79; p = 0,0000). Следует отметить и наличие умеренной корреляционной связи между уровнями МДА-ЛПНП, МГ-ЛПНП и содержанием МДА-IgG, МГ-IgG.

Заключение. В нашем клиническом исследовании у больных со значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла наблюдались более низкие уровни МДА-IgG и МГ-IgG, чем у молодых здоровых лиц. Полученные нами данные подтверждают мнение, что возраст, иммунный статус и скорость метаболических процессов могут влиять на содержание сывороточных МДА-IgG и МГ-IgG. А корреляция между уровнями МДА-ЛПНП, МГ-ЛПНП и содержанием МДА-IgG, МГ-IgG не исключает возможность использования модифицированных IgG наряду с модифицированными ЛПНП при изучении процессов альдегидной модификации белков.

Ключевые слова: атеросклероз, окисленные липопротеиды низкой плотности, модифицированные липопротеиды низкой плотности, воспаление.

Diagnostic Value of Measuring Modified Immunoglobulins G in Patients with Coronary Artery Atherosclerosis

M. Kh. Shogenova, R. A. Zhetisheva, M. R. Kabardieva, A. M. Karpov, E. E. Efremov, V. P. Masenko, V. G. Naumov

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Study Objective: To evaluate the diagnostic value of measuring low-density malondialdehyde- and methylglyoxal-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL and MG-LDL) and malondialdehyde- and methylglyoxal-modified immunoglobulins G in patients with coronary artery atherosclerosis.

Materials and Methods: The study included three groups of male patients: patients with severe coronary artery stenosis (> 50%) confirmed by angiography (n = 50); patients with early signs of coronary artery atherosclerosis (≤ 50%, n = 20); and apparently healthy patients who did not have ischemic heart disease (n = 10). Serum levels of methylglyoxal- and malondialdehyde-modified low-density lipoproteins (MG-LDL and MDA-LDL) and malondialdehyde- and methylglyoxal-modified IgG (MDA-IgG and MG-IgG) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Study Results: No significant difference in the levels of MDA-LDL and MG-LDL were seen between the study groups. However, in healthy people MG-IgG and MDA-IgG titres were significantly higher than in patients with severe coronary artery atherosclerosis (p = 0.02 and p = 0.01, respectively). In all subjects, a strong correlation was observed between MDA-LDL and MG-LDL levels (r = 0.62; p = 0.0000) and between MDA-IgG and MG-IgG levels (r = 0.79; p = 0.0000). There was also a moderate correlation between MDA-LDL, MG-LDL, MDA-IgG, and MG-IgG levels.

Conclusion: In our clinical study, patients with significant coronary artery atherosclerosis had lower levels of MDA-IgG and MG-IgG than healthy young people. Our results support the suggestion that the person's age, immune status, and metabolic rate may affect their serum levels of MDA-IgG and MG-IgG. The correlation between MDA-LDL/MG-LDL and MDA-IgG/MG-IgG levels suggests that modified IgG can be used together with modified LDL in investigating aldehyde-mediated chemical modifications of proteins.

Keywords: atherosclerosis, oxidized low-density lipoproteins, modified low-density lipoproteins, inflammation.

Появляется все больше данных о том, что модифицированные ЛПНП обладают более атерогенными свойствами, чем нативные липопротеиды ЛПНП [1]. Окислительная модификация индуцирует образование иммуногенных эпитопов в молекулах ЛПНП, что приводит к появлению специфических антител против них [5]. Окисленные ЛПНП (ОкЛПНП) способствуют активации макрофагов и внутриклеточному накоплению эфиров холестерина (ХС),

оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, увеличивают тромбоцитарную активность, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым инициируя развитие атеросклеротического процесса [4].

В связи с этим высказывается предположение, что содержание ОкЛПНП является более важным диагностическим маркером атеросклероза, чем таковое общего ХС и ЛПНП.

Ефремов Евгений Евгеньевич — к. б. н., руководитель лаборатории иммунохимии Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: eefremov@cardio.ru

Жетишева Радима Анатолиевна — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: terowa@bk.ru
(Окончание на с. 24)

ОкЛПНП считаются ключевым фактором локального воспаления и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Доказана способность ОкЛПНП взаимодействовать с аутоантителами к ним, образуя иммунные комплексы, оказывающие дополнительное повреждающее действие на эндотелий.

В развитии и поддержании воспалительного процесса при атеросклерозе следует отметить и особо важную роль СРБ, который является высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции. Известна его способность связываться с ОкЛПНП и, накапливаясь в местах атеросклеротического поражения артерий, поддерживать системное и локальное хроническое воспаление, в связи с чем СРБ считается вторичным триггером обострения воспалительного процесса в бляшке [2, 3].

В 1983 г. была обнаружена новая форма СРБ, состоящая, в отличие от нативной формы, не из пентамеров, а из свободных мономеров СРБ. В настоящее время изучение роли мономерного СРБ (моноСРБ) в воспалительном ответе вызывает большой интерес, так как существующие данные свидетельствуют о том, что именно переход пентамерной формы СРБ в мономерную вызывает повышение концентрации компонентов воспалительного ответа, ускоряет агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина.

Следует признать, что имеющиеся в литературе данные о роли модифицированных ЛПНП и антител к ним в атеросклеротическом процессе зачастую противоречивы. Поэтому изучение данного вопроса остается актуальным, как и поиск средств воздействия на указанные показатели.

Цель исследования: оценить диагностическое значение определения содержания ЛПНП и Ig G, модифицированных малоновым диальдегидом и метилглиоксалем, у больных с коронарным атеросклерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 80 мужчин в возрасте 28–68 лет, которых разделили на три группы. Первую группу составили 50 пациентов 45–68 лет с ангиографически документированным гемодинамически значимым (> 50%) стенозированием коронарного русла, вторую группу — 20 больных 45–68 лет с верифицированными при коронарной ангиографии начальными (≤ 50%) атеросклеротическими поражениями коронарных артерий (КА). В контрольную группу вошли 10 молодых (28–30 лет) практически здоровых добровольцев без клинических признаков ИБС. В *таблице 1* представлена клиническая характеристика обследованных групп.

Критериями исключения являлись острые инфекционные и воспалительные заболевания, постоянный прием НПВП или глюкокортикоидов, операция аортокоронарного шунтирования и эндоваскулярные вмешательства в анамнезе, перенесенные в течение последних 3 месяцев, инфаркт миокарда или ОНМК, хроническая почечная недостаточность, стенозы более 40% некоронарной локализации.

В лаборатории иммунохимии (руководитель — к. б. н. Е. Е. Ефремов) НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) разработаны и апробированы методические подходы для определения следующих показателей:

- ЛПНП человека, модифицированные малоновым диальдегидом (МДА-ЛПНП);
- ЛПНП человека, модифицированные метилглиоксалем (МГ-ЛПНП);
- IgG человека, модифицированные малоновым диальдегидом (МДА-IgG);

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатели | 1-я группа (n = 50) | 2-я группа (n = 20) | 3-я группа (n = 10) | P |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Возраст, годы | 58,5 (51,0–65,0) | 58,5 (47,0–68,0) | 29,5 (28,0–30,0) | $p_{1-3} = 0,00$ $p_{2-3} = 0,00$ |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 30,0 (27,0–31,0) | 28,5 (27,5–33,5) | 23,5 (23,0–25,0) | $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,00$ |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 44 (88) | 17 (85) | – | 0,74 |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 23 (46) | 2 (10) | – | 0,04 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) | 3 (6) | – | – | – |
| Нарушения ритма сердца, n (%) | 15 (30) | 10 (50) | – | 0,88 |
| Сахарный диабет, n (%) | 13 (26) | 6 (30) | – | 0,66 |
| Курение, n (%) | 36 (72) | 10 (50) | – | 0,86 |
| Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%) | 19 (38) | 8 (40) | 1 (10) | $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,04$ |

Кабардиева Мадина Руслановна — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: kabardieva.madi@yandex.ru

Карпов Александр Михайлович — аспирант отдела проблем атеросклероза ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: karpovmd@gmail.com

Масенко Валерий Павлович — д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: massenko@mail.ru

Наумов Владимир Геннадиевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: cardionaum@yandex.ru

Шогенова Марьяна Хабасовна — к. м. н., врач-кардиолог приемного отделения ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: m-shogen@yandex.ru
(Окончание. Начало на с. 23)

- IgG человека, модифицированные метилглиоксалем (МГ-IgG);
- моноСРБ.

В вышеуказанной лаборатории проводилось качественное определение аутоантител к ЛПНП, МГ-ЛПНП, МДА-ЛПНП, МГ-IgG и МДА-IgG методом твердофазного ИФА с использованием моноклональных антител, предоставленных лабораторией клеточной инженерии (руководитель — к. б. н. Т. Н. Власик). Результаты были представлены в относительных единицах (R) как отношение сигнала исследуемой пробы (A450) к величине сигнала в отрезной точке (cut-off). Количественное определение моноСРБ проводилось «сэндвич»-методом твердофазного ИФА на спектрофотометре «УНИПЛАН» фирмы ЗАО «ПИКОН» (Россия) при длине волны 450 нм. Для определения использовался тест-набор «Имтест-СРБ-моно» фирмы ООО «Имтек» (Россия).

У всех обследованных измеряли уровни в крови ОкЛПНП и аутоантител к ним, а также ключевых липидных (общий ХС, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов — ТГ) и воспалительных (высокочувствительного СРБ (вчСРБ), ИЛ-6) биомаркеров атеросклероза.

Исследование содержания вчСРБ в сыворотке крови проводили нефелометрическим методом на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» (BN ProSpec, Dade Behring Marburg GmbH, Германия) с использованием реактивов фирмы Dade Behring. Уровень ИЛ-6 измеряли методом твердофазного хемилюминесцентного ИФА («сэндвич»-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США) с использованием реактивов фирмы IMMULITE. Концентрации ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ определяли на многоканальном биохимическом анализаторе Architect С-800 (Abbott, США) с использованием ферментных наборов.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета для статистического анализа данных Statistica 6. Количественные переменные описывали числом пациентов, верхним и нижним квартилями,

медианой. Оцениваемые показатели имели непараметрическое распределение, поэтому для проведения корреляционного анализа использовался ранговый коэффициент Спирмена. Для определения статистической значимости различий количественных признаков при попарном межгрупповом сравнении применяли U-критерий Манна — Уитни, для множественного межгруппового сравнения использовали тест медиан и критерий Краскела — Уоллиса, статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$. Для сопоставления групп по качественным признакам применяли метод χ^2 , точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 представлены данные множественного межгруппового сравнения исследованных показателей с использованием теста Краскела — Уоллиса.

При дальнейшем попарном сравнении данных по методу Манна — Уитни выявлены статистически значимые различия. В группе с начальными изменениями КА при сравнении с группой со значимым стенозированием КА статистически значимо выше были уровни ХС ($p = 0,03$) и ЛПВП ($p = 0,02$), а при сравнении с группой здоровых добровольцев отмечали более высокое содержание ХС ($p = 0,01$), ЛПНП ($p = 0,01$) и ИЛ-6 ($p = 0,001$). В группе со значимым стенозированием КА при сравнении с группой здоровых лиц выявлены значимо более высокие уровни ЛПНП ($p = 0,03$), вчСРБ ($p = 0,01$) и ИЛ-6 ($p = 0,001$).

При множественном межгрупповом сравнении статистически значимой разницы между концентрациями сывороточных МДА-ЛПНП и МГ-ЛПНП во всех трех группах получено не было. Однако при попарном межгрупповом сравнении в группе здоровых добровольцев наблюдались значимо более высокие уровни МДА-IgG ($p = 0,01$) и МГ-IgG ($p = 0,02$) по сравнению с показателями группы с тяжелым стенозированием КА.

Как видно из рисунка 1, у всех участников отмечалась высокая корреляционная связь между уровнями МДА-ЛПНП

Таблица 2

Множественное межгрупповое сравнение исследованных показателей, Ме (LQ–UQ)

| Показатели | 1-я группа (n = 50) | 2-я группа (n = 20) | 3-я группа (n = 10) | P (множественное сравнение между тремя группами) |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Холестерин, ммоль/л | 4,67 (3,95–5,95) | 5,24 (4,88–6,46) | 4,12 (3,32–4,99) | 0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,57 (1,28–2,30) | 1,82 (1,33–2,36) | 1,30 (0,98–1,64) | 0,580 |
| Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л | 0,95 (0,88–1,04) | 1,04 (0,95–1,22) | 1,13 (0,90–1,54) | 0,004 |
| Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л | 2,93 (2,36–3,85) | 3,34 (2,87–4,37) | 2,27 (1,83–2,73) | 0,002 |
| Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л | 2,15 (1,08–4,55) | 1,74 (0,63–5,12) | 0,83 (0,44–1,50) | 0,050 |
| Интерлейкин 6, пг/мл | 3,00 (2,00–4,00) | 3,00 (2,00–4,00) | 1,00 (1,00–1,00) | 0,040 |
| ЛПНП, модифицированные малоно- вым диальдегидом, R | 0,77 (0,72–0,82) | 0,79 (0,72–0,88) | 0,84 (0,73–0,90) | 0,280 |
| ЛПНП, модифицированные метилгли- оксалем, R | 0,75 (0,70–0,87) | 0,81 (0,69–1,03) | 0,88 (0,80–1,31) | 0,080 |
| Иммуноглобулины G, модифициро- ванные малоновым диальдегидом, R | 0,82 (0,76–0,89) | 0,88 (0,82–0,97) | 0,92 (0,84–3,07) | 0,020 |
| Иммуноглобулины G, модифициро- ванные метилглиоксалем, R | 0,83 (0,75–0,89) | 0,87 (0,81–0,94) | 1,21 (0,86–4,86) | 0,050 |
| Мономерный С-реактивный белок, мЕ/мл | 25,83 (11,50–40,65) | 24,75 (16,43–38,25) | 15,68 (2,00–25,00) | 0,390 |

и МГ-ЛПНП ($r = 0,62$; $p = 0,0000$), а также между концентрациями МДА-IgG и МГ-IgG ($r = 0,79$; $p = 0,0000$).

Следует также отметить наличие умеренной корреляционной связи между уровнями МДА-ЛПНП, МГ-ЛПНП и содержанием МДА-IgG, МГ-IgG (табл. 3).

Статистически значимых различий в концентрациях вЧСРБ и ИЛ-6 у больных с различной степенью поражения КА не было. Но данные показатели были значимо выше у участников с коронарным атеросклерозом, чем у здоровых лиц (см. табл. 2). Значения моноСРБ во всех группах статистически значимых различий не имели, что вызывает интерес, т. к. была выявлена тесная корреляционная связь между уровнями моноСРБ и вЧСРБ ($r = 0,75$; $p = 0,0000$) и умеренная корреляционная связь между концентрациями моноСРБ и ИЛ-6 ($r = 0,45$; $p = 0,00003$) (рис. 2).

Обобщая результаты нашей работы, можно заключить, что уровни МДА-ЛПНП и МГ-ЛПНП не всегда отражают степень тяжести атеросклеротического процесса. Содержание МДА-ЛПНП и МГ-ЛПНП может не различаться у здоровых лиц и пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла, даже при наличии у последних более высоких уровней маркеров воспаления и показателей липидного профиля. Этот факт можно объяснить тем, что окислительная модификация ЛПНП в основном происходит в субэндотелиальном пространстве артериальной стенки, в связи с чем существует вероятность, что находящиеся в субэндотелии модифицированные ЛПНП просто не выявляются в общей циркуляции. Ранее сообщалось, что *in vivo* в кровотоке циркулируют модифицированные ЛПНП различной степени окисленности и с разным соотношением первичных и вторичных продуктов окисления [1], что также может затруднять определение модифицированных ЛПНП.

Тот факт, что в нашем исследовании у молодых здоровых лиц были выявлены более высокие уровни МДА-IgG и МГ-IgG, чем у больных ИБС с гемодинамически значимым стенозированием КА, наталкивает на мысль о роли состояния иммунной системы пациентов в иммунно-воспалительном ответе при атеросклерозе. То есть активность иммунных процессов у лиц старшего возраста, страдающих ИБС, может оказаться ниже, чем у молодых здоровых людей. Такая точка зрения базируется на том, что с возрастом

происходит инволюция лимфоидной ткани, ее замещение соединительной и жировой тканями, что сопровождается нарушением иммунокомпетентности, а также снижением гуморального и клеточного иммунного ответа на чужеродные антигены. Особенности возрастной динамики показателей иммунного статуса заключаются прежде всего в уменьшении общего числа Т- и В-лимфоцитов, изменении соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Проллиферативная активность лимфоцитов при их стимуляции антигенами снижается, нарушается экспрессия рецепторов, отвечающих за межклеточные взаимодействия. Меняется уровень продукции цитокинов и сывороточных Ig.

Сотрудниками лаборатории иммунохимии НИИ экспериментальной кардиологии РКНПК высказывается мнение, что высокая лабильность молекулы ЛПНП затрудняет ее использование в качестве стандарта для иммуноферментных диагностикумов, в качестве более удобных объектов исследования предлагаются IgG. Известно, что молекулы сывороточных белков, таких как IgG, имеют большую физико-химическую стабильность, и их средняя концентрация в сыворотке крови на порядок выше, чем концентрация аров. В связи с этим, наряду с уже ставшим классическим методом определения модифицированных ЛПНП, предлагается разработка тестов для оценки IgG. Такое предложение кажется целесообразным, так как в нашем исследовании была выявлена

Таблица 3

Корреляционная связь между уровнями липопротеидов низкой плотности, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-ЛПНП) и метилглиоксалем (МГ-ЛПНП), и концентрациями иммуноглобулинов G, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-IgG) и метилглиоксалем (МГ-IgG)

| Показатели | r (по Спирмену) | P |
|--------------------|-----------------|----------|
| МДА-ЛПНП и МДА-IgG | 0,44 | 0,00004 |
| МДА-ЛПНП и МГ-IgG | 0,38 | 0,0005 |
| МГ-ЛПНП и МДА-IgG | 0,49 | 0,000004 |
| МГ-ЛПНП и МГ-IgG | 0,42 | 0,0001 |

Рис. 1. Корреляционная связь между уровнями липопротеидов низкой плотности, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-ЛПНП) и метилглиоксалем (МГ-ЛПНП), и концентрациями иммуноглобулинов G, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-IgG) и метилглиоксалем (МГ-IgG)

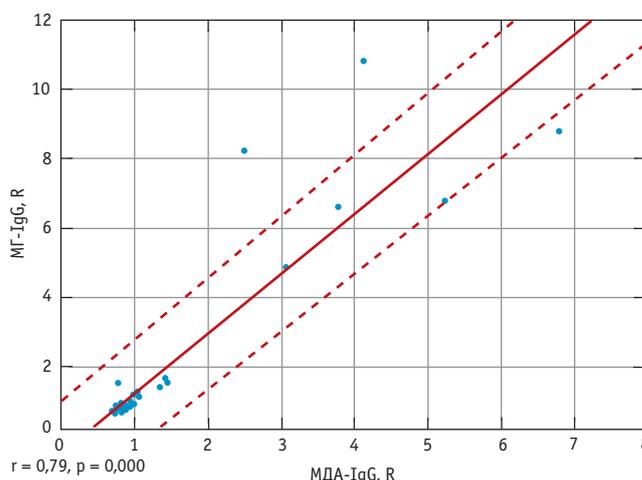
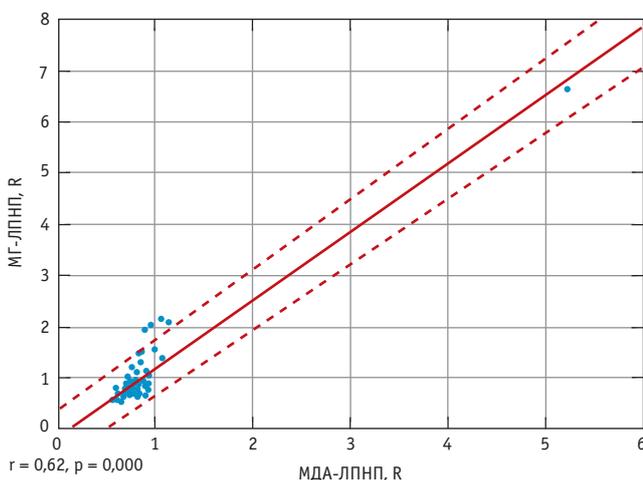
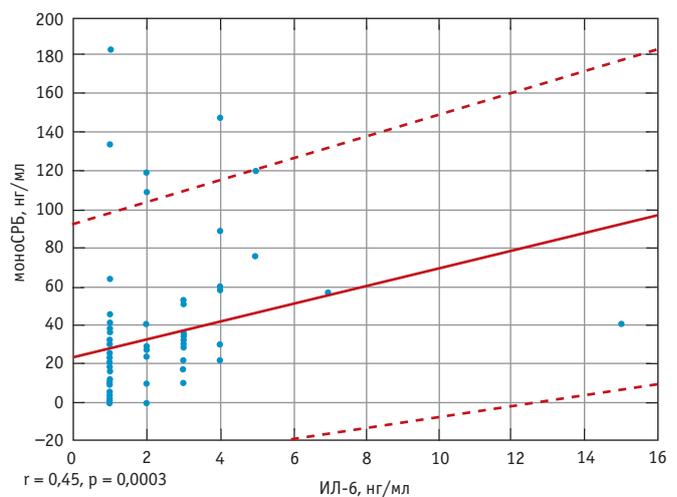
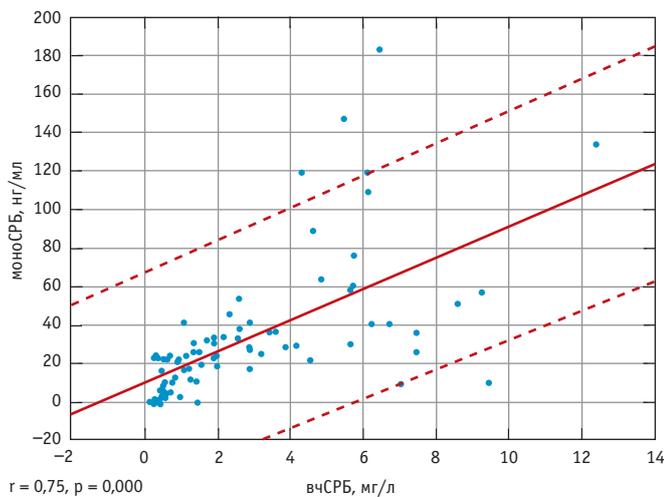


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнями мономерного С-реактивного белка (моноСРБ) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и между концентрациями моноСРБ и интерлейкина 6 (ИЛ-6)



статистически значимая умеренная корреляция между уровнями МДА-ЛПНП, МГ-ЛПНП и содержанием МДА-IgG, МГ-IgG. При трудностях с определением концентрации модифицированных ЛПНП не исключается возможность измерения уровня IgG в качестве альтернативного метода оценки процессов альдегидной модификации белков.

Анализ полученных нами данных также выявил тесную корреляцию между уровнями моноСРБ и вчСРБ и умеренную корреляцию между концентрациями моноСРБ и ИЛ-6, что, несомненно, представляет интерес и подтверждает возможность использования диагностического теста моноСРБ в качестве маркера воспаления наряду с определением вчСРБ и ИЛ-6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом исследовании у больных со значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла отмечали более низкие уровни IgG, модифицированных малонового диальдегидом (МДА-IgG) и метилглиоксалем

(МГ-IgG), чем у молодых здоровых лиц. Таким образом, полученные нами данные подтверждают мнение о том, что возраст, иммунный статус и скорость метаболических процессов пациентов могут влиять на содержание сывороточных МДА-IgG и МГ-IgG. А выявленная в нашем исследовании статистически значимая умеренная корреляция между уровнями ЛПНП, модифицированных малоновым диальдегидом и метилглиоксалем, и концентрациями МДА-IgG, МГ-IgG не исключает возможность использования модифицированных IgG наряду с модифицированными ЛПНП при изучении процессов альдегидной модификации белков.

Выражаем благодарность лаборатории клеточной инженерии Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (руководитель — к. б. н. Т. Н. Власик) за предоставленные моноклональные антитела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Кумскова Е. М. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 // Кардиол. вестн. 2008. Т. 3. № 1. С. 60–67.
2. Hansson G. K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis // Nat. Immunol. 2011. Vol. 12. N 3. P. 204–212.
3. Lopes-Virella M. F., Virella G. Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL // Clin. Immunol. 2010. Vol. 134. N 1. P. 55–65.
4. Mizuno Y., Jacob R. F., Mason R. P. Inflammation and the development of atherosclerosis // J. Atheroscler. Thromb. 2011. Vol. 18. N 5. P. 351–358.
5. Stollenwerk M. M., Svensson O., Schiopu A., Jansson B. et al. Adsorption of low-density lipoprotein, its oxidation, and subsequent binding of specific recombinant antibodies: An in situ ellipsometric study // Biochim. Biophys. Acta. 2011. Vol. 1810. N 2. P. 211–217. 

Библиографическая ссылка:

Шогенова М. Х., Жетишева Р. А., Кабардиева М. Р., Карпов А. М. и др. Диагностическое значение определения модифицированных иммуноглобулинов G у больных с коронарным атеросклерозом // Доктор.Ру. 2016. № 11 (128). С. 23–27.

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных артериальной гипертензией

А. Н. Сумин, А. В. Щеглова, Н. В. Фёдорова, Г. В. Артамонова

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

Цель исследования: изучить частоту выявления патологического сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и ассоциированные с ним факторы по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области.

Материалы и методы. Исследовали случайную выборку, ее объем — 2 тыс. мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет, отклик составил 81,4% (1628 человек). Объемная сфигмография с автоматическим определением СЛСИ выполнялась у 1595 (98%) пациентов. 709 больных с АГ (с артериальным давлением (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. или $< 140/90$ на фоне гипотензивной терапии) разделили на две группы в зависимости от значений СЛСИ: 1-я группа ($n = 124$) — СЛСИ $\geq 9,0$, 2-я группа ($n = 585$) — СЛСИ $< 9,0$.

Результаты. Рост СЛСИ был связан с увеличением возраста ($p < 0,001$). У пациентов с СЛСИ $\geq 9,0$ были статистически значимо большие значения креатинина крови ($p = 0,019$) и мочевой кислоты ($p = 0,024$) в сравнении с больными с СЛСИ $< 9,0$. В 1-й группе АД было значимо выше, чем во 2-й: систолическое АД 153,0 (143,5; 167,8) мм рт. ст. против 145,5 (134,0; 156,0) мм рт. ст. и диастолическое АД 95,8 (88,8; 105,8) мм рт. ст. против 92,0 (84,0; 100,0) мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обоих показателей). При многофакторном анализе независимая взаимосвязь с увеличением СЛСИ отмечена для возраста пациентов (отношение шансов (ОШ) = 1,08; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,05–1,10; $p < 0,001$) и для уровня креатинина крови (ОШ = 1,02; 95%-ный ДИ: 1,0–1,03; $p = 0,0021$).

Заключение. Патологический СЛСИ выявлен у 17,5% пациентов с АГ. Независимыми факторами, ассоциированными с ним, были возраст и уровень креатинина крови. Оценка СЛСИ при АГ целесообразна для выявления больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, а также для определения эффективности медикаментозной терапии и коррекции факторов риска в ходе профилактических мероприятий.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, артериальная гипертензия.

Cardio-Ankle Vascular Index in Patients with Hypertension

A. N. Sumin, A. V. Shcheglova, N. V. Fyodorova, G. V. Artamonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Study Objective: To evaluate the frequency of detecting abnormal cardio-ankle vascular index (CAVI) values in patients with hypertension and factors associated with these abnormal values, based on the results of the ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Regions of the Russian Federation) study obtained in Kemerovo Region.

Materials and Methods: The study was performed in a random sample of 2,000 males and females, aged 25 to 64. The percentage of subjects who agreed to participate in the study was 81.4% (1,628 subjects). Overall, 1,595 (98%) of patients had volume sphygmography accompanied by automatic measurement of CAVI. A total of 709 patients with hypertension (blood pressure [BP] $\geq 140/90$ mm Hg or $< 140/90$ mm Hg in those receiving antihypertensive therapy) were divided into two groups, depending on their CAVI values: in Group 1 ($n = 124$) CAVI was ≥ 9.0 , in Group 2 ($n = 585$) it was < 9.0 .

Study Results: Higher CAVI values were associated with a more advanced age ($p < 0.001$). Patients with CAVI ≥ 9.0 had significantly higher blood levels of creatinine ($p = 0.019$) and uric acid ($p = 0.024$) than those whose CAVI was < 9.0 . In Group 1, BP was significantly higher than in Group 2: systolic BP 153.0 (143.5; 167.8) mm Hg vs. 145.5 (134.0; 156.0) mm Hg and diastolic BP 95.8 (88.8; 105.8) mm Hg vs. 92.0 (84.0; 100.0) mm Hg ($p < 0.001$ for both comparisons). A multivariate analysis identified the following two strong independent predictors of high CAVI: age (odds ratio [OR] 1.08; 95% confidence interval [CI]: 1.05–1.10; $p < 0.001$) and blood creatinine levels (OR 1.02; 95% CI: 1.0–1.03; $p = 0.0021$).

Conclusion: Overall, 17.5% of patients with hypertension had abnormal CAVI values. Independent factors associated with these abnormal values were the patient's age and blood creatinine level. In patients with hypertension, evaluation of CAVI helps identify patients at higher risk of cardiovascular complications and assess the efficacy of medication treatment. It is also useful in risk factor management as part of preventive strategies.

Keywords: cardio-ankle vascular index, hypertension.

Жесткость артерий является интегральным показателем состояния сосудистой стенки, повышение жесткости артериальной стенки — независимый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [26]. У больных АГ повышенная жесткость артерий рассматривается как поражение органа-мишени, поэтому оценка состояния сосудистой стенки (наряду с лодыжечно-плечевым индексом) входит в стандарты обследования при данной патологии [1, 17].

Тем не менее приходится признать, что в реальной клинической практике оценка сосудистых индексов не стала рутинной процедурой. Возможно, дело в том, что традиционный показатель жесткости артериальной стенки — скорость распространения пульсовой волны — зависит от уровня АД, существующие протоколы оценки жесткости сосудов не стандартизированы, не установлены процедуры контроля качества для них, существуют проблемы воспроизводимости результатов и их зависимости от оператора, а также сохраня-

Артамонова Галина Владимировна — д. м. н., профессор, заместитель директора ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: artamonova@ketcardio.ru

Сумин Алексей Николаевич — д. м. н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: sumian@cardio.kem.ru

Фёдорова Наталья Васильевна — научный сотрудник лаборатории патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: fedonv@cardio.kem.ru

Щеглова Анна Викторовна — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: nura.karpovitch@yandex.ru

ется необходимость определения пороговых значений показателей. Поэтому некоторые эксперты высказывают мнение, что определение жесткости артерий не рекомендуется для оценки кардиоваскулярного риска при обследовании лиц с отсутствием симптомов (класс III C) [8]. В связи с этим заслуживает внимания новый маркер жесткости артерий — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), не зависящий от уровня АД, что делает его более точным и удобным при динамической оценке состояния больных [24].

Неудивительно, что данный индекс прежде всего стал применяться для определения эффективности медикаментозного и немедикаментозного лечения больных АГ [11, 20, 22]. Кроме того, было показано клиническое и прогностическое значение оценки СЛСИ при наличии атеросклероза различной локализации [3, 16, 18]. Однако большинство исследований по использованию СЛСИ были проведены на азиатской популяции (в основном, в Японии), поэтому их результаты нельзя автоматически перенести в российские условия, которые существенно отличаются по распространенности факторов риска, привычкам питания, уровню здоровья населения. Об этом же свидетельствуют различия в уровне СЛСИ у здоровых лиц в разных регионах [2, 23, 28]. Да и на последнем Европейском конгрессе кардиологов подчеркивалась необходимость исследования СЛСИ в других популяциях и регионах. Это и послужило основанием для настоящего исследования, **целью** которого было изучить частоту выявления патологического СЛСИ у больных АГ и ассоциированные с ним факторы по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали случайную популяционную выборку мужчин и женщин города Кемерово в возрасте 25–64 лет. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 г. Согласно протоколу исследования, выборка формировалась в три этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. Окончательный объем выборки — 2 тыс. мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет, отклик составил 81,4% (1628 человек).

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Обследование населения по программе кардиологического скрининга проводили в утренние часы. Все измерения осуществлялись персоналом, владеющим эпидемиологическими методами исследования в кардиологии.

Программа кардиологического скрининга включала опрос по стандартному вопроснику, состоящему из 12 модулей: социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; физическая активность; курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; заболевания в анамнезе: стенокардия, инфаркт миокарда, АГ, СД и др.; экономические условия и работа; стресс; тревога и депрессия; данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности.

Измерение АД проводили по стандартной методике на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 минут в положении сидя в покое. В анализ включали среднее значение из двух измерений. За критерий АГ

принимали АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. либо $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²). У обследуемых оценивали также объемы талии и бедер. Регулярно курившими считали лиц, выкуривших одну сигарету и более в день.

Взятие крови у обследуемого осуществлялось из вены локтевого сгиба, после 12 ч голодания. Лабораторные методы были строго стандартизованы, исследования выполнены на одинаковом лабораторном оборудовании с использованием одинаковых наборов реактивов в клинических лабораториях.

Объемная сфигмография с автоматическим определением СЛСИ производилась с помощью прибора Vasera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) у 1595 (98%) пациентов. Больных с АГ (n = 709, согласно вышеприведенным критериям) разделили на две группы в зависимости от значений СЛСИ: *1-я группа* (n = 124) — СЛСИ $\geq 9,0$, *2-я группа* (n = 585) — СЛСИ $< 9,0$.

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ Statistica 6.1. Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]). При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку применяли критерий Манна — Уитни.

Связь возможных факторов с вероятностью выявления патологического СЛСИ оценивалась в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял меньше 0,1. Многофакторный анализ выполнялся методом пошагового исключения. Первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медико-социальная характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Группы статистически значимо различались по полу: в группе с патологическим индексом преобладали мужчины (56,8%), в группе с нормальным индексом — женщины (53,2%) ($p = 0,042$). Увеличение возраста сопровождалось ростом СЛСИ ($p < 0,001$). Распространенность среди обследованных табакокурения значимо не различалась, однако стаж курения был больше у пациентов с патологическим индексом ($p < 0,001$). По социально-экономическим показателям группы были сопоставимы, единственным значительным отличием было меньшее число работающих пациентов в группе с СЛСИ $\geq 9,0$ (58,1% против 67,9%; $p = 0,036$).

Антропометрические показатели в группах исследования не имели значимых различий (*табл. 2*). Из данных *таблицы 2* видно, что группы не отличались ни по уровню глюкозы в крови, ни по уровню общего холестерина крови, ни по большинству других изучаемых параметров. Статистически значимые отличия имелись только по показателям функции почек: пациенты с СЛСИ $\geq 9,0$, имели большие значения креатинина крови ($p = 0,019$) и мочевой кислоты ($p = 0,024$) в сравнении с больными с нормальными

Таблица 1

Характеристика групп исследования: общие данные и социально-экономический статус

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа | P |
|---|-------------------|-------------------|---------|
| Мужчины, n (%) | 58 (46,8) | 332 (56,8) | 0,042 |
| Возраст, годы (Me [LQ; UQ]) | 58,0 (54,0; 61,0) | 54,0 (47,0; 59,0) | < 0,001 |
| Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%) | 85 (68,6) | 406 (69,4) | 0,850 |
| Табакокурение, n (%) | 36 (29,0) | 152 (26,0) | 0,480 |
| Стаж курения, годы (Me [LQ; UQ]) | 40,0 (31,5; 44,0) | 33,0 (24,0; 39,0) | < 0,001 |
| Низкая физическая активность (работа в основном сидячая), n (%) | 31 (25,0) | 176 (30,1) | 0,250 |
| Употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю, n (%) | 13 (10,5) | 39 (6,7) | 0,140 |
| <i>Социально-экономический статус</i> | | | |
| Инвалидность любой группы, n (%) | 19 (15,3) | 63 (10,8) | 0,150 |
| Инвалидность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%) | 4 (3,2) | 10 (1,7) | 0,430 |
| Работающие, n (%) | 72 (58,1) | 397 (67,9) | 0,036 |
| Образование (полное среднее и выше), n (%) | 90 (72,6) | 456 (77,9) | 0,190 |
| Проживание в собственном доме или квартире, n (%) | 118 (95,2) | 559 (95,6) | 0,850 |

Таблица 2

Антропометрические и лабораторные показатели в группах исследования, Me [LQ;UQ]

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа | P |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| <i>Антропометрические</i> | | | |
| Рост, см | 167,9 (161,3; 174,0) | 165,5 (158,5; 173,0) | 0,130 |
| Вес, кг | 84,5 (74,2; 94,1) | 85,5 (73,9; 97,0) | 0,310 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 29,7 (26,9; 33,6) | 30,7 (26,9; 34,8) | 0,096 |
| Объем талии, см | 101,0 (91,0; 109,0) | 100,0 (91,0; 110,0) | 0,970 |
| Объем бедер, см | 106,0 (100,0; 115,0) | 108,0 (101,0; 116,0) | 0,140 |
| <i>Лабораторные</i> | | | |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,6 (4,6; 6,2) | 5,3 (4,7; 6,1) | 0,640 |
| Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л | 1,62 (1,35; 1,83) | 1,62 (1,37; 1,92) | 0,420 |
| Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л | 3,63 (2,96; 4,38) | 3,63 (3,0; 4,26) | 0,960 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,44 (1,0; 1,84) | 1,33 (0,91; 1,84) | 0,180 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,21 (4,71; 5,9) | 5,09 (4,64; 5,62) | 0,120 |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 73,4 (65,5; 82,0) | 70,1 (64,3; 77,4) | 0,019 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 0,32 (0,28; 0,39) | 0,31 (0,26; 0,38) | 0,024 |

Таблица 3

Наличие заболеваний в группах исследования, n (%)

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа | P |
|---|------------|------------|-------|
| Ишемическая болезнь сердца | 25 (20,2) | 88 (15,0) | 0,150 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 4 (3,2) | 20 (3,4) | 0,91 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 10 (8,1) | 19 (3,3) | 0,013 |
| Сахарный диабет | 11 (8,9) | 41 (7,0) | 0,470 |
| Бронхиальная астма | 4 (3,2) | 35 (6,0) | 0,220 |
| Заболевания почек | 43 (34,7) | 176 (30,1) | 0,310 |

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании обнаружено, что патологический СЛСИ выявляется у 17,5% больных АГ, а независимыми факторами, ассоциированными с данной патологией, являются возраст обследованных и повышение уровня креатинина.

В популяционных исследованиях показано [26], что большинство традиционных факторов риска неблагоприятно

значениями жесткости магистральных сосудов. Однако по частоте заболеваний почек в анамнезе значимых различий не было (табл. 3). Перенесенное ОНМК чаще встречалось в 1-й группе, чем во 2-й (8,1% против 3,3%; $p = 0,013$). По частоте ИБС, инфаркта миокарда, СД в анамнезе статистически значимых различий между группами не наблюдали.

Несмотря на то что группы статистически не различались по приему гипотензивных препаратов (табл. 4), уровень АД явно зависел от СЛСИ. В 1-й систолическое и диастолическое АД были значительно выше ($p < 0,001$ для обоих показателей).

При изучении факторов, ассоциированных с патологическим СЛСИ, в анализ были включены переменные, представленные в таблице 5. При однофакторном анализе вероятность повышения СЛСИ возрастала с увеличением возраста, при повышении стажа курения, объема талии, систолического АД, креатинина крови; при наличии ОНМК, ИБС в анамнезе. Со снижением СЛСИ был связан женский пол. При многофакторном анализе независимая взаимосвязь с увеличением СЛСИ отмечена для таких факторов, как возраст пациентов (ОШ = 1,08; 95%-й ДИ: 1,05–1,10; $p < 0,001$) и повышенный уровень креатинина крови (ОШ = 1,02; 95%-ный ДИ: 1,00–1,03; $p = 0,0021$).

Средние уровни артериального давления и частота сердечных сокращений в обследованных группах

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа | P |
|--|----------------------|----------------------|---------|
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [LQ;UQ]) | 153,0 (143,3; 167,8) | 145,5 (134,0; 156,0) | < 0,001 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me[LQ;UQ]) | 95,8 (88,8; 105,8) | 92,0 (84,0; 100,0) | < 0,001 |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин (Me [LQ;UQ]) | 76,0 (69,5; 84,3) | 74,5 (68,5; 82,5) | 0,2000 |
| Прием гипотензивных препаратов, п (%) | 85 (68,6) | 390 (66,7) | 0,690 |

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с патологическим сердечно-лодыжечным сосудистым индексом, по данным логистического регрессионного анализа

| Показатели | Отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) | P |
|--|---|---------|
| <i>Однофакторный анализ</i> | | |
| Возраст | 1,07 (1,04–1,10) | < 0,001 |
| Женский пол | 0,67 (0,45–0,99) | 0,043 |
| Стаж курения | 1,06 (1,03–1,10) | < 0,001 |
| Инсульт в анамнезе | 2,60 (1,18–5,77) | 0,017 |
| Ишемическая болезнь сердца в анамнезе | 1,43 (0,87–2,33) | 0,100 |
| Повышенное систолическое артериальное давление | 1,0 (0,99–1,01) | 0,094 |
| Объем бедер | 0,98 (0,97–1,00) | 0,058 |
| Креатинин крови | 1,02 (1,00–1,30) | 0,004 |
| <i>Многофакторный анализ</i> | | |
| Возраст | 1,08 (1,05–1,10) | < 0,001 |
| Креатинин крови | 1,02 (1,00–1,03) | 0,0021 |

вливают на артериальную жесткость за счет эндотелиальной дисфункции и последующего ремоделирования сосудов. В разных когортах обследованных прослеживалась ассоциация патологического СЛСИ с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. У здоровых лиц значения СЛСИ, помимо возраста, коррелировали с показателями АД, стажем курения, уровнями холестерина и креатинина [5]. При обследовании здоровых людей значения СЛСИ $\geq 9,0$ были ассоциированы с увеличением возраста и мужским полом, а также наблюдалась тенденция к позитивной корреляции с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,06$), высоким АД ($p = 0,074$) и гипертриглицеридемией ($p = 0,088$) [10]. СЛСИ также был выше у больных с дислипидемией (Me — 8,08; 5-й и 95-й процентиля: 6,00; 10,05) по сравнению с контрольной группой (Me — 7,11; 5-й и 95-й процентиля: 5,77; 9,05; $p < 0,01$) [7].

Высокий психоэмоциональный стресс, связанный с большим объемом сверхурочной работы, ассоциировался с повышением вероятности выявления СЛСИ $\geq 9,0$ в 4,26 раза (95%-ный ДИ: 1,2–15,1) по сравнению с таковой у тех, кто сверхурочно не работал [9].

Больные с повышенным индексом массы миокарда ЛЖ имели более высокие значения СЛСИ, чем лица с нормальным его значением ($9,1 \pm 2,0$ против $7,9 \pm 1,6$; $p < 0,001$) [19]. При сочетании АГ и ИБС СЛСИ был выше, чем у больных с изолированной АГ и у здоровых лиц ($8,42 \pm 1,51$ против $7,92 \pm 1,11$ и $7,77 \pm 1,19$ соответственно; в обоих случаях $p < 0,05$) [27]. Пациенты с ИБС с патологическими

значениями СЛСИ были старше, у них чаще выявляли АГ, СД и поражение некоронарных артериальных бассейнов, чем при нормальных значениях СЛСИ [4].

Однако, если наличие АГ само по себе является предиктором повышения жесткости артерий и увеличения СЛСИ при сопоставлении с сравнимой по возрасту когортой без АГ [1, 24], то у больных АГ наблюдаются несколько другие закономерности, причем в тех или иных работах значимыми оказывались разные показатели. При обследовании больных АГ, получавших терапию не менее года, независимыми детерминантами СЛСИ при множественном регрессионном анализе стали возраст ($p < 0,001$), диаметр восходящей аорты ($p < 0,001$) и наличие СД ($p = 0,003$) [12]. У пациентов с АГ при низкой толерантности к физической нагрузке значения СЛСИ оказались выше ($8,50 \pm 0,12$), чем у таковых с более высоким уровнем потребления кислорода при спироэргометрии ($7,91 \pm 0,13$; $p < 0,05$), а также по сравнению со здоровыми лицами ($8,02 \pm 0,18$; $p < 0,05$) [25]. Конечно, при расширении числа изучаемых показателей можно выявить дополнительные ассоциации с СЛСИ. Так, у больных АГ отмечены его корреляции с уровнем окислительного стресса [13], функцией легких [14], в какой-то степени — с уровнем натрий-уретического пептида [12]. Тем не менее при изучении традиционных факторов риска только небольшое число изученных показателей ассоциировалось с патологическим СЛСИ среди обследованных с АГ, что отмечено и в настоящем исследовании.

Каково клиническое значение настоящего исследования? Во-первых, по результатам измерения артериальной жесткости значительная доля больных АГ из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого сердечно-сосудистого риска [1, 17]. Хотя в данном исследовании среди больных АГ патологический СЛСИ был у относительно немногих, но если учитывать и промежуточные значения СЛСИ (от 8,0 до 9,0), то таких пациентов уже заметно больше. Как показали наши исследования, в российской популяции больные с промежуточными значениями СЛСИ оказались ближе по своим характеристикам к пациентам с патологическим СЛСИ ($\geq 9,0$), чем с нормальным его значением ($< 8,0$) [6].

Во-вторых, оценка жесткости артериальной стенки в динамике позволяет дополнительно оценить прогноз пациентов, в ряде исследований показано, что стойкое повышение скорости распространения пульсовой волны во время лечения АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировано с высоким сердечно-сосудистым риском и неблагоприятным исходом [16, 26]. В этом плане измерение СЛСИ представляет удобную возможность динамической оценки, в частности для подбора оптимальной схемы медикаментозной терапии [11, 20].

В-третьих, контроль СЛСИ может оказаться полезным при коррекции факторов риска: обнаружено положительное влияние на данный показатель снижения веса, прекращения

курения, регулярных физических тренировок [21, 29]. Тем не менее прогностическое значение СЛСИ остается еще предметом изучения, как подчеркивается в недавнем обзоре [15]. Например, в Японии выполняется в настоящее время многоцентровое исследование Prospective study of the cardio-ankle vascular index as a predictive factor for cardiovascular events. Его целью является изучение дополнительной пользы использования СЛСИ как прогностического показателя кардиоваскулярных событий у 3000 больных высокого риска в течение 5 лет (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01859897). Кроме того, в данном исследовании планируется изучение вопроса, позволяет ли шкала Framingham-CAVI score, которая включает комбинацию Фремингемской шкалы и СЛСИ, улучшить прогноз по сравнению с обычными шкалами риска. Эксперты ожидают, что данное исследование

ответит на вопрос о пользе оценки СЛСИ в повседневной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В популяционной выборке патологический сердечно-лodyжечный сосудистый индекс (СЛСИ) ($\geq 9,0$) выявлен у 17,5% обследованных с АГ. Независимыми факторами, ассоциированными с ним, в данной когорте больных были возраст (ОШ = 1,08; 95%-ный ДИ: 1,05–1,10; $p < 0,001$) и уровень креатинина в крови (ОШ = 1,02; 95%-ный ДИ: 1,00–1,03; $p = 0,0021$). Оценка СЛСИ при АГ целесообразна для выявления больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, а также для определения эффективности медикаментозной терапии и коррекции факторов риска в ходе профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Копченков И. И., Гусева Т. Ф. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2015. № 2. С. 43–48.
2. Розова А. Н., Заирова А. Р., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ // Системные гипертензии. 2014. № 4. С. 42–48.
3. Сумин А. Н., Щеглова А. В., Баштанова Т. Б., Барбараш О. Л. Влияние патологического сердечно-лodyжечного сосудистого индекса на годовые результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезни сердца // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 3. С. 18–24.
4. Сумин А. Н., Щеглова А. В., Осокина А. В., Барбараш О. Л. и др. Сердечно-лodyжечный сосудистый индекс и непосредственные результаты коронарного шунтирования у больных ИБС // Рос. кардиол. журн. 2015. № 1 (117). С. 78–84.
5. Сумин А. Н., Щеглова А. В., Фёдорова Н. В., Артамонова Г. В. Значения сердечно-лodyжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 5. С. 67–72.
6. Щеглова А. В., Сумин А. Н., Фёдорова Н. В., Барбараш О. Л. и др. Взаимосвязь пограничных значений сердечно-лodyжечного сосудистого индекса с клинико-инструментальными показателями у больных ИБС // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 3. С. 91.
7. Dobsak P., Soska V., Sochor O., Jarkovsky J. et al. Increased cardio-ankle vascular index in hyperlipidemic patients without diabetes or hypertension // J. Atheroscler. Thromb. 2015. Vol. 22. N 3. P. 272–283.
8. Greenland P., Alpert J. S., Beller G. A., Benjamin E. J. et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. N 25. P. 50–103.
9. Hata K., Nakagawa T., Hasegawa M., Kitamura H. et al. Relationship between overtime work hours and cardio-ankle vascular index (CAVI): a cross-sectional study in Japan // J. Occup. Health. 2014. Vol. 56. N 4. P. 271–278.
10. Kawada T., Andou T., Fukumitsu M. Relationship between cardio-ankle vascular index and components of metabolic syndrome in combination with sex and age // Diabetes Metab. Syndr. 2014. Vol. 8. N 4. P. 42–44.
11. Kiuchi S., Hisatake S., Kawasaki M., Hirashima O. et al. Addition of a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor to a calcium channel blocker ameliorates arterial stiffness // Clin. Pharmacol. 2015. Vol. 8. N 7. P. 97–102.
12. Masugata H., Senda S., Inukai M., Muraio K. et al. Association of cardio-ankle vascular index with brain natriuretic peptide levels in hypertension // J. Atheroscler. Thromb. 2012. Vol. 19. N 3. P. 255–262.
13. Masugata H., Senda S., Muraio K., Inukai M. et al. Association between urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, an indicator of oxidative stress, and the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients // J. Atheroscler. Thromb. 2012. Vol. 19. N 8. P. 747–755.

14. Masugata H., Senda S., Okada H., Muraio K. et al. Association between arterial stiffness and pulmonary function in hypertensive patients // Hypertens. Res. 2012. Vol. 35. N 4. P. 388–392.
15. Miyoshi T., Ito H. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index // Pulse (Basel). 2016. Vol. 4. N 1. P. 11–23.
16. Otsuka K., Fukuda S., Shimada K., Suzuki K. et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Hypertens. Res. 2014. Vol. 37. N 11. P. 1014–1020.
17. Recommendations for the management of arterial hypertension ESH/ESC 2013. Working group on the management of arterial hypertension (European society of Hypertension and the European Society of Hypertension, ESH) and European society of Cardiology (European Society of Cardiology, ESC) // Cardiol. 2014. Vol. 1. N 105. P. 7–94.
18. Saji N., Kimura K., Yagita Y., Kawarai T. et al. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index // Hypertens. Res. 2015. Vol. 38. N 5. P. 323–328.
19. Schillaci G., Battista F., Settini L., Anastasio F. et al. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease // Hypertens. Res. 2015. Vol. 38. N 1. P. 68–73.
20. Shibata T., Tsutsumi J., Hasegawa J., Sato N. et al. Effects of add-on therapy consisting of a selective mineralocorticoid receptor blocker on arterial stiffness in patients with uncontrolled hypertension // Intern. Med. 2015. Vol. 54. N 13. P. 1583–1589.
21. Shirai K., Saiki A., Nagayama D., Tatsuno I. et al. The role of monitoring arterial stiffness with cardio-ankle vascular index in the control of lifestyle-related diseases // Pulse (Basel). 2015. Vol. 3. N 2. P. 118–133.
22. Shirai K., Utino J., Saiki A., Endo K. et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) // Curr. Hypertens. Rev. 2013. Vol. 9. N 1. P. 66–75.
23. Sorokin A., Kotani K., Bushueva O., Taniguchi N. et al. The cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index in young Russians // J. Atheroscler. Thromb. 2015. Vol. 22. N 2. P. 211–218.
24. Sun C. K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness // Integr. Blood Press Control. 2013. Vol. 30. N 6. P. 27–38.
25. Tanisawa K., Ito T., Sun X., Kawakami R. et al. Cardiorespiratory fitness is a strong predictor of the cardio-ankle vascular index in hypertensive middle-aged and elderly Japanese men // J. Atheroscler. Thromb. 2015. Vol. 22. N 4. P. 379–389.
26. Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L., Avolio A. P. et al. on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. 2015. Vol. 66. N 3. P. 698–722.
27. Wang H., Liu J., Zhao H., Zhou Y. et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertension and coronary heart disease subjects // J. Am. Soc. Hypertens. 2014. Vol. 8. N 9. P. 637–643.
28. Wang H., Shirai K., Liu J., Lu N. et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects // Clin. Exp. Hypertens. 2014. Vol. 36. N 8. P. 596–601.
29. Wu C. F., Liu P. Y., Wu T. J., Hung Y. et al. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review // World J. Cardiol. 2015. Vol. 7. N 11. P. 742–753. 

Библиографическая ссылка:

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Фёдорова Н. В., Артамонова Г. В. Сердечно-лodyжечный сосудистый индекс у больных артериальной гипертензией // Доктор.Ру. 2016. № 11 (128). С. 28–32.

Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца

Н. О. Лысенкова, М. И. Румянцев, А. Е. Кратнов

Ярославский государственный медицинский университет

Цель обзора: рассмотреть вопросы нестабильности миокарда у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС).

Основные положения. Эпидемиологические, клинические и морфологические данные убедительно доказывают тесную взаимосвязь развития кардиальной смерти с особенностями вегетативных влияний на деятельность сердца у пациентов с ИБС. У таких больных происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, это обусловлено анатомическими и функциональными изменениями миокарда.

Заключение. Рассогласования между электрофизиологическими процессами в миокарде, эфферентной импульсацией из центральных структур и состоянием афферентных связей, а также дисфункция самих центральных нервных структур могут служить причиной электрической нестабильности миокарда и способствовать возникновению фатальных нарушений сердечного ритма, приводящих к кардиальной смерти.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, ишемическая болезнь сердца, кардиальная смерть, нарушения ритма сердца.

Role of Autonomic Nervous System in Development of Fatal Rhythm Disturbances in Patients with Ischemic Heart Disease

N. O. Lysenkova, M. I. Rumyantsev, A. E. Kratnov

Yaroslavl State Medical University

Objective of the Review: To describe myocardial instability in patients with ischemic heart disease (IHD).

Key Points: Epidemiological, clinical and morphological data show clearly that there is a strong correlation between cardiac death and specific effects of the autonomic nervous system on the heart function in patients with IHD. In such patients, anatomical and functional changes in the myocardium cause a significant reorganization of the autonomic nervous system.

Conclusion: A mismatch between electrophysiological processes in the myocardium, efferent impulses from the central structures, and the state of afferent inputs as well as dysfunction of the central nervous structures may cause electrical myocardial instability and contribute to fatal rhythm disturbances resulting in cardiac death.

Keywords: autonomic nervous system, ischemic heart disease, cardiac death, heart rhythm disturbances.

Основной причиной и предвестником кардиальной смерти у больных ИБС являются потенциально опасными аритмии, обусловленные электрической нестабильностью сердца, что определяется сложным взаимодействием множества факторов: структурными изменениями в сердце [22], ишемией миокарда [1], дисфункцией ЛЖ, дисбалансом вегетативной нервной регуляции, нейрогуморальными механизмами [16], суточными биоритмами, нарушением процессов реполяризации миокарда [5], генетическими дефектами [32]. Существуют данные, согласно которым нестабильность электрофизиологических процессов в миокарде у пациентов, страдающих ИБС, в первую очередь связана с нарушением регуляции вегетативного и электролитного баланса [6, 7].

Сердце иннервируется вегетативной нервной системой (ВНС), состоящей из симпатических и парасимпатических нервов. Симпатические нервы, стимулируя β -адренорецепторы синусового узла, увеличивают ЧСС. Раздражение блуждающего нерва, в свою очередь, стимулирует М-холинорецепторы синусового узла, вследствие чего развивается брадикардия. Синусовый и атриовентрикулярный узлы находятся в основном под влиянием блуждающего нерва и в меньшей степени симпатического, в то время как желудочки контролируются преимущественно симпатическим нервом [25, 35].

Деятельность ВНС находится под контролем ЦНС и ряда гуморальных влияний. В продолговатом мозге расположен сердечно-сосудистый центр, который объединяет парасимпатический, симпатический и сосудодвигательный центры. Регуляция этих центров осуществляется подкорковыми узлами и корой головного мозга [34]. На ритмическую деятельность сердца влияют импульсы, исходящие из сердечно-аортального, синокаротидного и других сплетений. На сердечно-сосудистый центр также действуют гуморальные нарушения, изменения в крови (парциального давления углекислого газа и кислорода, кислотно-основного состояния), хеморецепторный рефлекс [10].

В состоянии покоя доминирует тонус вагуса, и изменчивость сердечной периодики в значительной степени зависит от его влияний. Вагусная и симпатическая активность постоянно взаимодействуют. Поскольку синусовый узел богат холинэстеразой, действие любого вагусного импульса краткосрочно, так как ацетилхолин быстро гидролизуется. Преобладание парасимпатических влияний над симпатическими может быть объяснено двумя независимыми механизмами: холинергически индуцируемым снижением высвобождения норадреналина в ответ на симпатическую стимуляцию и холинергическим подавлением ответа

Кратнов Андрей Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: aspirant-ygmu@yandex.ru

Лысенкова Наталья Олеговна — к. м. н., ассистент кафедры терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: Lysenkova@mail.ru

Румянцев Максим Иванович — к. м. н., ассистент кафедры терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: aspirant-ygmu@yandex.ru

на адренергический стимул. Аfferентная вагусная стимуляция приводит к рефлекторному возбуждению эfferентной вагусной активности и ингибированию эfferентной симпатической активности [35].

Эффекты противоположно ориентированного рефлекса опосредуются стимуляцией аfferентной симпатической активности [29]. Эfferентная вагусная активность также находится под тоническим сдерживающим влиянием аfferентной кардиальной симпатической активности [15]. Эfferентная симпатическая и вагусная импульсации, направленные на синусовый узел, характеризуются рядом, преимущественно синхронизированным с каждым сердечным циклом.

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В АРИТМОГЕНЕЗЕ

Литературные данные о роли вегетативной регуляции в аритмогенезе неоднозначны. В последнее время активно обсуждается положение о том, что повышение активности симпатического звена ВНС при ишемии миокарда приводит к возникновению нарушений ритма, тогда как активация парасимпатического звена обладает протективным эффектом [33]. Однако при гистологическом исследовании миокарда у пациентов, погибших внезапно, были выявлены нарушения автономной регуляции, обширные очаги истощения катехоламинов в адренергических сплетениях миокарда и изменения вегетативных нервных ганглиев. Показано, что ишемические изменения в области нижней стенки ЛЖ вызывают активацию парасимпатического отдела ВНС, а в передней стенке приводят к повышению тонуса симпатических аfferентных нервов [3].

При сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно при ИБС, отмечается выраженное ремоделирование миокарда, происходит перестройка ВНС сердца. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживают активация симпатoadrenalовой системы и снижение активности парасимпатического отдела ВНС, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной структурной перестройкой миокарда, что обуславливает увеличение электрической нестабильности, склонность к возникновению фатальных нарушений сердечного ритма [1, 2, 9, 17] и повышается риск кардиальной смерти.

Известно, что вагусное влияние понижает порог возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и обеспечивает антиаритмическую защиту, возможно, путем снижения возбудимости кардиомиоцитов, а симпатическое, напротив, повышает этот порог, что приводит к более частым аритмическим осложнениям. Выявлено, что в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) растет тонус симпатической нервной системы и уменьшается тонус парасимпатической. В ряде исследований обнаружено, что снижение вагусной активности или нарушение баланса влияний ВНС на синусовый ритм в пользу симпатического отдела, наблюдаемое уже в ранние сроки обострения ИБС, сопряжено с тяжестью заболевания и сохраняется не менее 6–12 месяцев [11, 14, 26]. Есть основания полагать, что этот дисбаланс связан с повышенным риском развития тяжелых осложнений и смерти: так, существуют свидетельства проаритмического эффекта уменьшения вагусных или повышения симпатических влияний на сердце, а также защитного действия противоположных изменений активности ВНС [9, 23, 27].

Исследования показали, что большинству эпизодов ишемии миокарда (61,8%) предшествовали значимые изменения тонуса ВНС (симпатической — 61,9%, парасимпатической — 38,1%) [4]. Остальные эпизоды (38,2%) возникали на фоне неизменной активности ВНС. Установлено, что повышение активности симпатической нервной системы статистически значимо уменьшает продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда и увеличивает длительность приступов спонтанной стенокардии. Органические изменения миокарда, особенно ИМ, оказывают значительное влияние в регуляторные процессы автономной нервной системы вследствие развития вегетативной денервации сердца. Нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы может быть обусловлено усилением симпато-симпатических [12, 28, 30, 31] и симпато-вагальных рефлексов [35]. Изменение геометрических свойств пораженного миокарда приводит к усилению аfferентной симпатической стимуляции вследствие механического раздражения нервных окончаний и к рефлекторному ослаблению парасимпатических воздействий на сердце [28]. Снижается также ответ клеток синусового узла на изменение нейрорегуляторных механизмов [36].

Достаточно хорошо освещен в литературе обсуждаемый в течение длительного времени вклад ВНС в генезис нарушений ритма сердца и внезапной кардиальной смерти у больных ИБС [13]. Известно, что по мере прогрессирования ИБС зоны ишемии, а также фиброза и кардиосклероза становятся более чувствительными к действию катехоламинов и поэтому реагируют на малейшие изменения симпатического тонуса [24]. В последние годы выявлено, что очаговые повреждения нервных волокон в желудочках сердца у больных с перенесенным ИМ могут приводить к нарушению реполяризации и таким образом способствовать электрической нестабильности миокарда [7, 8]. Обнаружено, что при ИМ и нестабильной стенокардии нарушения симпатической иннервации сердца превышают по площади и глубине зоны нарушенной перфузии, что объясняется большей чувствительностью нейрональных окончаний к ишемии. Предполагается, что адренергические влияния на кардиомиоциты у больных с ОКС усиливаются вследствие снижения захвата симпатическими окончаниями сердца поступающего из кровотока норадреналина [7].

Нервная регуляция является одним из наиболее важных механизмов, стабилизирующих электрическую активность сердца. Повреждения внутрисердечных нервных волокон и ганглиев могут лежать в основе серьезных нарушений образования импульсов и процессов реполяризации миокарда, проведения возбуждения. Длительные сравнительные клинические и патологоанатомические наблюдения свидетельствуют о том, что у больных, умерших внезапной кардиальной смертью, нервные волокна часто изменены вблизи проводящей системы сердца [19, 21]. Встречаются также очаговые повреждения нервных волокон в желудочках сердца, которые способны приводить к нарушению реполяризации и электрической нестабильности миокарда.

В литературе описаны связи между нервными волокнами и кардиомиоцитами, особенно расположенными вблизи проводящей системы, где в большом количестве проходят периферические нервы [18, 20, 28]. Не исключено, что поражение нервных сплетений в желудочках сердца, где определяется большое количество симпатических нервов [37], вызывает нарушения реполяризации из-за изменения

адренергических нервных влияний. Вблизи синусового узла могут повреждаться как симпатические, так и парасимпатические нервные элементы, и естественно предположить, что поражения нервных волокон разной медиаторной природы будут оказывать противоположное действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические, клинические и морфологические данные убедительно доказывают тесную взаимосвязь развития

кардиальной смерти с особенностями вегетативных влияний на деятельность сердца у пациентов с ИБС. Наличие структурной патологии сердца, рассогласование между эфферентной импульсацией из центральных структур, нейрогуморальными механизмами вегетативной активности и состоянием афферентных связей, а также дисфункции центральных нервных структур являются определяющими условиями для развития электрической нестабильности сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Акинина С. А. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: по результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (резонанс) // *Рос. кардиол. журн.* 2011. № 2. С. 59–64.
2. Бокерия Л. А., Ревиншвили А. Ш., Неминуций Н. М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.
3. Вахляев В. Д., Недоступ А. В., Царегородцев Д. А., Мазинг М. Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // *Рос. мед. журн.* 2000. № 2. С. 54–57.
4. Дзизинский А. А., Смирнова Ю. Ю., Белялов Ф. И. Оценка активности вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью исследования вариабельности ритма // *Кардиология.* 1999. Т. 39. № 1. С. 34–37.
5. Иванов Г. Г., Сметнев А. С., Сыркин А. Л., Дворников В. Е. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // *Кардиология.* 1998. Т. 38. № 12. С. 64–73.
6. Калинин М. Н., Дубровин И. А., Челноков В. С. Структурно-метаболические основы центральных механизмов внезапной сердечной смерти // *Кардиология.* 2001. Т. 41. № 4. С. 30–34.
7. Козловская И. Ю., Шитов В. Н., Самойленко Л. Е., Меркулова И. Н. и др. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией // *Кардиология.* 2004. Т. 44. № 7. С. 46–52.
8. Нифонтов Е. М., Шухалиев Д. Р., Богачев М. И., Красичков А. С. и др. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма // *Кардиология.* 2010. Т. 50. № 12. С. 4–9.
9. Algra A., Tijssen J. G. P., Roelandt J. R. T. C., Pool J. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // *Circulation.* 1993. Vol. 88. N 1. P. 180–185.
10. Bernardi L., Salvucci F., Suardi R., Soldá P. L. et al. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? // *Cardiovasc. Res.* 1990. Vol. 24. N 12. P. 969–981.
11. Bigger J. T. Jr., Fleiss J. L., Rolnitzky L. M., Steinman R. C. et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. Vol. 18. N 7. P. 1643–1649.
12. Brown A. M., Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors // *J. Physiol.* 1971. Vol. 212. N 3. P. 685–705.
13. Cao J. M., Fishblin M. C., Ham J. B., Lai W. W. et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia // *Circulation.* 2000. Vol. 101. N 16. P. 1960–1969.
14. Casolo G. C., Stroder P., Signorini C., Calzolari F. et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction // *Circulation.* 1992. Vol. 85. N 6. P. 2073–2079.
15. Cerati D., Schwartz P. J. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death // *Circ. Res.* 1991. Vol. 69. N 5. P. 1389–1401.
16. Chen S. W. A wavelet-based heart rate variability analysis for the study of nonsustained ventricular tachycardia // *Trans. Biomed. Eng.* 2002. Vol. 49. N 7. P. 736–742.
17. Ewing D. J. Heart rate variability: new risk factor in patients following myocardial infarction // *Clin. Cardiol.* 1991. Vol. 14. N 8. P. 683–685.
18. James T. N. Cholinergic mechanisms in the sinus node with particular reference to the actions of hemicholinium // *Circ. Res.* 1966. Vol. 19. N 2. P. 347–357.
19. James T. N. De subitaneis mortibus. XXVIII. Apoplexy of the heart // *Circulation.* 1978. Vol. 57. N 2. P. 385–391.
20. James T. N., Bear E. S., Lang K. F., Green E. W. et al. Adrenergic mechanisms in the sinus node // *Arch. Intern. Med.* 1970. Vol. 125. N 3. P. 512–547.
21. James T. N., Zipes D. P., Finegan F. E., Eisele J. W. et al. Cardiac ganglionitis associated with sudden unexpected death // *Ann. Intern. Med.* 1979. Vol. 91. N 5. P. 727–730.
22. Kaasik A., Ristimae T., Soopold U. The relationship between left ventricular mass and ventricular late potential in patients with myocardial infarction // *J. Coronary Art. Dis.* 2001. Vol. 4. N 1. P. 60.
23. Kent K. M., Smith E. R., Redwood O. R., Epstein S. E. Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influences of heart rate and vagal stimulation // *Circulation* // 1973. Vol. 47. N 2. P. 291–298.
24. Leenhardt A., Maison-Blanche P., Denjoy I., Cauchemez B. et al. Mechanism of spontaneous occurrence of tachycardia // *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1999. Vol. 92. N 1. P. 17–22.
25. Levy M. N. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart // *Circ. Res.* 1971. Vol. 29. N 5. P. 437–445.
26. Lombardi F., Sandrone G., Pempuner S., Sala R. et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 60. N 16. P. 1239–1245.
27. Lown B., Verrier R. L. Neural activity and ventricular fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 294. N 21. P. 1165–1170.
28. Malfatto G., Rosen T. S., Steinberg S. F., Ursell P. C. et al. Sympathetic neural modulation of cardiac impulse initiation and repolarization in the newborn rat // *Circ. Res.* 1990. Vol. 66. N 2. P. 427–437.
29. Malliani A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1982. Vol. 94. P. 11–74.
30. Malliani A., Recordati G., Schwarz P. J. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibers with atrial and ventricular endings // *J. Physiol.* 1973. Vol. 229. N 2. P. 457–469.
31. Malliani A., Schwartz P. J., Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion // *Am. J. Physiol.* 1969. Vol. 217. N 3. P. 703–709.
32. Nannenber E. A., Sijbrands E. J. G., Dijkman L. M., Alders M. et al. Mortality of inherited arrhythmia syndromes: insight into their natural history // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012. Vol. 5. N 2. P. 183–189.
33. Osaka M., Saitoh H., Sasabe N., Atarashi H. et al. Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 1996. Vol. 1. N 1. P. 3–11.
34. Saul J. P., Berger R. D., Albrecht P., Stein S. P. et al. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. N 4. Pt. 2. P. H1231–1245.
35. Schwartz P. J., Pagani M., Lombardi F., Malliani A. et al. A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat // *Circ. Res.* 1973. Vol. 32. N 2. P. 215–220.
36. Schwartz P. J., Vanoli E., Stramba-Badiale M., De Ferrari G. M. et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction // *Circulation.* 1988. Vol. 78. N 4. P. 969–979.
37. Shvaley V. N., Stropus R. A., Abraytis R. I., Sosunov A. A. et al. Ultrastructural and histochemical studies of the cardiac nervous system and the hypothalamohypophyseal-adrenal system in sudden cardiac death // *Sudden Cardiac Death, Proceedings of the Third USA — USSR Joint Symposium, Kaunas, USSR, June 29 — July 1, 1982. Washington: U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. DNEW Publication No. (NIH) 84–1604, 1984. P. 115–139.*
38. Urthaler F., Katholi C. R., Macy J., James T. N. Electrophysiological and mathematical characteristics of the escape rhythm during complete AV block // *Cardiovasc. Res.* 1974. Vol. 8. N 2. P. 173–186. 

Библиографическая ссылка:

Лысенкова Н. О., Румянцев М. И., Кратнов А. Е. Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Доктор.Ру.* 2016. № 11 (128). С. 33–35.

Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете

А. Г. Денисова^{1, 2}, И. П. Татарченко¹, Н. В. Позднякова^{1, 2}

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей

² Медико-санитарная часть № 59, г. Заречный (Пензенская область)

Цель исследования: изучение показателей структурно-функционального ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска.

Дизайн: открытое рандомизированное исследование с параллельными группами.

Материалы и методы. В исследование включили 165 больных СД2. Группа I (n = 40) — пациенты без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, группа II (n = 60) — больные с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, группа III (n = 65) — с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ. Комплексное обследование включало эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), суточное мониторирование артериального давления, регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ с выделением поздних потенциалов желудочков (ППЖ), анализ вариабельности и турбулентности ритма сердца.

Результаты. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) диагностирована у 45% пациентов группы I, у 86,7% больных группы II, у всех больных группы III. У пациентов с СД2 в сочетании с АГ и ИБС чаще регистрировались псевдонормальный (30,7%) и рестриктивный (18,5%) типы диастолической дисфункции ЛЖ при увеличении частоты клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (86,2%) и желудочковой экстрасистолии III–V градаций (44,6%). В группе III у 33,8% пациентов выявлены ППЖ, у 30,8% — патологические значения наклона турбулентности (< 2,5 мс/RR), у 29,2% — начало турбулентности > 0%.

Заключение. Гипертрофия и ремоделирование ЛЖ обуславливают нарушение его диастолической функции, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности и формированию электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: сахарный диабет, ремоделирование, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Using Structural and Geometric Parameters of Left Ventricle in Evaluation of Cardiac Electrical Remodeling in Patients with Diabetes Mellitus

A. G. Denisova^{1, 2}, I. P. Tatarchenko¹, N. V. Pozdnyakova^{1, 2}

¹ Penza Institute of Advanced Physician Training

² Medical Unit No. 59, Zarechny, Penza Region

Study Objective: To study the parameters of cardiac structural and functional remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with regard to cardiovascular risk factors.

Study Design: This was an open-label, randomized, parallel-group study.

Materials and Methods: The study included 165 patients with T2DM. Group I (n = 40) included patients with no history of cardiovascular disorders; Group II (n = 60) included patients with grade 1–2 hypertension; and Group III (n = 65) was made up of patients with ischemic heart disease (IHD) and hypertension. A comprehensive examination included: echocardiography, electrocardiogram (ECG) Holter monitoring, 24-hour blood pressure monitoring, detection of late-ventricular potentials in the signal-averaged ECG, and an analysis of heart-rate variability and turbulence.

Study Results: Left ventricular (LV) hypertrophy was detected in 45%, 86.7%, and 100% of patients in Groups I, II, and III, respectively. Compared to other study subjects, patients with T2DM, hypertension and IHD more often had pseudonormal (30.7%) and restrictive (18.5%) filling patterns of LV diastolic dysfunction and more frequently showed clinical signs of chronic heart failure (86.2%) and grade III–V ventricular extrasystoles (44.6%). Overall, 33.8% of patients in Group III had late ventricular potentials, and 30.8% of patients in this group had abnormal turbulence slope (TS) (TS < 2.5 ms/RR). A total of 29.2% of patients in Group III had turbulence onset (TO) of more than 0%.

Conclusion: Left ventricular hypertrophy and remodeling cause LV diastolic dysfunction and contribute to the worsening of heart failure and the development of electrical myocardial instability.

Keywords: diabetes mellitus, remodeling, left ventricular diastolic dysfunction.

Ремоделирование сердца представляет собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции и включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение геометрической характеристики желудочков [3]. Имеются данные о влиянии ремоделирования

сердца на прогноз в отношении не только возникновения аритмий, становления и прогрессирования сердечной недостаточности, но и в отношении сердечно-сосудистой смертности [1], так, от прогрессирования и декомпенсации ХСН умирает до 57% пациентов.

Денисова Алла Геннадьевна — к. м. н., декан терапевтического факультета, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России; врач-эндокринолог ФГБУЗ «МСЧ № 59» ФМБА России. 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. E-mail: giuv@sura.ru

Татарченко Иван Порфирьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. E-mail: giuv@sura.ru

Позднякова Надежда Викторовна — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России; главный терапевт ФГБУЗ «МСЧ № 59» ФМБА России; д. м. н., профессор. 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. E-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

При СД 2 типа (СД2) именно сердце признается важнейшей мишенью поражения. Сочетание инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений [5]. Ранним маркером поражения миокарда при СД2 считают диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ, отмечена патогенетическая взаимосвязь ДД и гипертрофии ЛЖ при развитии и прогрессировании ХСН [11]. Несмотря на имеющийся материал о патогенезе ремоделирования, результаты работ не отражают целостной картины формирования структурно-функциональных нарушений сердца у больных СД2 при ХСН. Вопрос о выраженности изменений сердца и факторов риска ремоделирования ЛЖ при СД2 остается нерешенным.

Цель исследования: изучение показателей структурно-функционального ремоделирования сердца у больных СД2 в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России.

Дизайн: открытое рандомизированное исследование с параллельными группами, продолжительность клинико-диагностического наблюдения составила 3 года. От каждого пациента было получено информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Под наблюдением находились 165 больных (91 мужчина и 74 женщины), средний возраст — $58,3 \pm 4,9$ года.

В группу I (n = 40) включили пациентов с СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, в группу II

(n = 60) — с СД2 и АГ 1–2-й степени, в группу III (n = 65) — больных ИБС при наличии СД2 и АГ (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись наличие СД2, диастолическая сердечная недостаточность при фракции выброса (ФВ) ЛЖ более 50%. Дополнительным критерием для отбора пациентов в группу II считали АГ с повышением показателей систолического АД не более 180 мм рт. ст. и диастолического АД не более 110 мм рт. ст., в группу III — наличие ИБС (стабильной стенокардии напряжения) со стабильным течением на протяжении предшествующего месяца. Функциональный класс ХСН определяли согласно критериям NYHA и Национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН [7]. Уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов составлял $6,7 \pm 2,8\%$.

Критерии исключения: АД выше 180/110 мм рт. ст. (АГ 3-й степени); хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью; хроническая печеночная недостаточность; хроническая почечная недостаточность; ХСН IV функционального класса; наличие в анамнезе мозгового инсульта.

Обследование, кроме проведения клинико-лабораторных исследований, включало ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД), регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ) с выделением поздних потенциалов желудочков (ППЖ), анализ вариабельности ритма (BPC) и турбулентности ритма сердца.

ЭхоКГ выполняли на аппарате VIVID E9 (GE Healthcare) в режиме секторального сканирования с использованием цветового доплеровского картирования, тканевого, импульсного и непрерывноволнового доплеров.

В качестве диагностических критериев нарушения диастолической функции ЛЖ использованы ультразвуковые

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

| Показатель | Группа I | Группа II | Группа III |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Число больных | 40 | 60 | 65 |
| Мужчины/женщины | 18/22 | 32/28 | 36/29 |
| Возраст, годы | $55,8 \pm 2,2$ | $57,8 \pm 3,8$ | $59,8 \pm 4,3$ |
| Курение (мужчины/женщины, n) | 16/5 | 21/8 | 22/10 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | $33,3 \pm 5,1$ | $32,3 \pm 4,4$ | $33,4 \pm 3,6$ |
| Степень артериальной гипертензии, n (%): | | | |
| • 1-я | – | 31 (51,7) | 28 (43,1) |
| • 2-я | – | 29 (48,3) | 37 (56,9) |
| Функциональный класс стабильной стенокардии напряжения, n (%): | | | |
| • I | – | – | 22 (33,9) |
| • II | – | – | 24 (36,9) |
| • III | – | – | 19 (29,2) |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) | – | – | 35 (53,8) |
| Отягощенный наследственный анамнез, n (%): | | | |
| • по сахарному диабету | 29 (72,5) | 34 (56,7) | 36 (55,4) |
| • по сердечно-сосудистым заболеваниям | 24 (60,0) | 45 (75,0) | 54 (83,1) |
| Длительность заболеваний, годы: | | | |
| • ишемическая болезнь сердца | – | – | $6,9 \pm 1,6$ |
| • артериальная гипертензия | – | $8,2 \pm 4,3$ | $7,1 \pm 2,4$ |
| • сахарный диабет | $3,8 \pm 1,5$ | $7,7 \pm 3,8$ | $8,7 \pm 2,2$ |
| Дислипидемия*, n (%) | 26 (65,0) | 47 (78,3) | 48 (73,8) |
| Клинические признаки хронической сердечной недостаточности, n (%) | 7 (17,5) | 38 (63,3) | 56 (86,2) |

* Общий холестерин (ХС) менее 4,0 ммоль/л; ХС липопротеинов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л; ХС липопротеинов высокой плотности более 1 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин; триглицериды менее 1,7 ммоль/л.

нормативы Европейского общества кардиологов, рекомендованные Всероссийским научным обществом кардиологов [7]:

- соотношение $E/A < 1$ или > 2 , где E — максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (см/с), A — максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (см/с);
- время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) < 150 или > 220 мс;
- время изоволюметрического расслабления (IVRT) < 60 или > 100 мс.

Типы ДД ЛЖ: аномальная релаксация ($E/A < 0,9$; DT > 240 мс), псевдонормальный ($1,1 \leq E/A \leq 2$) и рестриктивный ($E/A > 2$; DT < 160 мс). Для оценки выраженности диастолических нарушений применялась тканевая доплерография с изучением максимальных скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана: E' (см/с) — пиковая скорость раннего диастолического расслабления, A' (см/с) — пиковая скорость в фазу систолы предсердий; отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E').

На основе показателей относительной толщины стенки (ОТС) и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы его ремоделирования: нормальная геометрия — при нормальном значении ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ $< 0,45$; концентрическое ремоделирование — при нормальном ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ $\geq 0,45$; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — при ИММ ЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ $< 0,45$; концентрическая гипертрофия — при ИММ ЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ $\geq 0,45$.

При холтеровском мониторингировании ЭКГ (комплекс 000 «ДМС Передовые технологии») анализировали положение сегмента ST в режиме повседневной активности при обязательном ведении пациентом дневника с отражением характера деятельности и субъективных ощущений, рассчитывали общую продолжительность эпизодов ишемии за сутки, максимальную глубину снижения сегмента ST; изучали желудочковые нарушения ритма, суточную вариабельность R-R интервалов, показатели турбулентности ритма сердца (начало турбулентности — T0, наклон турбулентности — TS).

При СМАД (система VPLab) определяли средние значения АД за сутки, день и ночь; показатели нагрузки давлением

(индекс времени гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный индекс (степень ночного снижения АД), суточную вариабельность систолического и диастолического АД.

Для анализа ППЖ использовали программное обеспечение аппарата CARDIOVIT AT-10 (Schiller), учитывали показатели СУ-ЭКГ: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (HF QRS-Dauer), среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс комплекса QRS (RMS 40), продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце фильтрованного комплекса QRS (LAN Fd). Патологическими параметрами СУ-ЭКГ считали HF QRS-Dauer более 114 мс, RMS 40 менее 25 мкВ, LAN Fd более 38 мс.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проведены в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc., версия 6.0.). При оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона (r). При исследовании взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все обследованные пациенты имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ при нормальных показателях ФВ более 50% (табл. 2), но при этом у всех больных СД2 отметили ультразвуковые признаки ДД ЛЖ (табл. 3). Аномальная релаксация ЛЖ выявлена у 85% пациентов группы I и у 70% группы II, что статистически значимо выше в сравнении с группой III — 50,8% ($p < 0,05$). Следует отметить, что ДД ЛЖ была самой выраженной у больных СД2 в сочетании с АГ и ИБС: чаще регистрировались псевдонормальный (30,7%) и рестриктивный (18,5%) типы ДД ЛЖ при увеличении частоты клинических проявлений ХСН (86,2%).

Анализ структурно-геометрических показателей левых камер сердца показал, что в группах II и III в сравнении с группой I имело место нарастание дилатации полостей (конечного диастолического и систолического объема) и увеличение массы миокарда ЛЖ. Установлена корреляционная связь степени тяжести ДД ЛЖ с ФВ ЛЖ: $r = -0,48$ ($p < 0,04$); с индексом конечного диастолического объема: $r = 0,51$ ($p = 0,02$); с ИММ ЛЖ: $r = 0,45$ ($p = 0,034$).

Гипертрофия ЛЖ диагностирована у большинства пациентов группы II (86,7%), у всех больных группы III, в то время

Таблица 2

Морфофункциональные параметры сердца в группах исследования по данным эхокардиографии ($M \pm m$)

| Показатели | Группа I | Группа II | Группа III |
|--|---------------|--------------|--------------|
| Конечный диастолический объем, мл | 149,7 ± 4,1* | 168,6 ± 6,2 | 170,3 ± 5,8 |
| Конечный систолический объем, мл | 61,4 ± 2,9* | 68,1 ± 3,1 | 77,5 ± 3,7 |
| Фракция выброса, % | 59,2 ± 2,4 | 57,6 ± 2,5 | 54,8 ± 3,2 |
| Фракция систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка, % | 35,4 ± 0,6 | 33,7 ± 0,9 | 31,7 ± 0,6 |
| Толщина задней стенки левого желудочка, см | 11,8 ± 0,24 | 12,2 ± 0,21 | 12,5 ± 0,32 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, см | 11,2 ± 0,25 | 11,9 ± 0,22 | 12,4 ± 0,32 |
| Относительная толщина стенок левого желудочка | 0,47 ± 0,05 | 0,49 ± 0,08 | 0,52 ± 0,03 |
| Масса миокарда левого желудочка, г | 274,5 ± 14,5* | 302,4 ± 12,5 | 312,4 ± 10,5 |
| Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² | 117,8 ± 4,5* | 136,4 ± 5,7 | 148,6 ± 4,8 |
| E'/A' | 0,85 ± 0,04* | 0,74 ± 0,03 | 0,64 ± 0,03 |
| E/E' | 13,1 ± 0,3* | 15,2 ± 0,24 | 16,6 ± 0,32 |

* Отличия группы I от групп II и III статистически значимы ($p < 0,05$).

как в группе I — только у 45% пациентов ($p < 0,05$). Анализ индивидуальных данных об ОТС и ИММ ЛЖ позволил определить различные варианты его структурно-геометрического ремоделирования (см. табл. 3). Между группами обнаружены существенные расхождения в характере ремоделирования ЛЖ. В группе I нормальная геометрия отмечена у 22 (55,0%), концентрическое ремоделирование — у 17 (42,5%), концентрическая гипертрофия — у 1 (2,5%) больного.

При сочетании СД2 с АГ (группа II) преобладали концентрическое ремоделирование (36,7%) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (31,7%). У 11 (18,3%) больных выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ.

В группе III частота различных вариантов ремоделирования ЛЖ была сопоставимой при отсутствии нормальной геометрии ЛЖ. Следует отметить, что именно у пациентов с эксцентрической ($n = 24$) и концентрической ($n = 19$) гипертрофией в сравнении с больными с концентрическим ремоделированием ЛЖ ($n = 22$) была выше частота встречаемости перенесенного инфаркта миокарда (соответственно 16, 17 и 2 пациента) и клинических проявлений ХСН (соответственно 95,8%, 100% и 63,6%).

Учитывая роль гемодинамических нарушений в развитии структурно-геометрических особенностей ремоделирования сердца провели корреляционный анализ параметров структурно-геометрического ремоделирования миокарда ЛЖ с показателями СМАД. Установлена корреляционная связь между недостаточной степенью ночного снижения АД и ОТС ЛЖ ($r = 0,59$; $p < 0,002$), патологическим повышением АД в ночные часы и ИММ ЛЖ ($r = 0,64$; $p < 0,003$), что указывает на значимость при формировании ремоделирования сердца у больных СД2 при сочетании с АГ не только гемодинамической перегрузки давлением, но и нарушений циркадного ритма АД. Выявлена связь длительности АГ с ИММ ЛЖ ($r = -0,59$; $p < 0,05$), с ОТС ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

Учитывая значение электрического ремоделирования при структурно-геометрических изменениях ЛЖ, провели в собственном исследовании анализ показателей СУ-ЭКГ и ВРС.

Электрическая стабильность миокарда зависит преимущественно от синергизма двух отделов вегетативной нервной системы: симпатической и парасимпатической. Полученные

данные свидетельствуют о снижении вагусной активности и нарушении баланса вегетативных влияний в пользу симпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее низкие значения ВРС отмечены в группе III. Стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN) в данной группе — $22,7 \pm 3,2$ мс, у 38 (58,5%) пациентов значение SDNN не превышало 20 мс. LF/HF — соотношение мощности спектра симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы — составило $5,46 \pm 0,31$ усл. ед. У больных групп I и II показатели ВРС оказались сопоставимыми (см. табл. 3). В группе I нарушение показателя, отражающего суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм, LF/HF ($7,84 \pm 0,65$ усл. ед.) и снижение SDNN менее 50 мс ($41,8 \pm 5,6$ мс) отметили у 72,5% пациентов. В группе II нарушения нейрогуморальной регуляции, указывающие на повышенную симпатическую активность, диагностированы у 78,3% больных: SDNN — $43,7 \pm 4,2$ мс; LF/HF — $8,39 \pm 0,72$ усл. ед.

Патологические значения TS ($TS < 2,5$ мс/RR) и $TO > 0\%$ чаще наблюдались в группе III: соответственно у 30,8% и 29,2% пациентов. Выявлена обратная корреляционная связь значений TO с ФВ ЛЖ ($R = -0,497$; $p < 0,05$), изменения TS с ФВ ЛЖ ($R = 0,419$; $p < 0,05$). Однако более убедительна связь параметров турбулентности с показателями диастолической функции ЛЖ: TO с E'/A' ($R = -0,524$; $p < 0,01$) и E/E' ($R = -0,588$; $p < 0,01$); TS с E'/A' ($R = 0,491$; $p < 0,05$) и E/E' ($R = 0,553$; $p < 0,05$).

Патологические изменения в миокарде сопровождаются различными нарушениями электрической активности сердца, и ППЖ, являясь отражением фрагментированной задержанной электрической активности, прогностически неблагоприятны в плане возникновения фатально опасных нарушений ритма. Частота регистрации патологических показателей СУ-ЭКГ в группе III (33,8%) была больше в сравнении с группой I (10%) и группой II (16,7%), $p < 0,05$.

Желудочковые нарушения ритма выявлены у всех больных группы III, статистически значимо выше в этой группе, чем в остальных, была частота регистрации желудочковой экстрасистолии высоких градаций (III–V градаций) — 44,6% ($p < 0,05$). Получена значимая связь желудочковой

Таблица 3

Анализ электрического и структурно-геометрического ремоделирования сердца в группах исследования, n (%)

| Показатели | Группа I | Группа II | Группа III |
|--|------------|-----------|--------------|
| Диастолическая дисфункция левого желудочка: | | | |
| • аномальная релаксация | 34 (85,0)* | 42 (70,0) | 33 (50,8)** |
| • псевдонормальный тип | 6 (15,0)* | 14 (23,3) | 20 (30,7) |
| • рестриктивный тип | – | 4 (6,7) | 12 (18,5)** |
| Нормальная геометрия | 22 (55,0)* | 8 (13,3) | – |
| Концентрическое ремоделирование | 17 (42,5)* | 22 (36,7) | 22 (33,8) |
| Эксцентрическая гипертрофия | –* | 19 (31,7) | 24 (37,0) |
| Концентрическая гипертрофия | 1 (2,5)* | 11 (18,3) | 19 (29,2)** |
| Наличие поздних потенциалов желудочков | 4 (10,0) | 10 (16,7) | 22 (33,8)** |
| Нарушение variability ритма сердца | 29 (72,5) | 47 (78,3) | 64 (98,5)** |
| Начало турбулентности $> 0\%$ | 8 (20,0) | 11 (18,3) | 19 (29,2)** |
| Наклон турбулентности $< 2,5$ мс/RR | 7 (17,5) | 12 (20,0) | 20 (30,8)** |
| Желудочковые нарушения ритма, | 26 (65,0)* | 46 (76,7) | 65 (100,0)** |
| в том числе желудочковая экстрасистолия III–V градаций | 8 (20,0)* | 16 (26,7) | 29 (44,6)** |

* Отличия группы I от групп II и III статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия группы II и от группы III статистически значимы ($p < 0,05$).

экстрасистолии IV–V градаций с HF QRS-Dauer ($R = 0,694$; $p < 0,05$), с LAH Fd ($R = 0,5197$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность СД признается экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией, при этом известно о связанных с ним кардиоваскулярных событиях. Частота ИБС среди больных СД2 выше в 2–4 раза, АГ — в 3 раза, чем среди лиц без этого заболевания. Сочетание ИБС и СД повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Течение ИБС часто заканчивается внезапной аритмической смертью, а среди больных СД риск такого исхода увеличивается в 2 раза [4]. Считаем, что у пациентов с СД при сопутствующих АГ и ИБС особая роль в сердечно-сосудистом континууме принадлежит электрическому ремоделированию миокарда. В замедлении развития макрососудистых осложнений, обусловленных метаболическими отклонениями и приводящих к прогрессированию атеросклероза, сердечно-сосудистым катастрофам, состоит главная задача при динамическом наблюдении за пациентами.

Несомненно, дисфункция ЛЖ является серьезным следствием ИБС и АГ, но у больных СД2 ДД сердца может опережать нарушение систолической функции ЛЖ и, более того, изолированно приводить к появлению симптомов ХСН. В нашем исследовании эхокардиографические признаки нарушения диастолической функции при сохраненной ФВ ЛЖ выявлены у всех больных СД2, однако при сочетании СД2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ и ИБС) степень выраженности диастолических расстройств нарастала, что проявлялось в увеличении частоты псевдонормального и рестриктивного типов ДД в группах II и III: соответственно 23,3% и 6,7%; 30,7% и 18,5% (для всех случаев $p < 0,05$).

В основе формирования дисфункции ЛЖ и ХСН лежат процессы, связанные со структурными изменениями кардиомиоцитов на фоне хронической гипоперфузии, а также повышение диастолической жесткости и нарушение активной релаксации миокарда, реактивные изменения опорно-трофического остова, уменьшение диастолического наполнения и ремоделирование с сегментарными нарушениями структуры [8]. Полученные нами данные позволяют утверждать, что степень выраженности ДД ЛЖ при СД2 является прогностически значимым фактором в формировании ХСН: частота клинических проявлений ХСН в группе I — 17,5%, в группе III — 86,2% ($p < 0,03$).

Высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений при нарушениях углеводного обмена связываем с развитием гипертрофии ЛЖ, его ремоделированием. Преобладание концентрического типа ремоделирования ЛЖ у пациентов групп I (42,5%) и II (36,7%) объясняется компенсаторным характером гипертрофии ЛЖ [2]. С другой стороны, увеличение частоты концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ у больных СД2 в сочетании с АГ и ИБС (соответственно 29,2% и 37,0%) может свидетельствовать об усилении структурных и геометрических изменений сердца, способствующих не только нарушению геометрической формы желудочка и увеличению напряжения его стенок, но и дальнейшему возрастанию миокардиального стресса, что сопровождается прогрессированием сердечной недостаточности.

Наши наблюдения указывают на один из важнейших факторов структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ — циркадные колебания АД у больных СД2. Получена связь длительности АГ с ИММ ЛЖ ($r = -0,59$; $p < 0,05$), с ОТС ($r = -0,54$; $p < 0,05$). Активация симпатoadренальной системы, стимуляция выработки ренина и ангиотензина II с последующим

увеличением образования альдостерона способствуют трансформации гиперкинетического варианта гипертензии в объемно-зависимый, при этом гипертрофические и пролиферативные процессы, приводящие к концентрической гипертрофии ЛЖ, дополняются процессами перегрузки сердца объемом, что приводит к эксцентрическому ремоделированию ЛЖ [10].

Изменения диастолической функции могут служить надежным и чувствительным маркером как раннего, так и более позднего повреждения миокарда. Патологические изменения в миокарде сопровождаются различными нарушениями электрической активности сердца [6]. Анализ ППЖ позволяет оценить аритмогенный субстрат у больных СД2 с ДД ЛЖ. В группе III частота ППЖ выше в сравнении с группой I (соответственно 33,8% и 10,0%). На фоне инсулинорезистентности и гиперинсулиемии в условиях лимитированного коронарного кровотока присутствуют изменения на клеточно-тканевом уровне: гетерогенность сократительного миокарда вследствие чередования кардиомиоцитов с различной активностью оксиредуктаз, их диссеминированные повреждения, гипертрофия, атрофия и апоптоз; интерстициальный отек и явления кардиосклероза, нарушающие консолидацию клеток миокарда. Все эти процессы усиливают проявления негетерогенности процессов деполяризации и способствуют формированию ППЖ.

Мы не исключаем, что возможной причиной возникновения фрагментированной электрической активности миокарда у больных групп I (10,0%) и II (16,7%) являются нарушения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, в том числе и вследствие повышения конечного диастолического давления, увеличения степени напряжения стенки ЛЖ.

Негетерогенностью электрофизиологических свойств ткани объясняем корреляционную зависимость показателей СУ-ЭКГ: продолжительность фильтрованного QRS комплекса — HF QRS-Dauer, продолжительность замедленной фрагментации LAH Fd с желудочковой экстрасистолией высоких градаций. Негетерогенность волны деполяризации миокарда создает условия для формирования аритмогенного субстрата и развития прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий.

Считаем, что «болевы́е точки» дисфункции ЛЖ при СД2 — нарушения нейрогуморальной регуляции: рост альдостероновой и симпатической активности, уровня и активности ангиотензина II, брадикинина, уменьшение парасимпатической и барорецепторной активности [9]. Проведенный анализ показателей вегетативных воздействий на сердечный ритм указывает на повышенную симпатическую активность во всех группах при более выраженных изменениях у больных СД в сочетании с коронарной недостаточностью. Мы выявили положительную связь Т0 с параметрами СУ-ЭКГ: с продолжительностью фильтрованного QRS комплекса HF QRS-Dauer ($r = 0,563$; $p < 0,05$); амплитудой фрагментированной активности RMS ($R = 0,472$; $p < 0,05$); продолжительностью LAH Fd ($R = 0,495$; $p < 0,05$). Полученные данные позволяют утверждать, что направленность вегетативных изменений в регуляции синусового ритма у больных СД2 не столь однозначна: для определения неблагоприятного прогноза заболевания необходимо учитывать различные составляющие электрической нестабильности сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (АГ, ИБС) при изучении особенностей структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с формированием дисфункции ЛЖ

должно учитываться в прогнозировании кардиоваскулярного риска. Изменения диастолической функции могут служить чувствительным маркером как раннего, так и более позднего повреждения миокарда. Гипертрофия и ремоделирование

ЛЖ с сегментарными изменениями структуры обуславливают нарушение диастолической функции ЛЖ, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности и формированию электрической нестабильности миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арболишвили Г. Н., Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Беленков Ю. Н. Связь различных показателей variability ритма с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка // *Сердечная недостаточность*. 2006. Т. 7. № 4 (38). С. 172–178.
2. Беляя Н. В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии // *Межд. мед. журн.* 2006. № 2. С. 15–18.
3. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // *Сердечная недостаточность*. 2004. Т. 5. № 4. С. 161–164.
4. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Басарзадаева Т. С. Предикторы внезапной сердечной смерти // *Анн. аритмологии*. 2009. № 4. С. 41–49.
5. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // *Сахарный диабет*. 2010. № 3. С. 6–13.
6. Иванов Г. Г., Грачев С. В., Сыркин А. Л. Электрокардиография высокого разрешения. М.: Триада X, 2003. 304 с.
7. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В. 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 // *Сердечная недостаточность*. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379–472.
8. Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Морозова О. И., Секерко С. И. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца (патофизиологические, клинические и инструментальные аспекты, оптимизация терапии). Пенза, 2009. 174 с.
9. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // *Сердце*. 2006. № 1. С. 18–23.
10. Ohara T., Little W. C. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease // *Curr. Opin. Cardiol.* 2010. Vol. 25. N 6. P. 613–621.
11. Vanhecke T. E., Kim R., Raheem S. Z., McCullough P. A. Myocardial ischemia in patients with diastolic dysfunction and heart failure // *Curr. Cardiol. Rep.* 2010. Vol. 12. N 3. P. 216–222. 

Библиографическая ссылка:

Денисова А. Г., Татарченко И. П., Позднякова Н. В. Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете // *Доктор.Ру*. 2016. № 11 (128). С. 36–41.

Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция и статином — первая политаблетка

С. В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Цель обзора: анализ перспектив применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Основные положения. С позиций доказательной медицины сочетание амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента является комбинацией выбора для пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с сахарным диабетом, микро- и макроальбуминурией и поражением органов-мишеней. Розувастатин обеспечивает снижение уровней липопротеидов низкой плотности на 40–50% и триглицеридов и повышение содержания липопротеидов высокой плотности. Помимо этого розувастатин обладает рядом плеiotропных свойств, оказывающих положительное влияние в условиях некардиологической патологии. В ряде исследований показано, что комбинация амлодипина и статина в наибольшей степени обеспечивает достижение целевых уровней не только липидов, но и артериального давления в результате синергетического взаимодействия.

Заключение. Принципиально новая фиксированная комбинация позволяет реализовать стратегию poly pill в условиях реальной клинической практики и добиваться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, по экспертной оценке, до 80%.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокий кардиоваскулярный риск, комбинированная антигипертензивная терапия, амлодипин, лизиноприл, розувастатин.

First Polytablet: Fixed-Dose Combination of Angiotensin-Converting Enzyme, Calcium Antagonist, and Statin

S. V. Nedogoda

Volgograd State Medical University

Objective of the Review: To analyze the potential uses of a fixed-dose combination of amlodipine, lisonopril, and rosuvastatin in treating patients with hypertension.

Key Points: Evidence-based medicine has shown that a combination of amlodipine and an angiotensin-converting enzyme is the combination of choice for hypertensive patients who are at high risk of cardiovascular complications, including those who have diabetes, microalbuminuria, overt proteinuria, and end-organ damage. Rosuvastatin reduces levels of low-density lipoproteins by 40-50%, decreases triglycerides, and increases high-density lipoproteins. In addition, rosuvastatin produces a number of beneficial pleiotropic effects in non-cardiac diseases. Some studies showed that a combination of amlodipine and statin helps most effectively achieve target levels of lipids and blood pressure due to the synergistic effect of its components.

Conclusion: This groundbreaking fixed-dose combination helps implement the poly pill strategy into real-world clinical practice and achieve the greatest reduction in cardiovascular risk, estimated to be up to 80%.

Keywords: hypertension, high cardiovascular risk, combination antihypertensive therapy, amlodipine, lisonopril, rosuvastatin.

Фиксированная комбинация ингибитора АПФ (иАПФ) (лизиноприла) с антагонистом кальция (амлодипином) и статином (розувастатином) является первой полнодозовой политаблеткой (poly pill), которая пришла в реальную клиническую практику в отличие от своих предшественников, состоявших из низких доз тиазида (12,5 мг), атенолола (50 мг), рамиприла (5 мг), симвастатина (20 мг) и ацетилсалициловой кислоты (100 мг).

Представляется целесообразным рассмотреть составляющие новой комбинации с позиций доказательной медицины, что позволит четко представить спектр ее клинических преимуществ.

В настоящее время амлодипин — представитель антагонистов кальция из подгруппы дигидропиридинов — прочно занял одну из лидирующих позиций среди большого числа антигипертензивных препаратов. Это обусловлено не только клинико-фармакологическими особенностями амлодипина, но и имеющейся в настоящее время доказательной базой его применения при АГ.

В механизме действия дигидропиридиновых антагонистов кальция основной является способность вызывать дилатацию периферических артерий. В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция — верапамила и дилтиазема — дигидропиридиновые незначительно влияют на сократимость миокарда и вообще не воздействуют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Эти их свойства в значительной степени определяют особенности клинического применения.

Амлодипин обладает длительным периодом полувыведения (35–45 ч), что гарантирует поддержание постоянного его уровня в крови. По этой же причине при приеме амлодипина гораздо реже возникают побочные явления, типичные для короткодействующих антагонистов кальция.

К несомненным достоинствам амлодипина можно отнести наличие у него антиангинального эффекта, подтвержденного результатами исследования Circadian Anti-Ischemia Program in Europe [13] у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Недогода Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Наиболее важными с позиций доказательной медицины стали перечисленные ниже исследования по применению амлодипина при АГ.

- В Treatment of Mild Hypertension Study сравнивалась эффективность различных классов гипотензивных препаратов у больных с мягкой АГ. При одинаковой эффективности с β -блокаторами, диуретиками, иАПФ и α -адреноблокаторами амлодипин обеспечивал наилучшую приверженность пациентов к лечению [36].
- Исследование Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE), в которое были включены 15 245 больных АГ старше 50 лет, имевших повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, показало, что гипотензивный эффект амлодипина более выражен, особенно в первые месяцы лечения, по сравнению с валсартаном [27].
- В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) сравнивали влияние двух терапевтических тактик на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у 19 257 пациентов с АГ и тремя или более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты 1-й группы получали амлодипин в дозе 5–10 мг/сут, к которому при необходимости добавлялся периндоприл в дозе 4–8 мг/сут (терапия, основанная на амлодипине, $n = 9639$), участники 2-й группы — ателолол в дозе 50–100 мг/сут, к которому при необходимости присоединялся тиазидный диуретик бендрофлуметиазид в дозе 1,25–2,5 мг/сут (терапия, основанная на ателололе, $n = 9618$). Было доказано, что при одинаковом количестве первичных конечных точек терапия, основанная на амлодипине, привела к статистически значимому снижению частоты фатальных и нефатальных инсультов, общих сердечно-сосудистых исходов или процедур реваскуляризации, общей смертности, частоты развития новых случаев СД и почечной недостаточности [12].

Еще одним несомненным достоинством амлодипина является доказанный антиатеросклеротический эффект. Убедительным подтверждением этого факта являются результаты двух исследований.

- В Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) амлодипин назначался больным с ИБС в течение 3 лет, оценивалось его влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий. Было показано, что амлодипин статистически значимо ($p = 0,007$ при сравнении между собой групп амлодипина и плацебо) уменьшает толщину интима-медиа сонных артерий (на 0,0126 мм), тогда как в группе плацебо отмечено ее увеличение в среднем на 0,033 мм, снижает частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимость оперативных вмешательств на коронарных артериях [44].
- В исследовании Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), в котором 1991 пациент, страдающий хронической ИБС без сопутствующей АГ и ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях, на фоне современной терапии (большинство получали ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы и статины) дополнительно стал принимать либо амлодипин (5–10 мг/сут), либо эналаприл (10–20 мг/сут), либо плацебо. Через 2 года наблюдения внутрисосудистое УЗИ

выявило прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к его прогрессированию в группе эналаприла и отсутствие его прогрессирования в группе амлодипина (субисследование NORMALISE в рамках исследования CAMELOT) [8]. Интересно, что сравнение субисследования NORMALISE с результатами других работ, в которых использовалось внутрисосудистое УЗИ, указывает на то, что степень замедления прогрессирования атеросклероза на фоне амлодипина даже превосходит таковую при использовании правастатина.

Исследование CAMELOT имеет принципиальное значение для дальнейшей оптимизации тактики лечения больных, страдающих хронической ИБС без АГ. Его результаты убедительно свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС может быть не менее обоснованным и логичным, чем добавление иАПФ, которое признано обязательным после окончания исследований Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [57] и The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators [17].

Важными для практического врача являются и данные более раннего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES), в котором оценивалось влияние амлодипина на частоту рестеноза после коронарной ангиопластики в сравнении с плацебо. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о высокой эффективности амлодипина в профилактике рестенозов [55].

Помимо всех перечисленных исследований большое значение для понимания роли амлодипина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеет исследование Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation, в котором препарат добавляли к стандартной терапии сердечной недостаточности у больных с выраженными нарушениями сократительной функции ЛЖ (фракция выброса менее 30%) и при этом не выявили негативного влияния на жесткие конечные точки [41].

В упомянутом выше исследовании VALUE убедительно продемонстрирована необходимость и важность быстрого (в течение нескольких недель, а не нескольких месяцев, как считалось ранее) достижения целевых цифр АД. По данному показателю амлодипин существенно превосходил валсартан, но было отмечено, что для этого необходимо использовать несколько гипотензивных препаратов.

Новые подтверждения высокой эффективности использования амлодипина в комбинированной терапии АГ были получены в исследовании The Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, в котором почти 12 000 пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинациями «бензаприл + амлодипин 40/10 мг» или «бензаприл + гидрохлоротиазид (ГХТ) 40/25 мг» на протяжении почти 5 лет [25]. Авторы исследования показали, что комбинация иАПФ с амлодипином статистически значимо лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с ГХТ.

Все эти данные убедительно свидетельствуют о выраженных клинических преимуществах комбинированной терапии, основанной на амлодипине или просто использующей его.

Комбинация амлодипина и иАПФ, помимо более выраженного гипотензивного эффекта, оказывает и более благоприятное влияние на ряд других важных негемодинамических прогностических факторов: снижает уровень ингибитора

активатора плазминогена 1 в плазме крови, повышает активность тканевого активатора плазминогена, снижает чувствительность артерий к эндотелину 1, уменьшает протеинурию у больных СД.

Таким образом, с позиций доказательной медицины, сочетание амлодипина с иАПФ является комбинацией выбора для пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе СД, микро- и макроальбинурией и поражением органов-мишеней.

С момента появления статинов активно стал обсуждаться вопрос о возможном положительном синергизме их влияния на конечные точки при комбинации с антигипертензивными препаратами. Разочарование после публикации результатов субисследования ALLHAT-LLA (к проводимой антигипертензивной терапии добавлялся правастатин) было развеяно только после окончания исследования ASCOT-LLA [19, 50, 51]. Из 19 257 пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, рандомизированных в группы амлодипина или ателолола, 10 305 больных с уровнем общего холестерина натощак не выше 6,5 ммоль/л (250 мг/дл), не получавших исходно статины или фибраты, дополнительно рандомизировали в группы аторвастатина (10 мг/сут) или плацебо. Через 3,3 года наблюдения аторвастатин снижал ОР первичной конечной точки (нефатального инфаркта миокарда, фатальных коронарных событий) на 36% ($p < 0,0001$). При этом аторвастатин уменьшал риск на 53% в группе амлодипина ($p < 0,0001$) и лишь на 16% в группе ателолола (статистически незначимо).

По-видимому, именно сочетание амлодипина и статина является оптимальным для реализации синергетического взаимодействия. В ряде исследований показано, что именно их комбинация в наибольшей степени обеспечивает достижение целевых уровней не только липидов, но и АД [8, 15, 16, 20, 32, 33, 38, 42, 45].

Этому факту есть объяснение — комбинация амлодипина и статина оказывает благоприятное влияние на концентрации ИЛ-6, ФНО- α и чувствительность к инсулину; также возможно взаимодействие между амлодипином и статинами на молекулярном уровне, которое приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и обуславливает более выраженное снижение риска коронарных событий [20].

Таким образом, имеющиеся научные данные указывают на то, что антигипертензивные комбинации с включением амлодипина позволяют не только существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и обеспечить максимальную эффективность сопутствующей терапии статинами. Поэтому амлодипин может рассматриваться как почти идеальный препарат для лечения проблемных больных с АГ любого возраста с изолированной систолической АГ, метаболическим синдромом, стенокардией, заболеваниями периферических артерий, атеросклерозом и гиперлипидемией. Кроме того, амлодипин является наилучшей основой для комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Лизиноприл стал первым среди иАПФ препаратом с карбоксильной, а не сульфгидрильной группой (как каптоприл), что предопределило его более продолжительное действие и лучшую переносимость. Кроме этого, лизиноприл не является пролекарством, для реализации фармакологических эффектов которого требуется превращение в активное соединение под действием гидролитических ферментов. Препарат полностью выводится почками и не метаболизируется в печени, что дает возможность применять его при поражении печени без коррекции доз.

Прежде всего, необходимо отметить, что для лизиноприла доказано положительное влияние на жесткие конечные точки при АГ. Снижение риска смертельного и несмертельного инсульта при лечении лизиноприлом было продемонстрировано в пилотном исследовании Hypertension in the Very Elderly Trial (пациенты с АГ старше 80 лет), в котором его эффект составил 39% [5].

Важно отметить, что в прямом сравнительном исследовании лизиноприл оказался не хуже валсартана. В The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study с участием 1213 пациентов с АГ (с систолическим АД (САД) 160–220 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) 95–110 мм рт. ст.) сравнивали режимы терапии с использованием валсартана в дозе 160 мг/сут или лизиноприла 20 мг/сут с добавлением ГХТ через 4 недели при неэффективности монотерапии. Через 16 недель снижение АД оказалось одинаковым в обеих группах — на 31,2/15,9 и 31,4/15,9 мм рт. ст. соответственно на лизиноприле и валсартане. При этом частота добавления ГХТ также была одинаковой [29].

Кардиопротективные свойства лизиноприла продемонстрированы в исследованиях Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass (ELVERA) и Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE). В исследовании ELVERA оценивалось влияние лизиноприла (85 больных, 10–20 мг/сут) и амлодипина (81 больной, 5–10 мг/сут) на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ при АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст. и САД 160–220 мм рт. ст.). Возраст пациентов — от 60 до 75 лет, исходно они не получали антигипертензивную терапию. Через 2 года лечения индекс массы миокарда уменьшился в группах лизиноприла и амлодипина соответственно на 27 г/м² и 25,7 г/м², и эти различия были статистически значимыми при сравнении с исходными данными [54]. В исследовании SAMPLE у 206 пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ антигипертензивная терапия, основанная на приеме лизиноприла в дозе 20 мг/сут, приводила к снижению индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% [30].

Нефропротективный эффект лизиноприла показан как минимум в двух крупных клинических исследованиях. При этом необходимо подчеркнуть, что он был доказан у пациентов с СД 1 и 2 типа. В многоцентровом двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes (EUCLID) изучалось влияние раннего назначения лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 1 типа с нормоальбинурией (85% пациентов) и микроальбинурией (15%) на фоне нормального АД. Уровень микроальбинурии в группе лизиноприла после окончания наблюдения был на 18,8% ниже, чем в группе плацебо. Наибольший эффект был выявлен у пациентов с нефропатией на момент включения в исследование (при исходной нормоальбинурии снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%, или 1,0 мкг/мин, а у пациентов с исходной микроальбинурией — 49,7%, или 34,2 мкг/мин). Эти результаты свидетельствуют о том, что нефропротективный эффект лизиноприла не связан со снижением АД [11].

В исследовании Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial лизиноприл статистически значимо уменьшал экскрецию альбумина с мочой у больных СД 2 типа — на 40% против 8% на фоне нифедипина [1].

Эффективность лизиноприла у проблемных пациентов с АГ была изучена в многоцентровом двойном слепом

рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании The Treatment in Obese Patients with Hypertension. В ходе прямого сравнительного изучения эффективности 12-недельной терапии 232 больных с ожирением (ИМТ 28–40 кг/м² у мужчин и 27–40 кг/м² у женщин) и АГ лизиноприлом и ГХТ было показано, что снижение ДАД < 90 мм рт. ст. имело место у 60% больных, леченных лизиноприлом, и лишь у 43% леченных ГХТ ($p < 0,05$); 57% пациентов, принимавших лизиноприл, оставались на дозе 10 мг/сут в течение всего периода лечения, в то время как у 71% больных, получавших ГХТ, доза была увеличена до 25–50 мг/сут (всего 29% участников оставались на исходной дозе ГХТ 12,5 мг/сут), что предопределило негативные метаболические эффекты. В группе лизиноприла уровень глюкозы плазмы снизился на 0,21 ммоль/л, а в группе ГХТ повысился на 0,31 ммоль/л. Особенно выраженным было различие в количестве лиц, достигших целевого АД, среди пациентов молодого возраста — 46% на начальной дозе лизиноприла против 15% на дозе ГХТ 12,5 мг/сут [46].

Кроме этого, выявлено, что лизиноприл предотвращает повышение уровня мочевой кислоты при терапии ГХТ.

В ранее упомянутом исследовании EUCLID была продемонстрирована способность лизиноприла снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% (ОШ = 0,5), а у пациентов с компенсацией углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина ниже 7%) — на 66% (ОШ = 0,34).

Все изложенное позволяет создать «образ» больного с АГ, которому назначение лизиноприла предпочтительнее. Итак, это пациент с нарушениями углеводного обмена, повышенным ИМТ, гиперурикемией, поражением почек, сосудов глазного дна и ХСН.

Сегодня статины стали абсолютно необходимы всем пациентам с ИБС, СД 2 типа, ишемическим инсультом и некоторым лицам с хронической болезнью почек. Причем они должны быть назначены вне зависимости от липидного профиля пациента, и врач должен осознавать, что их неназначение ведет к повышению риска смерти и сосудистых осложнений.

Розувастатин относится к «суперстати́нам» IV поколения, и сейчас благодаря появлению его генериков многие достижения, связанные с его применением, могут быть внедрены в реальную клиническую практику российских врачей.

Розувастатин появился на фармацевтическом рынке в 2003 г. и к настоящему времени стал одним из самых изученных статинов, особенно при ИБС, в рамках долговременной и разноплановой исследовательской программы GALAXY [49].

Проведено множество исследований, доказавших большую гиполипидемическую эффективность розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы (COMETS, LUNAR, MERCURY I, SOLAR, STELLAR, ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha, POLARIS, ANDROMEDA, CORALL, PULSAR, URANUS). Особенно ярко это проявилось в исследовании Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and pravastatin Across Doses (STELLAR) [26].

Более того, только аторвастатин в максимальной и розувастатин в среднетерапевтической и максимальной дозах могут обеспечить декларируемое многими рекомендациями снижение уровня ЛПНП на 40–50% от исходного.

Важной особенностью розувастатина является его дозозависимая способность в большей степени, чем у других статинов, снижать содержание триглицеридов и повышать уровень ЛПВП [53]. Поэтому именно розувастатин считается идеальной основой для комбинации с фибратами [48].

Еще одно достоинство розувастатина — его способность оказывать гарантированный гиполипидемический эффект, не зависящий от индивидуальных особенностей аполипопротеинов А5 и Е у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [21].

Сегодня с помощью самых современных методов визуализации доказана способность розувастатина вызывать обратное развитие атеросклероза и стабилизировать атеросклеротическую бляшку. Результаты исследования Outcome of rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic resonance Imaging Observation, показавшего способность розувастатина уменьшать более чем на 40% количество бляшек в сонных артериях, подтвердились в исследованиях A Study to Evaluate the Effect of rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden, Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of rosuvastatin, Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects, Study of coronary Atheroma by intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus atorvastatin и ряде других [23, 52], в которых подтверждено положительное влияние препарата на регресс атеросклероза в коронарных, мозговых и других артериях.

Небольшие дозы розувастатина оказываются эффективными при первичной профилактике атеросклероза у женщин в перименопаузе [24]. Интересно, что это лишь отчасти обусловлено непосредственно гиполипидемическим действием препарата. В значительной мере данный эффект связан с его способностью подавлять неинфекционное воспаление и нормализовывать соотношение 1-го и 2-го типа рецепторов (соответственно проатерогенных и антиатерогенных) к ангиотензину II [14, 31].

Исследование Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) продемонстрировало эффективность розувастатина при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития осложнений (практически здоровых людей без основных факторов риска, с нормальным уровнем ЛПНП, то есть формально не имевших показаний для терапии статинами), но повышенным уровнем высокочувствительного СРБ. Розувастатин в дозе 20 мг/сут на 47% снижал риск инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти и на 20% общую смертность. Данный результат лишний раз указывает на важность плейотропных эффектов розувастатина в реализации его фармакодинамического действия и на высокую эффективность препарата. Для того, чтобы избежать развития одного из выше событий, необходимо в течение 5 лет пролечить розувастатином всего 25 пациентов из группы низкого риска (number-needed-to-treat = 25) [47]. По-видимому, именно это и обуславливает наиболее низкую смертность в популяции сердечно-сосудистых пациентов при применении розувастатина. Однако следует обратить внимание на то, что преимущества розувастатина становятся очевидными при его применении не менее чем в течение 9 месяцев.

Острый коронарный синдром

Целесообразность применения розувастатина не ставится под сомнение (Comparison of the Effects Noted in The ApoB: ApoA-I ratio Using rosuvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome), равно как и использование его в высоких дозах перед чрескожными коронарными вмешательствами у больных с ОКС [4, 18, 22, 28].

Согласно имеющейся доказательной базе, именно его применение при этой патологии исследовано более полно, чем применение других статинов.

Розувастатин также изучался при остром инфаркте миокарда в исследовании Hepatic Metabolism and Transporter Gene variants Enhance response to rosuvastatin in patients with Acute Myocardial Infarction [3].

Хроническая сердечная недостаточность

В исследовании Controlled rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure снижение смертности у больных с ХСН на фоне терапии розувастатином не выявлено. Однако препарат уменьшал риски декомпенсации и госпитализации у пациентов с ХСН и положительно влиял на ремоделирование и диастолическую функцию ЛЖ (в том числе при бессимптомном аортальном стенозе), а также повышал толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных с ХСН [34].

Венозные тромбозы

Согласно данным исследования JUPITER, применение розувастатина на 39% и 48% снижает риск развития спонтанных и спровоцированных венозных тромбозов соответственно, без повышения риска кровотечений. При этом наблюдается также снижение частоты тромбозов глубоких вен [43].

НЕКАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА

Прежде всего, необходимо отметить, что розувастатин фактически является единственным из статинов, продемонстрировавшим свою безопасность в педиатрической практике — в исследовании Paediatric Lipid reduction Trial of rosuvastatin (PLUTO) [2]. Благодаря своим плейотропным эффектам и антифибринолитному действию статины, в частности розувастатин, нашли широкое применение при лечении множества некардиологических заболеваний:

- неалкогольный жировой гепатоз — статистически значимо более выраженное снижение индекса фиброза печени, подтвержденное гистологически, в сравнении с пациентами, не получавшими статины [35];
- ХОБЛ — статистически значимо уменьшает 90-дневную смертность при обострении ХОБЛ, а также интенсивность системного воспаления, улучшает эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ХОБЛ, даже при отсутствии прямых показаний к назначению статинов [37];
- пневмонии [39];
- фиброзные изменения и хроническая болезнь почек (A Study to Evaluate the Use of rosuvastatin in Subjects on regular Haemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events);
- артриты и васкулиты — уменьшение воспаления и уровня провоспалительных цитокинов;
- антифосфолипидный синдром;
- атеросклероз у ВИЧ-инфицированных пациентов [10];
- гиперурикемия [40];
- СД (исследования ANDROMEDA, CORALL, URANUS) [6, 7, 56].

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Повышение риска развития СД при терапии статинами стало активно обсуждаться в медицинской литературе фактически сразу после окончания исследования JUPITER, и этот

негативный эффект стали приписывать исключительно розувастатину. В связи с этим необходимо сделать несколько замечаний. Во-первых, это свойство всех статинов, а не только розувастатина, поскольку они подавляют образование коэнзима Q_{10} и обусловленную им секрецию инсулина. Во-вторых, речь идет исключительно о первичной профилактике с использованием статинов. Никто не ставит под сомнение абсолютную необходимость их назначения при СД 2 типа.

В-третьих, повышенный риск СД 2 типа имеет место только у пациентов, изначально имеющих нарушение углеводного обмена и ожирение. В исследовании JUPITER 17 802 мужчины и женщины (средний возраст — 66 лет) получали терапию розувастатином в дозе 20 мг в сутки или плацебо на протяжении 5 лет и из них 65% имели один или более факторов риска СД 2 типа (в том числе ИМТ > 30 кг/м²).

В-четвертых, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений существенно перевешивает риск возникновения СД 2 типа. Иными словами, больной скорее будет иметь серьезные сердечно-сосудистые осложнения и до развития СД 2 типа ему еще надо дожить. У 11 000 пациентов с факторами риска СД (метаболическим синдромом, ожирением и повышенным уровнем глюкозы натощак) терапия статином при первичной профилактике предотвратит 134 случая серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти (снижение риска на 39%) против появления дополнительных 54 случаев СД 2 типа (повышение риска на 28%). У 6000 пациентов без риска СД 2 типа терапия статином предотвратит 86 случаев серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти без новых случаев СД (снижение риска на 52%).

Для того чтобы развился один случай СД 2 типа, надо пролечить 167 (!) больных 20 (!) мг розувастатина в течение 5 (!) лет (показатель Number Need to Harm = $1/[(216/8864) - (270/8857)] = 1/(0,024 - 0,03) = 1/0,006 = 166,6$).

Но наиболее существенный вклад в реабилитацию и прямую поддержку розувастатина внесло недавно завершившееся исследование HOPE-3. Его целью была оценка возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи препаратов, снижающих АД (комбинации кандесартана 16 мг и ГХТ 12,5 мг) и статинов (розувастатин 10 мг). Пациенты включались в исследование независимо от исходных показателей ЛПНП и АД, и у них оценивали как отдельные эффекты применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии, так и их сочетанное воздействие. Пациенты с показаниями и/или противопоказаниями к статинам, иАПФ, блокаторам рецепторов ангиотензина II, тиазидным диуретикам исключались из исследования. В качестве первой первичной комбинированной точки были взяты сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, а второй первичной комбинированной точки — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация после остановки сердца. Среднее время наблюдения составило 5,6 года.

У пациентов, получавших терапию розувастатином и кандесартаном + ГХТ, отмечалось снижение концентрации ЛПНП на 0,87 ммоль/л и САД на 6,2 мм рт. ст. Первая первичная комбинированная точка наступила у 3,6% больных в группе лечения и у 5,0% в группе плацебо (ОР = 0,71; 95%-ный ДИ: 0,56–0,90; p = 0,005), вторая первичная конечная точка — у 4,3% пациентов в группе лечения и у 5,9% в группе плацебо

(OR = 0,72; 95%-ный ДИ: 0,57–0,89; p = 0,003). При этом число отмен терапии было одинаковым в группах лечения и плацебо (26,3% и 28,8% соответственно), а риск СД не увеличился.

Еще одним несомненным достоинством розувастатина является его отличный профиль безопасности и огромный опыт использования в крупных рандомизированных клинических исследованиях, где побочные эффекты отслеживаются особенно пристально.

Таким образом, анализ доказательной базы применения амлодипина, лизиноприла и розувастатина позволяет сформировать «образ» пациентов, у которых можно ожидать максимального эффекта от применения фиксированной комбинации этих препаратов:

- с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ранним сосудистым старением, повышенным уровнем СРБ, скоростью пульсовой волны > 10 м/с;
- с ожирением, метаболическим синдромом, гиперурикемией;

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Agardh C. D., Garcia-Puig J., Charbonnel B., Angelkort B. et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine // *J. Hum. Hypertens.* 1996. Vol. 10. N 3. P. 185–192.
2. Avis H. J., Hutten B. A., Gagné C., Langslet G. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. N 11. P. 1121–1126.
3. Bailey K. M., Romaine S. P., Jackson B. M., Farrin A. J. et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3. N 3. P. 276–285.
4. Ballantyne C. M., Pitt B., Loscalzo J., Cain V. A. et al. Alteration of Relation of Atherogenic Lipoprotein Cholesterol to Apolipoprotein B by Intensive Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the Limiting Undertreatment of lipids in ACS With Rosuvastatin [LUNAR] Trial) // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111. N 4. P. 506–509.
5. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E., Staessen J. A. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. N 18. P. 1887–1898.
6. Berne C., Siewert-Delle A.; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2005. URL: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-4-7> (дата обращения — 15.08.2016).
7. Betteridge D. J., Gibson J. M., Sager P. T. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (< 2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study) // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. N 8. P. 1245–1248.
8. Blank R., LaSalle J., Reeves R., Maroni J. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study) // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2005. Vol. 7. N 5. P. 264–273.
9. Brener S. J., Ivanc T. B., Poliszczuk R. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: Insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152. N 6. P. 1059–1063.
10. Calza L., Manfredi R., Colangeli V., Trapani F. F. et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013. Vol. 29. N 3. P. 547–556.

- с АГ, когда неэффективна монотерапия (полными дозами);
- с АГ и исходно высокими величинами АД (> 160/100 мм рт. ст.);
- с множественным поражением органов-мишеней (почек, печени — неалкогольной жировой болезнью печени);
- с АГ и ИБС вне зависимости от наличия систолической или диастолической дисфункции ЛЖ;
- с СД 2 типа и АГ;
- с ХОБЛ, ревматоидным артритом;
- с ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что принципиально новая фиксированная комбинация позволяет реализовать стратегию poly pill в условиях реальной клинической практики и добиваться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, по экспертной оценке, до 80%.

11. Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M., Abrahamian H. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *Lancet.* 1998. Vol. 351. N 9095. P. 28–31.
12. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. N 9489. P. 895–906.
13. Deanfield J. E., Detry J. M., Lichtlen P. R., Magnani B. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 24. N 6. P. 1460–1467.
14. Du R., Ye P., Yan G., Deng Z. et al. Effect of intensive rosuvastatin therapy on adhesion molecules and the upstream mechanism in patients with peripheral atherosclerosis // *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012. Vol. 32. N 11. P. 1610–1614.
15. Erdine S., Ro Y. M., Tse H. F., Howes L. G. et al. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study) // *J. Hum. Hypertens.* 2009. Vol. 23. N 3. P. 196–210.
16. Ferdinand K. C., Flack J. M., Saunders E., Victor R. et al. Amlodipine/Atorvastatin single-pill therapy for blood pressure and lipid goals in African Americans: influence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2009. Vol. 11. N 10. P. 585–593.
17. Fox K. M., Henderson J. R., Bertrand M. E., Ferrari R. et al. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA) // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. Suppl. J. P. J52–55.
18. Gao Y., Jia Z. M., Sun Y. J., Zhang Z. H. et al. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in female patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012. Vol. 125. N 13. P. 2250–2254.
19. Hennekens C. H. The ALLHAT-LLT and ASCOT-LLA trials: are the discrepancies more apparent than real? // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004. Vol. 6. N 1. P. 9–11.
20. Richard Hobbs F. D., Gensini G., John Mancini G. B., Manolis A. J. et al. JEWEL Study Group International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009. Vol. 16. N 4. P. 472–480. **D**

Библиографическая ссылка:

Недогода С. В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция и статином — первая политаблетка // *Доктор.Ру.* 2016. № 11 (128). С. 42–48.

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Клинические особенности хронических заболеваний вен у женщин с артериальной гипотензией

В. М. Баев, О. А. Самсонова, Т. Ю. Агафонова, Р. Ш. Дусакова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера

Цель исследования: оценка клинических особенностей хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

Дизайн: поперечное нерандомизированное исследование.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ частоты субъективных признаков, выраженности симптомов и тяжести ХЗВ между двумя группами: основную группу составила 41 женщина с систолическим артериальным давлением 93–98 мм рт. ст., контрольную — 19 пациенток с таковым 121–125 мм рт. ст. Диагноз ХЗВ устанавливали после ангиосканирования вен нижних конечностей в обеих группах по наличию рефлюксов во время пробы Вальсальвы и проксимальной компрессионной пробы.

Результаты. При ИАГ женщины чаще предъявляют жалобы на болевой синдром в ногах (46,3%; $p = 0,046$), на умеренный отек ног (15%), на легкую «венозную хромоту» (6%).

Заключение. Наличие у пациенток ИАГ утяжеляет клинические проявления ХЗВ по сравнению с женщинами с нормальным давлением. Зарегистрированы клинические особенности ХЗВ при ИАГ, которые необходимо использовать для ранней их диагностики у таких пациенток.

Ключевые слова: молодые женщины, идиопатическая артериальная гипотензия, вены нижних конечностей.

Specific Clinical Features of Chronic Venous Disease in Women with Hypotension

V. M. Baev, O. A. Samsonova, T. Yu. Agafonova, R. Sh. Dusakova

E. A. Vagner Perm State Medical University

Study Objective: To assess specific clinical features of lower-limb chronic venous disease (CVD) in young women with idiopathic hypotension.

Study Design: This was a cross-sectional, non-randomized study.

Materials and Methods: The frequency of subjective symptoms of CVD, the severity of this disorder, and the intensity of its manifestations was compared between two groups. The *main group* included 41 women with systolic blood pressure (BP) of 93–98 mm Hg; the *control group* consisted of 19 patients with systolic BP of 121–125 mm Hg. In both groups, the diagnosis of CVD was made after scanning of lower-limb veins, based on the presence of reflux during proximal compression and the Valsalva maneuver.

Study Results: Women with idiopathic hypotension more often reported pain in legs (46.3%; $p = 0.046$), moderate leg edema (15%), and mild venous claudication (6%).

Conclusion: Because of their low blood pressure, women with idiopathic hypotension have more severe clinical signs of CVD compared to women with normal blood pressure. This study revealed specific clinical features of CVD in patients with idiopathic hypotension, which should be used for early detection of CVD in this group of patients.

Keywords: young women, idiopathic hypotension, lower-limb veins.

Почти 70% молодых женщин с низким АД предъявляют жалобы на расстройства здоровья [7, 12]. Клиническая картина при низком АД обусловлена гемодинамической гипоперфузией органов и последующими нейровегетативными расстройствами [2, 8]. При артериальной гипотензии отмечаются изменения не только артериального, но и венозного кровотока [1, 3, 6].

Вызывает большое сомнение правильность гипотезы в том, что у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ) венозный кровоток нижних конечностей останется интактным, а клиника выявленных венозных нарушений не будет иметь каких-либо особенностей. Большое число предъявляемых жалоб при ИАГ у молодых женщин явилось посылком для изучения у них особенностей венозного кровообращения нижних конечностей. Результаты данного

исследования помогут врачам решить практические задачи по диагностике и лечению пациенток с ИАГ и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), сохранению здоровья молодых женщин для активной социальной жизни.

Цель исследования: оценка клинических особенностей ХЗВ нижних конечностей у молодых женщин с ИАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 60 женщин с ХЗВ нижних конечностей. Изучали частоту субъективных признаков, выраженность симптомов и тяжесть ХЗВ.

Сформировали две группы: основную (41 пациентка с ИАГ и ХЗВ) и контрольную (19 женщин с нормальным кровяным давлением и ХЗВ). Характеристика групп представлена в таблице 1.

Агафонова Татьяна Юрьевна — доцент факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Камчатковская, д. 20. E-mail: agaf74@mail.ru

Баев Валерий Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. 614068, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 87-121. E-mail: VMbaev@hotmail.com

Дусакова Радина Шархатулловна — соискатель кафедры скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. 614000, г. Пермь, ул. Докучаева, д. 42. E-mail: rdrst2009@yandex.ru

Самсонова Оксана Александровна — аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: samsonchik88@mail.ru.

Критерии включения: добровольцы женского пола с ХЗВ или ИАГ и ХЗВ, возраст от 17 до 33 лет. Критерии исключения: наличие дисплазии соединительной ткани, онкологические заболевания, СД, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность в любом сроке.

Протокол проведения исследования соответствовал Хельсинкской декларации 1975 г., ее пересмотренному варианту 1983 г. (Сеул, Корея). Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациенток на участие были утверждены этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Все участницы дали письменное согласие на обследование.

Исследование выполнено в сентябре–декабре 2015 г. в рамках диспансерного медицинского осмотра, проводимого поликлиникой Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера.

Дизайн: поперечное нерандомизированное исследование.

Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту и росту. Закономерно регистрировали различия в весе пациенток.

Низким систолическим АД (САД) считали 61–98 мм рт. ст., низким диастолическим АД (ДАД) — 59 мм рт. ст. и менее [7]. Нормальное САД определяли как 120–129 мм рт. ст., нормальное ДАД — как 80–84 мм рт. ст. [11].

Ангиосканирование поверхностных и глубоких вен нижних конечностей выполняли на цветном ультразвуковом сканере SonoScape S6 (SonoScape Co., Ltd., Китай). ХЗВ диагностировали ультразвуковым методом по наличию рефлюксов при пробе Вальсальвы и проксимальной компрессионной пробе.

Оценивали субъективные признаки ХЗВ, выраженность симптомов и их тяжесть по вопросам, разработанным на основе Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических заболеваний вен [4] и классификации CEAP [9]. Статистический анализ выполняли в программе Statistica 6.1 (серийный номер — AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что не у всех женщин с диагностированными рефлюксами отмечается болевой синдром (табл. 2). В основной группе мы статистически значимо чаще (примерно в 3 раза) регистрировали жалобы на боль. Другие жалобы, описываемые при ХЗВ, встречались в обеих группах очень часто, но без статистически значимых различий.

Анализ выраженности симптомов ХЗВ показал, что значимо бо́льшая частота болевого синдрома в основной группе обусловлена умеренной болью (44%), не требующей приема обезболивающих средств. В контрольной группе этот

Таблица 1

Характеристика групп исследования

| Параметры | Основная группа | Контрольная группа | P |
|--|-----------------|--------------------|-------|
| Возраст, годы | 19 (19–21) | 20 (18–22) | 0,660 |
| Рост, см | 160 (156–167) | 165 (159–169) | 0,140 |
| Вес, кг | 51 (49–55) | 55 (54–60) | 0,005 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. | 97 (93–98) | 123 (121–125) | 0,000 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. | 64 (60–70) | 80 (76–82) | 0,000 |
| Частота сердечных сокращений в минуту | 71 (64–78) | 78 (71–82) | 0,066 |

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа субъективных признаков хронических заболеваний вен у обследованных пациенток (учитывали ответ «Да»), n (%)

| Вопросы | Основная группа | Контрольная группа | P |
|--|-----------------|--------------------|-------|
| Чувствуете ли Вы боли в ногах (особенно в положении стоя или сидя), ощущение тепла, жжения, зуда к концу дня или под воздействием жаркой погоды или в жарком помещении? | 19 (46,3) | 3 (15,8) | 0,046 |
| Боли и тяжесть в ногах уменьшаются или вовсе исчезают после отдыха в горизонтальном положении или при использовании медицинских компрессионных изделий (чулок, бинта)? | 31 (75,6) | 8 (42,1) | 0,025 |
| Отмечаете ли Вы у себя быструю утомляемость, боли в ногах при ходьбе? | 15(37%) | 2(11%) | 0,076 |
| Отмечаете ли Вы у себя судорожные подергивания икроножных мышц ног по ночам, чаще в жаркую погоду? | 10 (24,4) | 4 (21,0) | 1,0 |
| Замечаете ли Вы отеки на голени и стопах к концу дня? | 9 (21,9) | 3 (15,8) | 0,73 |
| Боли в ногах, судороги, отеки усиливаются перед менструацией? | 6 (14,6) | 2 (10,5) | 1,0 |
| Возникают ли у Вас трофические кожные расстройства нижней части голени (сухость и изменение цвета кожных покровов голени, заключающееся в появлении различной степени интенсивности коричневого оттенка, выпадение волос)? | 1 (2,4) | 0 (0) | 1,0 |
| Вы принимаете таблетированные контрацептивы? | 3 (7,3) | 1 (5,3) | 1,0 |

симптом имел место у 11% участниц ($p = 0,02$). Сравнение жалоб на сильную боль, требующую приема обезболивающих, между основной (2,3%) и контрольной (4,8%) группами статистически значимых различий не выявило ($p = 0,64$).

В основной группе мы зафиксировали жалобы на умеренный отек ног у 15% женщин, на легкую «венозную хромоту» — у 6%. В контрольной группе таких жалоб не отмечено. Трофические нарушения имели место лишь у одной женщины основной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Между низким АД и ХЗВ отмечается патогенетическое сходство. Их объединяет важный признак — низкий сосудистый тонус, только в одном случае — в артериальном русле, в другом — в венозном [5].

При низком АД чаще, чем при нормальном, регистрируют признаки заболеваний вен нижних конечностей. Еще в 1985 г. К. Goeschen и соавт. выявили среднетяжелую и тяжелую венозную недостаточность ног у 14 из 20 женщин с низким АД. У 20 женщин с нормальным давлением были зарегистрированы только случаи нормального венозного кровотока и слабо выраженной венозной недостаточности [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова В. В. Клинико-функциональная характеристика начальных проявлений недостаточности кровообращения головного мозга у лиц молодого возраста с идиопатической артериальной гипотензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2005. 34 с.
2. Кудрявцева Е. Н. Низкое артериальное давление у молодых женщин снижает психосоциальную адаптацию и качество жизни // *Здоровье семьи 21 век*. 2014. № 3. С. 77–87.
3. Мансур Т. И., Мансур Н. С., Русанова Е. И., Алексеев Г. И. Артериальная гипотензия у лиц молодого возраста // *Технологии живых систем*. 2013. Т. 10. № 5. С. 55–58.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // *Флебология*. 2013. Т. 7. № 2. URL: http://www.tfoms.e-burg.ru/upload/expert_files/Recommend_HZV.pdf (дата обращения — 15.08.2016).
5. Самсонова О. А. Прогностическая значимость низкого артериального давления для здоровья студенток-девушек // *Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение. Материалы Всероссийской научно-практической конференции*. Пермь: ПГПУ, 2015. С. 137–140.
6. Фоякин, А. В., Машин В. В., Атаян А. С., Машин В. В. и др. Церебральное кровообращение, неврологические и нейропсихологические расстройства при идиопатической артериальной

Клинические проявления нарушений венозного кровообращения ног были отмечены при обследовании 91 женщины в возрасте от 18 до 35 лет с САД в диапазоне 61–99 мм рт. ст. Из их числа у 42% была повышена чувствительность к холоду (холодные руки и/или ноги в первую очередь), у 13% регистрировали отеки голеней и стоп к вечеру [7].

Выполненная нами работа показала, что наличие у пациенток ИАГ утяжеляет клинические проявления ХЗВ по сравнению с женщинами с нормальным давлением: чаще отмечают болевой синдром, отек ног и «венозную хромоту». Тот факт, что на боль в ногах жаловались только 46,3% женщин основной группы, указывает на большую вероятность позднего обращения к врачу по поводу уже имеющихся ХЗВ у остальных 53,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у пациенток идиопатической артериальной гипотензии (ИАГ) утяжеляет клинические проявления хронических заболеваний вен (ХЗВ) по сравнению с пациентками с нормальным давлением. Зарегистрированы клинические особенности ХЗВ при ИАГ, которые необходимо использовать для ранней их диагностики у таких женщин.

гипотензии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011. № 4. С. 50–55.

7. Baev V. M., Koryukina I. P., Kudryavtseva E. N., Koltyrina E. N. et al. Low blood pressure in young women: poor concentration, apathy, acute morning weakness and dyspeptic symptoms // *Middle East J. Sci. Res.* 2013. Vol. 14. N 4. P. 476–479.
8. Calkins H., Zipes D. P. Hypotension and syncope // *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine* / Ed. by R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes, P. Libby. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. P. 861–871.
9. Eklöf B. Revision of the CEAP classification. 10 years after its introduction in 1994 // *Medicographia*. 2006. Vol. 28. N 2. P. 175–180.
10. Goeschen K., Schmoldt V., Pluta M., Saling E. The effect of low blood pressure on venous function during and outside of pregnancy and therapeutic consequences // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1985. Bd. 45. N 8. S. 525–533.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J. 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. Vol. 31. N 7. P. 1281–357.
12. Owens P. E., Lyons S. P., O'Brien E. T. Arterial hypotension: prevalence low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hum. Hypertens.* 2000. Vol. 14. N 4. P. 243–247. 

Библиографическая ссылка:

Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю., Дусакова Р. Ш. Клинические особенности хронических заболеваний вен у женщин с артериальной гипотензией // *Доктор.Ру*. 2016. № 11 (128). С. 49–51.

В диспансеризации участковый терапевт — ключевая фигура



Бойцов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Минздрава России. Автор более 500 научных трудов и публикаций. Под его руководством подготовлены и успешно защищены более 30 диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, вице-президент Российского кардиологического общества. Главный редактор журналов «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», член редакционных коллегий ряда авторитетных российских медицинских журналов.

— Глубокоуважаемый Сергей Анатольевич, в Государственную Думу представлена концепция стратегии формирования здорового образа жизни населения до 2025 года. Как Вы оцениваете этот документ? И каковы его перспективы?

— Значение его трудно переоценить. И это не преувеличение. Концепция стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний до 2025 года определяет приоритеты и основные направления государственной политики и нормативно-правового регулирования в отношении снижения смертности населения.

24 июня 2016 года Минздрав России совместно с Всемирной организацией здравоохранения провел совещание, посвященное обсуждению этой концепции. Присутствовал большой круг экспертов — организаторов здравоохранения. С учетом их корректировок, а также замечаний, полученных от федеральных органов исполнительной власти и ряда институтов, подготовлена новая редакция документа, который после широкого обсуждения, включая обсуждения в интернет-ресурсах, будет представлен в Правительство. Следующим шагом после его принятия станет разработка плана действий по реализации данной стратегии. Сейчас

документ имеет функцию прежде всего политическую, образовательную и направлен на вовлечение всех ветвей власти и ведомств, общественных организаций в работу по снижению смертности населения от неинфекционных заболеваний.

— Расскажите, пожалуйста, об основных направлениях этой стратегии.

— Их всего четыре, и только путем одновременной реализации мер по всем направлениям можно достичь поставленных целей по уменьшению смертности населения и бремени неинфекционных болезней.

Первое направление — снижение популяционного риска неинфекционных заболеваний, что достигается повышением информированности и мотивацией людей к ведению здорового образа жизни.

Второе — выявление лиц высокого риска при диспансеризации и профилактических осмотрах взрослого населения, детской диспансеризации, работе центров здоровья.

Третье — диспансерное наблюдение и эффективный контроль неинфекционных заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, других сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического ге-

неза и их осложнений, злокачественных новообразований после хирургического, лучевого и химиотерапевтического вмешательства, хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета.

Четвертое направление связано с коррекцией факторов риска в условиях стационара и развитием специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи в отношении четырех видов патологии: сердечно-сосудистой, бронхолегочной, онкологии и сахарного диабета.

Таким образом, в представляемой стратегии соединяются профилактика и лечебно-диагностический процесс.

— С 2013 года при диспансеризации определенных групп взрослого населения проводится масштабный скрининг неинфекционных заболеваний и их факторов риска с ежегодным охватом более 20 млн человек. Как, по-Вашему, справляется с этой непростой задачей главное звено поликлинической помощи — терапевтическая служба, участковые врачи?

— Сказать, что терапевтическая служба на все сто справляется с проведением диспансеризации, было бы преувеличением. Это и понятно. На участкового терапевта сегодня возложено

много новых обязанностей. Чтобы минимизировать нагрузку и проводить эффективную диспансеризацию пациента, необходимо, чтобы в поликлиниках действовали специальные подразделения: отделения профилактики в тех учреждениях, к которым прикреплены 20 или более тысяч человек, и кабинеты — там, где обслуживают менее 20 тысяч. Персонал этих подразделений берет на себя работу по анкетированию, заполнение документации, первичный сбор информации, маршрутизацию пациента и предоставляет все эти данные терапевту, который в рамках отведенного по стандарту времени должен поставить диагноз, определить группу здоровья, наметить тактику лечения и провести при необходимости краткое фактическое консультирование больного.

«Сегодня в диспансеризации принимают участие около 4 тысяч поликлиник по всей стране, и столько же отделений/кабинетов профилактики задействованы в проекте»

Проект удался именно благодаря вышеописанной модели, однако поначалу для многих терапевтов задача массовой диспансеризации стала серьезным испытанием. Уже в 2013 году годовой объем диспансеризации был выполнен за полгода, хотя и не без определенного административного давления. В 2014–2016 годах диспансеризация шла вполне организованно и отлаженно. Конечно, есть проблемы, в первую очередь там, где до сих пор не созданы отделения/кабинеты профилактики и вся нагрузка ложится на участкового терапевта.

— Значит ли это, что отделения/кабинеты профилактики в большей мере созданы и действуют?

— Во всяком случае в регионах — повсеместно. Сегодня в диспансеризации принимают участие около 4 тысяч поликлиник по всей стране, и столько же отделений/кабинетов профилактики задействованы в проекте. Система заработала, однако достигли мы этих цифр только по истечении двух лет активного внедрения описанной модели.

В Москве получилось не так, как планировали: сказались специфика организации первичного звена, когда действуют основная поликлиника и несколько ее филиалов. Специализирующиеся на профилактике

отделения сосредоточены в главных поликлиниках, а филиалы, как правило, не имеют таких.

— Какие факторы мешают реализации модели всеобщей диспансеризации?

— Во-первых, дублирующая амбулаторная карта, куда вопреки приказу Минздрава заносят все результаты диспансеризации. Казалось бы, все логично: анализы, результаты обследования, фиксируемые в такой карте, необходимы при общении с представителями фонда обязательного медицинского страхования, со страховыми компаниями. Проблема в том, что не всегда эти результаты, установленный в ходе диспансеризации диагноз переносят в основную амбулаторную карту. Именно это снизило результаты диспансериза-

ции работающего населения, которую проводили не участковые терапевты, а специальные выездные бригады, заносившие информацию в дублирующие амбулаторные карты, «оседавшие» затем где-то в шкафах. Необходимо, чтобы вся информация содержалась в единственной карте пациента, которая даст полное представление о его текущем состоянии, о течении заболевания, если оно имеется.

Во-вторых, в крупных поликлиниках зачастую вместо положенных отделений профилактики действуют маленькие кабинеты, которые не справляются с нагрузкой. Бывает и так: есть отделение, но не хватает сотрудников. Я считаю, что в этой ситуации надо в большей степени задействовать средний медицинский персонал. Медицинские сестры, как правило,

«Необходимо, чтобы вся информация содержалась в единственной карте пациента, которая даст полное представление о его текущем состоянии, о течении заболевания, если оно имеется»

достаточно скрупулезны и нацелены на выполнение инструкций, что очень важно. Конечно, наличие в отделении медицинской профилактики врачей, прошедших углубленное обучение в области профилактического консультирования, может существенно улучшить его работу.

И в-третьих, кабинет профилактики, как правило, работает в одну смену, а участковый терапевт — в две. Таким образом, на участкового, принимающего во второй половине дня, падает большая нагрузка. Поэтому важно, чтобы отделения профилактики работали в две смены там, где необходимо.

— И это основные проблемы, тормозящие диспансеризацию? А не перегруженность участковых врачей?

— Слова о перегруженности врачей при условии обслуживания участковым терапевтом одного участка несправедливы. При численности участка в 1700 человек на диспансеризацию приходят примерно 420–450 человек в год. В году примерно 250 рабочих дней, значит, диспансерных пациентов — около двух в день.

Из 1700 человек на участке примерно 700 — гипертоники. Есть больные и сахарным диабетом, и хронической обструктивной болезнью легких, и сердечной недостаточностью. Эта часть пациентов находится на контроле у кардиолога, эндокринолога, пульмонолога. Диспансеризацию проводит только участковый терапевт. К нему приходят на прием 150–200 таких больных в месяц. Это немного. Но должен сделать оговорку, что данный расчет справедлив только при отсутствии совместительства. К сожалению, в административных центрах субъектов Российской Федерации проблема дефицита участковых терапевтов и совместительства не решена.

Диспансеризация сегодня очень далеко ушла от кабинетного принципа. О жалобах пациента не спрашивает врач, они выявляются при анкетировании. На вопросы в анкете большинство может ответить самостоятельно, а пожилым людям и инвалидам поможет изложить свои проблемы квали-

фицированная медсестра, например патронажная.

Участковый терапевт — ключевая фигура в диспансеризации. Однако повышенная нагрузка имеет место только при кадровом дефиците, когда ему приходится совмещать ведение двух-трех участков. Подобное бывает часто

в крупных городах, где врачи востребованы в частной медицине, куда и уходят терапевты.

К сожалению, до сих пор додипломная подготовка выпускника медицинского вуза, будущего участкового терапевта, не обеспечивает необходимый объем знаний по профилактике. Поэтому врачи работают, исходя из собственного понимания задачи, а также следуя указаниям заведующего терапевтическим отделением или начальника медицинской части.

«Диспансеризация очень далеко ушла от кабинетного принципа. О жалобах пациента не спрашивает врач, они выявляются при анкетировании»

Диспансеризация направлена на упреждение и раннее выявление болезни. Первый ее этап предполагает клинические исследования, сдачу анализов, прием больного терапевтом; второй этап (по назначению) — посещение пациентом узких специалистов, более глубокое обследование, получение направления на лечение, своевременное приглашение на контроль. Только таким образом можно уменьшить риск обострений, число вызовов скорой помощи и количество госпитализируемых, а также случаев смерти.

Вроде бы, простая логика. Но принять ее, когда за плечами 20 лет работы в другом режиме, несмотря на все приказы, методические рекомендации и другие документы, бывает очень сложно.

— Сейчас подводятся итоги первого этапа диспансеризации. Каковы его результаты? Снижается ли заболеваемость, смертность?

— Заболеваемость в ходе диспансеризации, наоборот, повышается в результате лучшего выявления болезней. Так, в ее рамках у 15% пациентов заболевания выявляют впервые.

Выросло количество людей на диспансерном наблюдении: с 150–200 до 300–500 человек на каждом терапевтическом участке. Диспансеризация и диспансерное наблюдение повлияли на достижение целевых уровней артериального давления: до 50–60% женщин-гипертоников контролируют показатели АД, у мужчин ситуация иная. Немного хуже с показателями холестерина: стартовали с уровня 9%

пациентов, поддерживающих его целевые значения, сейчас таких уже 25%.

— Первый этап пройден. Что же будет дальше?

— Будем совершенствовать диспансеризацию: использовать более современные и надежные методы диагностики, например проводить анализ кала на скрытую кровь, с помощью которого мы успешно выявляем злокачественные опухоли толстой кишки и кишечника, не с помощью бензидиновой пробы,

а с применением методик иммунохимического анализа.

Сегодня диспансеризация для лиц каждой возрастной категории проводится раз в три года. Планируем проводить с периодичностью раз в два года маммографию, анализ кала на скрытую кровь и флюорографию — они особенно важны для людей старшего возраста.

Очень серьезной задачей является информатизация процессов диспансеризации и диспансерного наблюдения, она позволит анализировать, а значит, управлять достижением целевых уровней артериального давления, холестерина, глюкозы и в конечном итоге даст возможность влиять на показатели смертности на каждом терапевтическом участке.

— Какова роль Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины в организации и реализации проекта всеобщей диспансеризации?

— Работу Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (далее — Центр) можно условно разделить на три основных блока.

Первый — научно-организационная деятельность в области профилактики неинфекционных заболеваний и пропаганды здорового образа жизни, которая включает в себя эпидемиологию и непосредственно первичную и вторичную профилактику. Сюда я бы также отнес выработку идеологии и внедрение новых принципов профилактической

медицины. Львиную долю в работе Центра составляет именно последнее: через центры медицинской профилактики (а они есть практически во всех субъектах Российской Федерации), через отделения и кабинеты мы внедряем основные принципы профилактики и диспансеризации. Центры профилактики — это те структуры, на которые мы опираемся. То, что мы делаем в масштабе страны, они делают в масштабе региона.

Второй блок — лечебно-диагностический процесс, который служит базой для выработки организационных решений по вторичной профилактике в условиях специализированной помощи в стационарах. Центр обладает мощной клинической базой, оснащенной самым современным оборудованием, что позволяет оказывать специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь пациентам, нуждающимся в эндovasкулярных методах лечения ишемической болезни сердца, терапии нарушений ритма и проводимости сердца.

Сейчас в Центре всего 135 коек, но мы пролечиваем около 5 тысяч больных в год, проводим порядка 2 тысяч операций, большинство которых — в рамках высокотехнологичной помощи. Это один из ведущих центров в стране в области интервенционной аритмологии и ангиологии.

И третий блок — образовательный. Наш Центр является одним из немногих образовательных учреждений, на базе которых готовят специалистов по профилактической медицине.

— Что бы Вы пожелали коллегам, читателям журнала «Доктор.Ру»?

— Формула «здоровье не купишь» неверна, точнее, неполна. Пусть его нельзя купить, но его можно сохранить, что мы и пропагандируем. А участковым терапевтам и сотрудникам профилактических отделений/кабинетов хотел бы пожелать, прежде всего, поверить, что у них все получится, и понять, что в их руках находится здоровье вверенных им пациентов, и сохранять его — задача огромной важности, требующая колоссальной личной ответственности.

*Специально для Доктор.Ру
Елисова О. В., Юданов В. А.*

Функциональное состояние сердца у пациентов с заболеваниями легких в зависимости от выраженности легочной гипертензии

О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, А. Л. Александров, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Цель исследования: оценка роли легочной гипертензии (ЛГ) в формировании структурных и функциональных нарушений правых камер сердца.

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Работа построена на результатах ретроспективного анализа эхокардиографических исследований 981 пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), диссеминированными поражениями легких (ДПЛ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) и первичной ЛГ (ПЛГ).

Результаты. В группе больных ХОБЛ у 42,1% систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в покое не превышало верхнюю границу нормы, у 45,7% оказалось в пределах 31–50 мм рт. ст. и лишь у 12,2% превысило 50 мм рт. ст. У 64,5% обследованных пациентов с ДПЛ расчетное СДЛА было нормальным, у 31,3% — в пределах 31–50 мм рт. ст., у 3,9% — 51–70 мм рт. ст. и у 0,3% — более 70 мм рт. ст. Напротив, при ТЭЛА у 44,0% больных СДЛА находилось в пределах 31–50 мм рт. ст., у 38,1% — 51–70 мм рт. ст. и у 17,9% — более 70 мм рт. ст. При ПЛГ у всех пациентов СДЛА превышало 70 мм рт. ст., составив в среднем $89 \pm 2,7$ мм рт. ст. Фракция изгнания правого желудочка (ПЖ) у больных ПЛГ и ТЭЛА статистически значимо не отличалась от средних значений в группах ХОБЛ и ДПЛ без признаков ЛГ, в то время как в группе ХОБЛ с ЛГ этот показатель был статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Подобная закономерность прослеживалась как для фракционных, так и для скоростных показателей ПЖ, а также для показателей диастолической функции правых отделов сердца.

Заключение. Характер выявленных гемодинамических изменений зависит не столько от уровня давления в легочной артерии, сколько от нозологической формы основного заболевания. Одним из важных направлений в изучении хронического легочного сердца в предстоящие годы должны стать исследования повреждающего действия на миокард факторов патологического процесса в легких с широким привлечением биохимических, иммунологических и генетических методов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, диссеминированные поражения легких, хроническое легочное сердце, тромбоз легочной артерии.

Correlation Between Cardiac Functional Status and Severity of Pulmonary Hypertension in Patients with Lung Diseases

O. N. Titova, N. A. Kuzubova, A. L. Alexandrov, V. E. Perley, A. Yu. Gichkin

Scientific Research Institute of Pulmonology at I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Study Objective: To assess the role of pulmonary hypertension (PH) in the development of structural and functional abnormalities in the right heart chambers.

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: This paper is based on the results of a retrospective analysis of Doppler echocardiography findings obtained in 981 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), disseminated lung diseases, pulmonary embolism (PE) and primary PH (PPH).

Study Results: In the COPD group, pulmonary artery systolic pressure (PASP) at rest was equal to or below the upper limit of normal in 42.1% of patients, ranged from 31 to 50 mm Hg in 45.7% of patients, and exceeded 50 mm Hg in only 12.2% of patients. In the group of patients with disseminated lung diseases, estimated PASP was normal in 64.5% of patients and ranged from 31 to 50 mm Hg and from 51 to 70 mm Hg in 31.3% and 3.9% of patients, respectively. Another 0.3% of patients in this group had PASP above 70 mm Hg. In the group of patients with PE these percentages were different: PASP ranged from 31 to 50 mm Hg and from 51 to 70 mm Hg in 44.0% and 38.1% of patients, respectively. Another 17.9% of patients in this group had PASP above 70 mm Hg. In all patients with PPH, PASP was above 70 mm Hg, the mean value was 89 ± 2.7 mm Hg. Mean right-ventricle ejection fraction (RV EF) did not significantly differ in patients with PPH and PE and those with COPD or disseminated lung diseases without PH but was significantly lower ($p < 0.05$) in patients with COPD and PH. This tendency was observed for both velocity and fractional parameters of RV as well as for parameters of diastolic function of the right heart.

Conclusion: Hemodynamic changes observed in this study correlate better with the nature of the underlying disease than with the level of pulmonary artery pressure. In the next years, an evaluation of myocardial damage induced by pulmonary pathologies based on a wide range of biochemical, immunological and genetic methods should become a major focus of investigations of chronic cor pulmonale.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, disseminated lung diseases, chronic cor pulmonale, pulmonary embolism.

В последние годы динамика заболеваемости, ранней инвалидизации и смертности у больных ХОБЛ остается по-прежнему неблагоприятной. Среди причин смертельного исхода ХОБЛ составляет до 85% всех заболеваний органов дыхания [4]. По данным отечественной

литературы, в России более 11 млн человек страдают этим заболеванием [10].

Одними из основных причин ранней инвалидизации и смертности при ХОБЛ считаются дыхательная недостаточность и формирование хронического легочного сердца

Александров Альберт Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической и экспериментальной патологии дыхания НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. E-mail: dissovspbgtm02@mail.ru

(Окончание на с. 56)

(ХЛС) с последующей декомпенсацией правого желудочка (ПЖ) [2, 11, 15]. Важная роль в развитии гипертрофии, дилатации и декомпенсации ПЖ традиционно отводится легочной гипертензии (ЛГ). ЛГ у больных ХОБЛ возникает в результате структурных изменений сосудистой стенки кровеносного русла легких с пролиферацией меди, миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [6, 8, 11, 12, 15]. В основе расстройств микроциркуляции легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, формированию и прогрессированию ЛГ лежит нарушение функциональной активности эндотелия, известное как дисфункция эндотелия. Многие авторы указывают на высокую частоту выявления ЛГ у больных ХОБЛ [5, 6, 11, 13]. Однако возможна ли ранняя диагностика ХЛС и ТЭЛА только по уровню ЛГ?

Цель исследования: оценка роли ЛГ в формировании структурных и функциональных нарушений правых камер сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа построена на результатах ретроспективного анализа обследований 981 пациента с заболеваниями легких, проведенных в ГНЦ пульмонологии Минздрава России и в НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова в 2000–2015 гг. Были представлены следующие нозологии: ХОБЛ, диссеминированные поражения легких (ДПЛ), ТЭЛА и первичная ЛГ (ПЛГ). Больных с признаками ИБС, левожелудочковой недостаточности, с сочетанием ХОБЛ и ТЭЛА в анализ не включали. Для статистической обработки использовали программу Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для исследования функционального состояния правых камер сердца и параметров легочно-сердечной гемодинамики применяли эходоплеркардиографическое исследование. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли стандартным косвенным методом по максимальному

градиенту потока трикуспидальной регургитации. У некоторых больных, помимо косвенного, осуществлялось прямое измерение давления в сосудах малого круга кровообращения. Регистрировались стандартные эхокардиографические параметры, в том числе толщина миокарда передней стенки ПЖ, конечно-диастолический размер ПЖ, площадь сечения правого предсердия, скорость сокращения миокарда ПЖ, фракция изгнания ПЖ по методу Simpson. Рассчитывали общее легочное сопротивление (ОЛС), фракцию систолического утолщения миокарда передней стенки ПЖ, отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице 1* представлены данные о величинах СДЛА у больных ХОБЛ, ДПЛ, ТЭЛА и ПЛГ.

В группе больных ХОБЛ у 42,1% СДЛА в покое не превышало верхнюю границу нормы (30 мм рт. ст.), у 45,7% оказалось в пределах 31–50 мм рт. ст. и лишь у 12,2% превысило 50 мм рт. ст. У 64,5% пациентов с ДПЛ расчетное СДЛА было нормальным, у 31,3% — в пределах 31–50 мм рт. ст., у 3,9% — от 51 до 70 мм рт. ст. и у 0,3% — более 70 мм рт. ст. Напротив, при ТЭЛА у 44,0% обследованных СДЛА находилось в пределах 31–50 мм рт. ст., у 38,1% — от 51 до 70 мм рт. ст. и у 17,9% — более 70 мм рт. ст., а при ПЛГ у всех пациентов СДЛА превышало 70 мм рт. ст., составив в среднем $89 \pm 2,7$ мм рт. ст.

Так как для больных с ТЭЛА и ПЛГ была характерна ЛГ высокой степени, при сравнении функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики они были объединены в одну группу.

Данные о функциональном состоянии легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ, ДПЛ, ТЭЛА и ПЛГ в зависимости от наличия либо отсутствия ЛГ представлены в *таблице 2*.

Полученные результаты позволяют предположить, что характер выявленных гемодинамических изменений зависит не столько от уровня давления в ЛА, сколько от нозологической формы основного заболевания. Так, несмотря на то, что у больных ПЛГ и ТЭЛА отмечались примерно вдвое большие средние величины СДЛА, а гипертрофия

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от величины систолического давления в легочной артерии

| Заболевания | Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. | | | | | Всего больных |
|--|---|-------|-------|--------|-------|---------------|
| | ≤ 30 | 31–50 | 51–70 | 71–100 | > 100 | |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 104 | 113 | 30 | 0 | 0 | 247 |
| Диссеминированные поражения легких | 408 | 198 | 25 | 2 | 0 | 633 |
| Тромбоэмболия легочной артерии | 0 | 37 | 32 | 15 | 0 | 84 |
| Первичная легочная гипертензия | 0 | 0 | 0 | 15 | 2 | 17 |
| Итого | 512 | 348 | 87 | 32 | 2 | 981 |

Гичкин Алексей Юрьевич — к. м. н., заведующий лабораторией клинической физиологии кровообращения отдела клинической и экспериментальной патологии дыхания НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. E-mail: gich59@mail.ru

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора НИИ пульмонологии по научной работе, заведующая отделом хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. E-mail: kuzubova@mail.ru

Перлей Виталий Евгеньевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической физиологии кровообращения отдела клинической и экспериментальной патологии дыхания НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. E-mail: viper56@mail.ru

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. E-mail: titovaon@srb-gmu.ru (Окончание. Начало см. на с. 55)

миокарда ПЖ была более выраженной, многие показатели функционального состояния правых отделов сердца были статистически значимо выше, чем у больных ХОБЛ. Так, фракция изгнания ПЖ у больных ПЛГ и ТЭЛА статистически значимо не отличалась от таковой в группах ХОБЛ и ДПЛ без признаков ЛГ, в то время как в группе ХОБЛ с ЛГ этот показатель был статистически значимо ниже. Подобная закономерность прослеживалась как для фракционных, так и для скоростных показателей ПЖ, а также для показателей диастолической функции правых отделов сердца. Кроме того, напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) у больных ПЛГ и ТЭЛА было отчетливо выше, чем при ХОБЛ и ДПЛ с ЛГ.

Можно предположить, что значительное ухудшение функционального состояния ПЖ у больных ХОБЛ связано преимущественно с длительностью воспалительного процесса, выраженностью артериальной гипоксемии и гиперкапнии, характером и длительностью инфекционно-токсических и аутоиммунных воздействий на миокард, а не непосред-

ственно с уровнем давления в легочной артерии и ОЛС [3, 4], поскольку известно, что воспалительный процесс играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ и основой прогрессирования заболевания является усиление выработки провоспалительных факторов при обострении ХОБЛ [3, 6, 7, 9, 14].

Есть основание предполагать существование, по крайней мере у некоторых больных ХОБЛ, общего фактора, ускоряющего развитие как основного патологического процесса в легочной ткани, так и сопутствующего ему осложнения — поражения сердца. В роли этого фактора может выступать аутоиммунный процесс. Данные о том, что ХОБЛ может быть связана с генетически детерминированным балансом иммунной системы, а профессионально вредные факторы и курение способны усугублять или приводить к проявлению иммунного дисбаланса, дают основание считать, что иммунные нарушения могут способствовать поражению миокарда при ХОБЛ и развитию ХЛС [1, 2, 4, 10].

Нормальной компенсаторной реакцией на возрастание постнагрузки на ПЖ вследствие повышения СДЛА

Таблица 2

Показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, диссеминированными поражениями легких, тромбоэмболией легочной артерии и первичной легочной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия легочной гипертензии

| Показатели | Хроническая обструктивная болезнь легких | | Диссеминированные поражения легких | | Тромбоэмболия легочной артерии и первичная легочная гипертензия |
|---|--|---------------|------------------------------------|---------------|---|
| | ЛГ нет (n = 104) | ЛГ (n = 143) | ЛГ нет (n = 408) | ЛГ (n = 225) | |
| Напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст. | 75 ± 0,7 | 62 ± 0,6* | 75 ± 0,9 | 56 ± 1,1* | 79 ± 1,7 |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. | 27,0 ± 2,25* | 39,9 ± 3,62* | 23,7 ± 3,04* | 38,1 ± 3,14* | 74,5 ± 2,70 |
| Общее легочное сопротивление, дин см ⁻⁵ | 201 ± 3,5* | 367 ± 6,8* | 247 ± 5,6* | 442 ± 15,7* | 765 ± 13,3 |
| Фракция изгнания правого желудочка | 0,61 ± 0,004 | 0,51 ± 0,005* | 0,60 ± 0,009 | 0,54 ± 0,007 | 0,57 ± 0,110 |
| Конечно-диастолический размер правого желудочка, см | 2,61 ± 0,031* | 3,47 ± 0,040 | 2,52 ± 0,087* | 3,28 ± 0,069 | 3,51 ± 0,088 |
| Толщина миокарда передней стенки правого желудочка, см | 0,31 ± 0,010* | 0,51 ± 0,050 | 0,27 ± 0,021* | 0,44 ± 0,019* | 0,66 ± 0,021 |
| Площадь сечения правого предсердия, см ² | 15 ± 1,8* | 23 ± 2,5* | 17 ± 1,2* | 21 ± 2,7* | 27 ± 2,4 |
| Скорость сокращения миокарда правого желудочка, см с ⁻¹ | 34 ± 0,6 | 27 ± 0,6 | 36 ± 1,2 | 18 ± 1,1 | 32 ± 0,9 |
| Фракция систолического утолщения миокарда передней стенки правого желудочка | 0,57 ± 0,014 | 0,38 ± 0,011* | 0,58 ± 0,034 | 0,28 ± 0,018* | 0,51 ± 0,043 |
| Отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока | 1,61 ± 0,030 | 0,81 ± 0,028* | 1,50 ± 0,231 | 0,89 ± 0,121* | 1,52 ± 0,036 |

* Отличия от группы тромбоэмболии легочной артерии и первичной легочной гипертензии статистически значимы ($p < 0,05$).

и ОЛС стала тенденция к приросту фракционных и скоростных показателей миокарда ПЖ, что в различной степени отмечалось во всех обследованных группах. Однако, если у больных без существенной гипоксемии (при ТЭЛА, ПЛГ) резервные возможности миокарда ПЖ позволяют достаточно успешно противостоять высокому давлению в малом круге кровообращения, то у лиц с нарушенным газовым составом крови и длительно протекающим, хроническим воспалительным процессом в легких (например, при ХОБЛ) ПЖ может испытывать затруднения при работе даже против значительно меньшего давления. Так, у больных ХОБЛ с ЛГ в условиях резкой гипоксемии ($PaO_2 = 62 \pm 0,6$ мм рт. ст.) показатели функционального состояния ПЖ были значительно нарушены при относительно невысоком уровне СДЛА ($39 \pm 3,62$ мм рт. ст.).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие гипертрофии и недостаточности ПЖ может наблюдаться при относительно невысоких величинах СДЛА, так, при СДЛА, не превышающем 40–50 мм рт. ст., гипертрофия и дилатация ПЖ нередко отмечались одновременно, а у некоторых больных и вовсе имела дилатация ПЖ без его гипертрофии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило сделать вывод, что выявленные изменения функционального состояния правого желудочка у больных ХОБЛ и диссеминированными поражениями легких не связаны с высокой легочной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Роль поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции // Пульмонология. 2004. № 6. С. 101–110.
2. Авдеев С. Н., Царева Н. А., Чучалин А. Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 1. С. 68–74.
3. Болдина М. В., Постникова Л. Б., Кубышева Н. И., Соодаева С. К. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. № 1. С. 32–37.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.
5. Задионченко В. С., Погонченкова И. В., Холодкова Н. Б., Нестеренко О. И. и др. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем // Рос. кардиол. журн. 2007. Т. 63. № 1. С. 84–87.
6. Кузубова Н. А., Федин А. Н., Лебедева Е. С., Титова О. Н. Влияние эндотелиопротекторов на тонус легочных артерий и бронхов на модели обструктивной патологии легких // Рос. физиол. журн. 2014. № 3. С. 339–347.
7. Некрасов А. А. Активация нейрогормональных систем как важный и независимый от тяжести легочной гипер-

тензии механизм развития легочного сердца на фоне бронхообструктивной патологии // Терапевт. 2011. № 2. С. 48.

Исследование функциональных параметров только малого круга кровообращения или только правых отделов сердца без их взаимосвязи с системным кровообращением и сердечной деятельностью в целом представляется малоперспективным. Мы полагаем, что одним из важных направлений в изучении хронического легочного сердца в предстоящие годы должны стать исследования повреждающего действия на миокард факторов патологического процесса в легких с широким привлечением биохимических, иммунологических и генетических методов. Целесообразно также всесторонне исследовать у больных ХОБЛ функцию не только правых, но и левых отделов сердца, обратив особое внимание на взаимодействие желудочков, центральной гемодинамики и микроциркуляции в легких, функций малого и большого кругов кровообращения.

Совершенно очевидно, что корректировать тот или иной параметр кровообращения (например, нерезко выраженное повышение давления в легочной артерии) только потому, что он выходит за пределы нормальных значений, у здоровых людей — значит действовать по законам формальной логики. Такие «патологические» изменения могут быть не менее целесообразными для организма, чем физиологические сдвиги у здоровых людей под влиянием стрессов и физических нагрузок. Поиск границ между необходимой защитой организма и повреждающим действием этой защиты до сих пор является сложнейшей задачей.

8. Некрасов А. А., Кузнецов А. Н., Мельниченко О. В., Круглова И. С. Ремоделирование сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Мед. альманах. 2011. Т. 3. № 16. С. 112–115.
9. Черняк Б. А., Петровский Ф. И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля // Практ. пульмонология. 2008. № 1. С. 23–28.
10. Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
11. Яковлев В. А., Куренкова И. Г. Легочное сердце. СПб.: Мединформ, 1996. 351 с.
12. Barbera J. A., Peinado V. I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive diseases // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. N 5. P. 892–905.
13. Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M.-P., Naeije R. et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20. N 6. P. 1559–1572.
14. Man S. F., Van Eeden S., Sin D. D. Vascular risk in obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators // Expert. Rev. Respir. Med. 2011. Vol. 5. N 5. P. 647–662.
15. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale // Heart. 2003. Vol. 89. N 3. P. 225–230. 

Библиографическая ссылка:

Титова О. Н., Кузубова Н. А., Александров А. Л., Перлей В. Е. и др. Функциональное состояние сердца у пациентов с заболеваниями легких в зависимости от выраженности легочной гипертензии // Доктор.Ру. 2016. № 11 (128). С. 55–58.

Трудный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких

Н. Н. Макарьянц, Е. И. Шмелёв, Л. Н. Лепёха, М. А. Багиров, Н. Л. Карпина

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва

Диссеминированные легочные заболевания представлены большой группой нозологий, в числе которых саркоидоз, туберкулез, экзогенный аллергический альвеолит, метастатическое поражение легких и другие. Постановка диагноза зачастую вызывает большие сложности и требует от клинициста выполнения определенного алгоритма действий и правильной интерпретации полученных результатов. В данном клиническом случае продемонстрирована необходимость комплексного обследования пациента с использованием клинических, функциональных, микробиологических и морфологических методов. Показана важность обязательной морфологической верификации при наличии симптома диссеминации в легких.

Ключевые слова: диссеминация, компьютерная томография органов грудной клетки, чрезбронхиальная биопсия, бронхоальвеолярный лаваж, туберкулиновые тесты, кислотоустойчивые микобактерии, гранулематоз, саркоидоз, диссеминированный туберкулез.

Disseminated Lung Tuberculosis: Difficult Case of Differential Diagnosis

N. N. Makariyants, E. I. Shmeliov, L. N. Lepyokha, M. A. Bagirov, N. L. Karpina

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

Disseminated pulmonary diseases is a large group of entities, including sarcoidosis, tuberculosis, extrinsic allergic alveolitis, lung metastases, and others. Diagnosing is often challenging and requires that a clinician takes certain measures as part of a care algorithm and correctly interprets the results. The described clinical case demonstrates that patients need a comprehensive examination, including clinical and functional investigations, microbiology, and morphology. It highlights the importance of morphological confirmation in patients with a disseminated pulmonary disease.

Keywords: dissemination, chest computed tomography, transbronchial biopsy, bronchoalveolar lavage, tuberculin tests, acid-fast Mycobacterium, granulomatosis, sarcoidosis, disseminated tuberculosis.

У пациентки В., 44 лет, стоматолога по профессии, при прохождении медицинского обследования в сентябре 2014 г. были впервые выявлены изменения в легких диссеминированного характера (рис. 1А, Б). До этого в течение 5–6 лет рентгенологическое исследование легких не проводилось. Жалоб не предъявляла. Обратилась за консультацией в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», где на амбулаторном этапе обследования ей были выполнены туберкулиновые тесты: проба Манту с 2 ТЕ — 5 мм, диаскинтест — 10 мм, а также бронхоальвеолярное исследование (08.10.2014) со взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), комплексом биопсий и последующим цитоморфологическим и микробиологическим исследованием полученного материала.

Эндоскопическая картина без особенностей. В цитограмме БАЛ: альвеолярных макрофагов — 88%, лимфоцитов — 7%, нейтрофилов — 0%, эозинофилов — 5%.

При проведении цитологического исследования материалов чрезбронхиальной биопсии легких были выявлены группы клеток цилиндрического эпителия, единичные макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, небольшие участки фиброза. Кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) нет.

Гистологическое исследование материалов чрезбронхиальной биопсии легкого показало следующее: фрагмент стенки бронха с выраженным перибронхиальным и

периваскулярным фиброзом, в легочной ткани небольшая лимфоидно-макрофагальная инфильтрация и признаки незавершенного фагоцитоза. Имеется одна отдельно лежащая макрофагально-гистиоцитарная гранулема с пояском склероза. **Заключение:** картина соответствует хроническому гранулематозному воспалению. Результаты микробиологического исследования: КУМ нет, ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом ПЦР не найдены, посев БАЛ на КУМ отрицательный.

Учитывая профессиональный анамнез пациентки, наличие у нее контакта с различными стоматологическими материалами, отсутствие жалоб, макрофагально-эозинофильный характер БАЛ, морфологическую картину материалов чрезбронхиальной биопсии легкого и положительные результаты туберкулиновых тестов, мы включили в дифференциальный ряд экзогенный аллергический альвеолит, саркоидоз легких, диссеминированный туберкулез легких. Рекомендована госпитализация в отдел дифференциальной диагностики ФГБНУ «ЦНИИТ» для верификации диагноза.

Больная была госпитализирована 28.10.2014. Состояние при поступлении удовлетворительное, жалоб нет. Пациентка нормостенического телосложения, дыхание везикулярное, хрипов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Показатели клинического и биохимического анализов крови в норме.

Багиров Мамед Адильевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела торакальной хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bagirov60@gmail.com

Карпина Наталья Леонидовна — д. м. н., заведующая отделением консультации ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Лепёха Лариса Николаевна — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории патоморфологии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: lep3@yandex.ru

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: totan4000@yandex.ru

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru

При исследовании ФВД было выявлено умеренное снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу. ЖЕЛ — 68% д. в., ОФВ₁ — 64% д. в., МСВ75 — 48% д. в., МСВ50 — 55% д. в., МСВ25 — 79% д. в., РаО₂ — 73 мм рт. ст., РаСО₂ — 38 мм рт. ст.

На КТ органов грудной клетки (КТ ОГК), выполненной в сентябре 2014 г., легочный рисунок деформирован за счет уплотнения соединительной ткани интерстиция на уровне дольковых и внутримальковых структур. Мелкие полиморфные очаговые тени перибронховаскулярной и перилимфатической локализации образуют небольшие конгломераты и участки инфильтрации по типу «матового стекла». Отмечается «цепочечное» расположение очагов в субплевральных отделах по *linia circumscripta*. Выражены симптомы центрилобулярной эмфиземы, в области верхушек легких — парасептальная эмфизема. Субплеврально в проекции верхних долей — буллезная эмфизема.

Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, в них визуализируются мелкие кальцинаты. Просветы бронхов свободные. Стенки их уплотнены. **Заключение:** рентгеносемиотика свидетельствует в пользу диссеминированного туберкулеза легких лимфогенного генеза (см. рис. 1А, Б).

Пациентке была произведена видеоассистированная торакоскопия с резекцией сегмента С4 справа с частичной плеврэктомией 05.11.2014. При осмотре плевры на всем протяжении гиперемирована, утолщена. По всему легкому пальпируется очагово-сливная просовидная плотная диссеминация. Микробиологическое исследование операционного материала: КУМ и ДНК МБТ методом ПЦР не обнаружены.

Результаты цитологического исследования операционного материала: выраженная лимфоидная и макрофагальная реакция, скопления эпителиоидных клеток, клетки Пирогова — Лангханса, участки кругового фиброза, напоминающие гранулемы в стадии фиброизирования. **Заключение:** гранулематоз. Картина может соответствовать саркоидозу или продуктивной стадии туберкулезного воспаления.

При гистологическом исследовании операционного материала обнаружено, что в ткани легкого имеются множественные гранулемы в интерстиции. Часть из них склерозируется, некоторые казеифицируются. Перибронхиолярно имеются свежие бугорки. Отмечаются фокусы деструкции стенок бронхоиол. **Заключение:** диссеминированный туберкулез (рис. 2).

Таким образом, на основании данных проведенного обследования пациентке установлен клинический диагноз: диссеминированный туберкулез легких. МБТ нет. Назначено

лечение по первому режиму противотуберкулезной терапии: рифампицин 0,45 мг, изониазид 0,6 мг, пипразинамид 1,5 мг, этамбутол 1,2 мг, витамины группы В, гепатопротекторы.

Однако через 50 дней после назначения терапии у больной появились жалобы на одышку и признаки нарастания бронхиальной обструкции по показателям МСВ75 (32% д. в.), МСВ50 (36% д. в.), МСВ75 (56% д. в.). Была выполнена КТ ОГК (январь 2015), на ней зарегистрирована отрицательная динамика: появление легочной инфильтрации по типу «матового стекла» и нарастание диссеминированных изменений (рис. 3).

Специалисты института усомнились в правильности установленного диагноза. С одной стороны, в пользу наличия у пациентки туберкулеза свидетельствовали ее профессиональный анамнез (возможный контакт с больными туберкулезом), положительные туберкулиновые тесты, характерная картина КТ и результаты морфологического исследования операционного материала. С другой стороны, отсутствие клинической симптоматики (в том числе признаков туберкулезной интоксикации) при большой распространенности процесса, макрофагально-эозинофильный характер БАЛ, отсутствие МБТ во всех полученных диагностических материалах вызвали сомнение в данном диагнозе.

Было принято решение о проведении расширенного патоморфологического консилиума для пересмотра препаратов операционного материала. Применена дополнительная окраска по Ван Гизону (специфическое окрашивание на наличие

Рис. 2. Гистологическое исследование операционного материала 05.11.2014. Окраска гематоксилин-эозином. Фото авторов

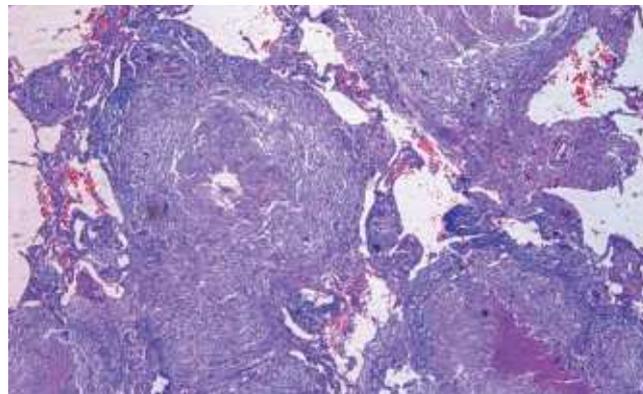


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки при первичном обращении в 2014 г. Фото авторов

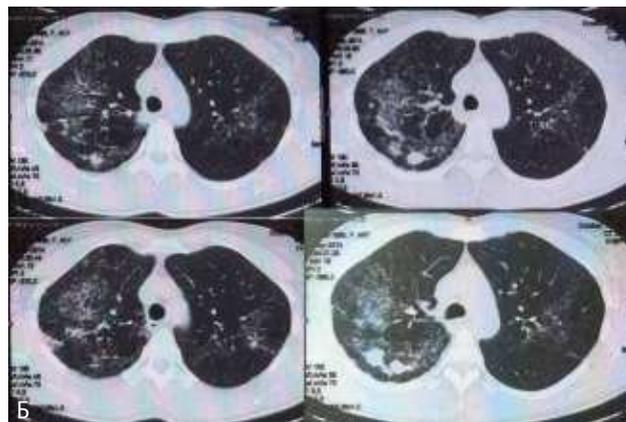
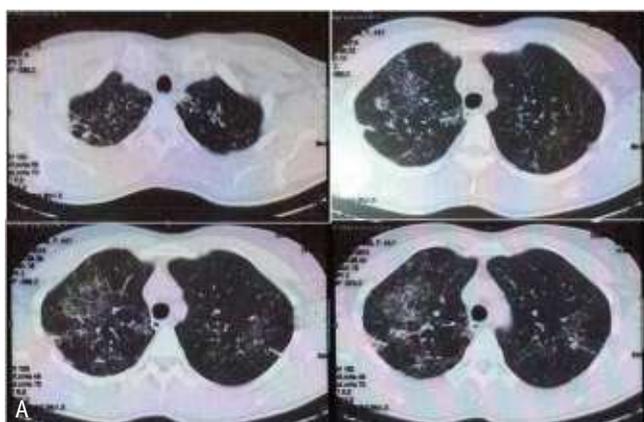
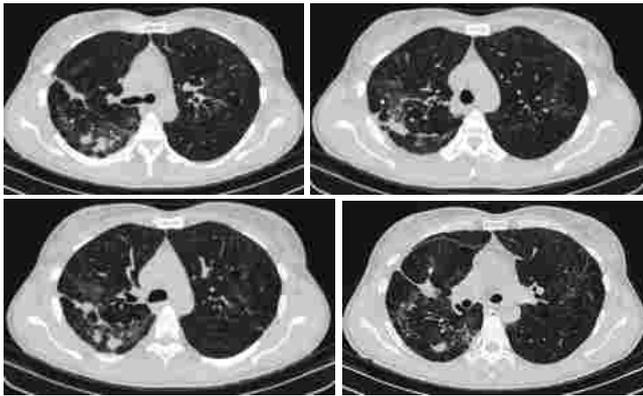


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 15.01.2015 — отрицательная динамика в процессе лечения. *Фото аторов*



соединительной ткани), при которой выявлены многочисленные туберкулезные гранулемы в плотной фиброзной капсуле с участками казеоза в центре (рис. 4). Участники консилиума дали однозначное заключение: диссеминированный туберкулез легких, продуктивная стадия воспаления. В это же время стал известен результат посева операционного материала: посев на МБТ положительный, чувствительность сохранена ко всем классам противотуберкулезных препаратов, в том числе к тем, которые пациентка принимала.

В связи с вышеизложенным, полученную отрицательную динамику при КТ ОГК мы расценили как развитие лекарственного альвеолита в ответ на применение противотуберкулезной химиотерапии. Клинический диагноз с учетом полученных данных сформулировали следующим образом: Диссеминированный туберкулез легких. Лекарственный альвеолит.

Была произведена коррекция терапии: к противотуберкулезным препаратам (рифампицин 0,45 мг; изониазид 0,6 мг; пиразинамид 1,5 мг; этамбутол 1,2 мг) добавлены системные глюкокортикостероиды (преднизолон) в дозе 15 мг в сутки. Через месяц скорректированного лечения (всего за время терапии в стационаре пациентка приняла 80 доз химиопрепаратов) показатели ФВД нормализовались: ЖЕЛ — 85% д. в., ОФВ₁ — 80% д. в., МСВ75 — 63% д. в., МСВ50 — 87% д. в., МСВ25 — 79% д. в. При контрольной КТ ОГК зарегистрирована положительная динамика в виде частичного рассасывания и уплотнения интерстициальных изменений в легочной ткани (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики диссеминированных процессов в легких даже при получении информационно значимого диагностического материала. В описанном примере у пациентки отсутствовали жалобы, в связи с чем рентгенологическое обследование не выполнялось в течение нескольких лет, поэтому неизвестна была

Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала. Окраска по Ван Гизону. *Фото аторов*

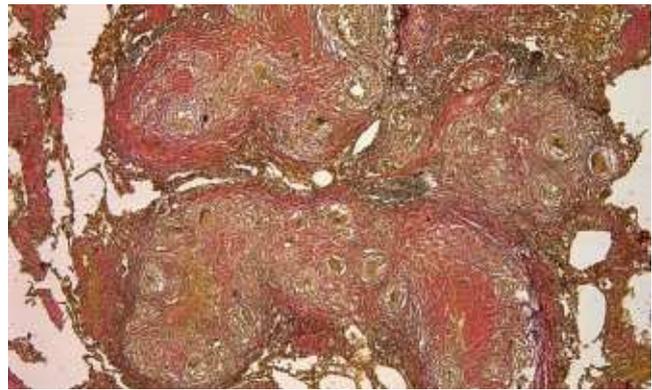
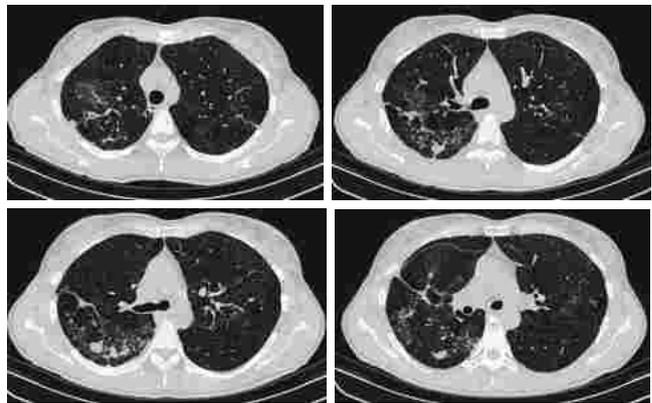


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 14.02.2015 — положительная динамика. *Фото аторов*



и давность заболевания. Отсутствие микобактерий туберкулеза в полученном диагностическом материале (бронхоальвеолярном лаваже, чрезбронхиальной биопсии легкого, операционном материале) заставляло изначально сомневаться в правомерности диагноза туберкулеза, а отрицательная клиническая и рентгенологическая динамика в процессе лечения также усиливали сомнения. Однако комплексное морфологическое и микробиологическое исследование материала, полученного при расширенной биопсии с помощью хирургической видеоассистированной торакокопии, позволило правильно установить диагноз и назначить адекватную терапию.

Трудность заключалась и в том, что продуктивный туберкулез сам по себе достаточно плохо поддается лечению в связи с наличием плотных фиброзных капсул вокруг туберкулезных гранулем, и развившийся вследствие приема противотуберкулезных препаратов лекарственный альвеолит усложнял и диагностический, и терапевтический процессы. **Д**

Библиографическая ссылка:

Макаръянц Н. Н., Шмелёв Е. И., Лепёха Л. Н., Багиров М. А. и др. Трудный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких // Доктор.Ру. 2016. № 11 (128). С. 59–61.

Клиническая картина и особенности течения неаллергического ринита с эозинофильным синдромом

Г. П. Бондарева¹, А. И. Крюков², Т. Г. Бархина³, Л. М. Данилова⁴, В. А. Утешева²

¹ Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва

² Научно-исследовательский клинический центр оториноларингологии имени Л. И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека, г. Москва

⁴ Городская больница № 56 Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель обзора: определить клинико-лабораторные характеристики неаллергического ринита с эозинофильным синдромом (nonallergic rhinitis with eosinophilia — NARES).

Основные положения. NARES представляет собой хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа. NARES характеризуется отсутствием атопии, подтвержденной с использованием клинико-лабораторных методов, и наличием в назальном секрете эозинофилов в количестве до более 20% от общего числа клеток в риноцитогамме.

Заключение. Поскольку клиническая картина NARES сходна с течением аллергического ринита, важно определить клинико-диагностические критерии и патогенетические отличия данной нозологии от других форм ринита, что будет способствовать совершенствованию и оптимизации тактики лечения.

Ключевые слова: неаллергический ринит, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, аллергический ринит.

Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia: Clinical Picture and Specific Features

G. P. Bondareva¹, A. I. Kryukov², T. G. Barkhina³, L. M. Danilova⁴, V. A. Utesheva²

¹ Immunology Institute, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

² L. I. Sverzhovsky Research Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow Department of Healthcare

³ Research Institute of Human Morphology, Moscow

⁴ City Hospital No. 56, Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To identify the clinical and laboratory characteristics of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES).

Key Points: Nonallergic rhinitis with eosinophilia is a chronic inflammatory disease affecting nasal mucosa.

It is characterized by the absence of systemic atopia confirmed by laboratory data and changes in the composition of nasal secretions (an increased percentage of eosinophils to more than 20% of the total cell count in rhinocytogram), which reflect local eosinophil infiltration.

Conclusion: Since the clinical picture of NARES is similar to that of allergic rhinitis, it is important to identify clinical and diagnostic criteria of NARES and specific pathogenetic features that distinguish this condition from other forms of rhinitis. This will help improve and optimize treatment options for this disorder.

Keywords: nonallergic rhinitis, nonallergic rhinitis with eosinophilia, allergic rhinitis

Многообразие клинических форм ринитов и их высокая распространенность среди населения делают данную патологию одной из самых значимых в практике оториноларинголога. Существует множество классификаций ринита, среди которых самым последним дополненным рекомендательным документом, где представлены обобщенные результаты международных исследований, является Allergic Rhinitis its Impact on Asthma Initiative («Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму»). Согласно данной классификации, основные формы ринита — инфекционная, аллергическая и неаллергическая.

Аллергический ринит (АР) характеризуется воспалением слизистой оболочки полости носа, развивающимся вследствие IgE-опосредованного иммунного ответа на аллергены [4]. Другие хронические формы, протекающие без участия аллергических механизмов, относятся к неаллергическому риниту. Поскольку вазомоторные симптомы могут быть следствием как аллергического, так и неаллергического воспаления, термин «вазомоторный ринит» в настоящее время практически не используется [1]. Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (nonallergic rhinitis with eosinophilia — NARES) является одним из подтипов неаллергического неин-

Бархина Татьяна Григорьевна — д. м. н., профессор, руководитель группы клеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ морфологии человека». 11741, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. E-mail: tbarchina@mail.ru

Бондарева Галина Петровна — д. м. н., аллерголог-иммунолог, ведущий научный сотрудник ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, кор. 2. E-mail: bondarev-galina@yandex.ru

Данилова Людмила Михайловна — врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГБ № 56 ДЗМ». 117152, г. Москва, Загородное ш., д. 18а. E-mail: danilovalm56@mail.ru

Крюков Андрей Иванович — д. м. н., профессор, директор ГБУЗ «НИКИО им. Л. И. Свержевского ДЗМ». 117152, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2. E-mail: info@mnpc.mosgorzdrav.ru

Утешева Валерия Алексеевна — аспирант ГБУЗ «НИКИО им. Л. И. Свержевского ДЗМ». 117152, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2. E-mail: uteshevalera88@mail.ru

фекционного ринита. Вследствие того, что эта форма была описана сравнительно недавно — в начале 80-х гг. XX в., — информации о ней в русскоязычной литературе немного [2].

Цель обзора: определить клинико-лабораторные характеристики NARES.

Частота встречаемости этого заболевания, по данным разных авторов, составляет от 13% до 33% среди всех неаллергических ринитов [7], он наблюдается как у взрослых, так и у детей [21].

Клиническая картина NARES состоит из жалоб пациентов на ринорею, затруднение носового дыхания, пароксизмы чихания, снижение обоняния. При лабораторном обследовании отмечают отрицательные кожные пробы с аллергенами, наличие эозинофилов в назальном секрете в количестве более 20% от общего числа клеток в риноцитогамме, нормальный уровень IgE и отсутствие специфических IgE в сыворотке крови, отрицательные назальные провокационные тесты. Одной из особенностей NARES является снижение обоняния, что нехарактерно для AP [7]. По данным D. Schiavino и соавт., этот симптом присутствует почти у 30% больных [22].

Впервые NARES был описан L. R. Jacobs и коллегами в 1981 г. [11]. В исследовании участвовали пациенты с круглогодичным ринитом, с жалобами на пароксизмы чихания, стекание слизи по задней стенке глотки, ринорею, затруднение носового дыхания, снижение обоняния. В назальном секрете у них было повышено количество эозинофилов, при этом системная атопия и аллергии в ходе обследования не выявлено. При сборе анамнеза больные отрицали аллергию, бронхиальную астму, полипоз носа, синуситы, средние отиты. Отсутствие атопии подтверждалось нормальными уровнями общего и специфических IgE в сыворотке и отрицательными кожными пробами. Средний уровень IgE в сыворотке составил 74 МЕ/мл. У всех больных наблюдалась эозинофилия в назальном секрете более 20% клеток в риноцитогамме, обнаруженная модифицированным методом назальной цитометрии с помощью смывов со слизистой оболочки носа.

По характеристике начальных симптомов 42% больных ни с чем не связывали начало заболевания и жалобы, 31% ассоциировали возникновение жалоб с изменениями погоды, 15% — с вдыханием резких запахов. Бронхопровокационный тест с метахолином был отрицательным у всех обследованных. Симптомы и клиническая картина NARES схожи с таковыми при AP, однако отсутствие атопии является отличительной чертой данной патологии [11].

Следующим крупным исследованием NARES стала работа D. Schiavino и соавт. Они обследовали 81 пациента с неаллергическим ринитом и обнаружили клинико-диагностические критерии NARES в 26% случаев. У этих пациентов NARES развивался как изолированная патология, однако он может быть ассоциирован с неаллергической бронхиальной астмой (не IgE-опосредованной), непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, полипозом носа [22].

NARES необходимо дифференцировать с другими фенотипами неаллергического ринита, и главное, учитывая схожесть клинической картины NARES и AP, помнить о принципиально разном подходе к лечению данных состояний. В литературе в последнее время все чаще встречается описание локального AP (ЛАП) — заболевания, характеризующегося локальной гиперпродукцией IgE в слизистой оболочке полости носа в ответ на круглогодичные и сезонные аллергены с Th2-профилем воспаления в слизистой оболочке носа в ответ на аллергенный стимул [3]. При ЛАП клинико-лабораторные характеристики очень схожи с таковыми при NARES. При них

отмечается отсутствие атопии, подтверждаемое нормальными уровнями общего и специфических IgE в сыворотке крови, отрицательными результатами кожных скарификационных проб с аллергенами, при этом заболевание проявляется типичными симптомами AP. Критерием отличия NARES от ЛАП являются отрицательные назальные провокационные тесты, в особенности с *Dermatophagoides pteronyssinus* [20].

Патогенетические механизмы NARES до конца не изучены, однако ключевым компонентом в цепи его патогенеза считается постоянное эозинофильное воспаление, которое может приводить к развитию полипоза в полости носа [7, 24].

В поддержании хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа эозинофилы играют решающую роль, являясь основными клетками в патофизиологии изученных форм хронического назального воспаления. Содержащиеся в гранулах эозинофилов цитотоксические вещества, основное из которых — эозинофильный катионный протеин (eosinophil cationic protein — ЕСР), приводят к повреждению клеток слизистой оболочки полости носа. Экспериментальные исследования функций эозинофилов показали цитотоксическое действие ЕСР на респираторный эпителий, результатом которого становится затруднение носового дыхания за счет снижения мукоцилиарного клиренса.

Интересные данные представили M. Gelardi и соавт., выделив три основных типа воспалительного процесса на основе содержания эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток в назальном секрете и таким образом связав различное течение патологического процесса с преобладанием того или иного типа клеточного воспаления. В исследование вошли 176 пациентов с неаллергическим ринитом, с отрицательными кожными пробами и нормальными уровнями общего и специфических IgE. В зависимости от количественного преобладания тех или иных клеток в риноцитогамме больных разделили на следующие группы: 52 пациента с NARES (у них преобладало эозинофильное воспаление в назальном секрете с количеством эозинофилов более 20% от общего числа клеток в риноцитогамме), 38 — с NARMA (non-allergic rhinitis with mast cells; был впервые описан J. T. Connel и характеризуется воспалением с участием тучных клеток, которых было более 10% от общего числа клеток в риноцитогамме), 36 — с NARNE (non-allergic rhinitis with neutrophils; превалирует нейтрофильное воспаление без инфекционного, нейтрофилия в риноцитогамме — более 50% от общего числа клеток в риноцитогамме), 50 — с NARESMA (non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells; новый тип воспаления, при котором в риноцитогамме одновременно эозинофилия более 20% и тучных более 10% от общего числа клеток).

Эти группы сравнивали по показателям качества жизни и дыхательной функции, исследованной методом передней активной риноманометрии. Клинические проявления, ухудшение показателей носового дыхания, нарушение сна, иногда с явлениями апноэ, и снижение качества жизни были более выражены в группах NARES и NARESMA [8].

При эндоскопическом осмотре внутриносовых структур у пациентов с NARES наблюдали наиболее выраженные симптомы назальной гиперреактивности, они отмечались в 86% случаев, при неаллергическом рините с инфильтрацией эозинофилов и тучных клеток (NARESMA) — в 83%, при AP — в 19%, при полипозном синусите — в 10,6% случаев [9].

Изучалась роль свободных Ig легкой цепи (free light chains — FLCs) в назальном секрете и сыворотке крови и их связь с назальной гиперреактивностью у пациентов

с различными типами клеточной инфильтрации при АР и неаллергическом рините с помощью иммуногистохимического метода. По результатам исследования количество свободных легких цепей было значительно увеличено в назальном секрете у пациентов с NARES и АР и в сыворотке крови у больных NARES [18].

М. Ф. Крагер и соавт. (2004) изучали механизмы патогенетических процессов с участием эозинофилов и тучных клеток в хроническом воспалении слизистой оболочки полости носа. В этом исследовании проводилось количественное измерение триптазы в назальном секрете как маркера активации тучных клеток и ЕСР как маркера эозинофильного воспаления у пациентов с NARES (n = 198), АР (n = 126), полипозным синуситом без атопии (n = 138), хроническим неаллергическим ринитом (n = 194) и сезонным АР (n = 132). Уровень триптазы в назальном секрете был значительно повышен в группах NARES, полипозного риносинусита и АР (для всех трех случаев $p < 0,001$). Содержание ЕСР было статистически значимо увеличено во всех исследованных группах по сравнению с нормой (во всех случаях $p < 0,001$) [12].

Помимо клеточной инфильтрации в назальном секрете, во многих работах рассматривалась роль продуцируемых цитокинов в патогенезе хронического воспаления. Установлены количественные показатели эотаксина 2 и 3 (CCL24 и CCL26) в назальном секрете, исследуемом методом смывов с оболочки полости носа, у пациентов с различными формами хронического риносинусита с эозинофильным воспалением. Полученные данные свидетельствуют о том, что CCL24 и CCL26, вероятно, участвуют в патогенезе хронической носовой гиперэозинофилии со сложным взаимодействием и привлечением различных членов семейства эотаксина, поскольку выявлена корреляция между ростом уровней CCL24 и CCL26 и количеством эозинофилов в назальном секрете. Средние уровни CCL26 были значительно выше в группах пациентов с АР и NARES (132,0 мкг/мл и 187,63 пг/мл соответственно) по сравнению с контрольной группой и группой больных с полипозным риносинуситом (для всех случаев $p < 0,05$). Средние уровни CCL24 также были значительно увеличены при АР, NARES и полипозном риносинусите по сравнению с контрольной группой (для всех случаев $p < 0,05$) [6].

Помимо роли эотаксина, исследовалась роль других цитокинов, таких как ИЛ-17А, а именно его локальная экспрессия и связь с назальной эозинофилией при NARES. В этой работе участвовали пациенты, направленные на хирургическое лечение при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Применяли иммуногистохимический анализ слизистой оболочки нижней носовой раковины. Количество ИЛ-17А в слизистой оболочке носа было значительно выше в группе АР по сравнению с группами гипертрофического ринита ($p = 0,002$) и NARES ($p = 0,02$). Выявлена положительная корреляция между количеством ИЛ-17А, назальными симптомами и эозинофильной инфильтрацией [15].

Была предпринята попытка дифференцировать NARES от персистирующего АР по спектру медиаторов и цитокинов. Обследовали 31 пациента с NARES, 20 с персистирующим АР, вызванным аллергией к клещам домашней пыли, и 21 здорового добровольца. В назальном секрете определяли ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4–8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), ИФН- γ , ФНО- α , моноцитарный хемотаксический протеин 1 и макрофагальный воспалительный белок 1 β , а также ЕСР и триптазу. Установлено, что при персистирующем АР и NARES, когда ключевыми клетками

воспаления являются тучные клетки и эозинофилы, наблюдается высокий уровень триптазы, а содержание ЕСР было выше при NARES. При NARES отмечалось увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и Г-КСФ, а при персистирующем АР — ИЛ-5 [1, 10].

Поскольку слизистая оболочка полости носа является первым барьером верхнего отдела дыхательного тракта на пути микроорганизмов, аллергенов и инфекционных агентов, ее состояние может в той или иной степени влиять на всю деятельность дыхательной системы. У некоторых пациентов с NARES была обнаружена бронхиальная гиперреактивность [12]. В связи с этим высказано предположение, что хроническое эозинофильное воспаление с цитотоксическим действием эозинофильных гранул может приводить к процессам ремоделирования слизистой оболочки полости носа, что, в свою очередь, негативно сказывается на функционировании всей дыхательной системы и вызывает бронхиальную гиперреактивность и бронхиальную астму.

Хотя специфическая этиология NARES неизвестна, при нем в дальнейшем возможно возникновение бронхиальной астмы. Это позволило предположить, что NARES может быть ранним проявлением астматической триады [16]. Изучалось, имеют ли пациенты с NARES бронхиальную реактивность на метахолин. Установлено, что у 46% больных NARES без респираторных симптомов имела место значительная бронхиальная гиперреактивность. Она была связана с увеличением числа эозинофилов в индуцированной мокроте [14].

У больных NARES воспалительные изменения отмечаются также в околоносовых пазухах. При сравнении КТ 63 пациентов с АР, 11 пациентов с NARES и 15 здоровых добровольцев, оцененных по шкале Ланда — Маккея, отражающей рентгенологические изменения при синуситах, более выраженные патологические изменения выявлялись в группе NARES (15,6 \pm 6,2 балла) по сравнению с группой АР (5,4 \pm 5,8 балла) и контрольной группой (1,0 \pm 0,6 балла) [17].

Респираторные инфекции у пациентов с NARES возникают чаще, чем у больных с АР. При сравнении тяжести симптомов и продолжительности течения респираторных инфекций у 40 человек с NARES, 40 пациентов с АР и 40 здоровых субъектов оказалось, что они были более выражены в группе NARES [5].

Повышенная резистивность дыхательных путей, а также хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа способны отрицательно сказываться на процессе дыхания во время сна. NARES может являться фактором риска возникновения синдрома обструктивного апноэ сна, потенциально опасного для жизни состояния, характеризующегося повторными эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, приводящей к хронической гипоксии. При обследовании 26 пациентов с типичными симптомами апноэ сна, из которых 10 страдали NARES, у данной группы больных отмечалось значительное нарушение полисомнографических параметров в сравнении с показателями пациентов без назального воспаления ($p < 0,01$) [13].

NARES характеризуется местным эозинофильным воспалением слизистой оболочки полости носа без участия общей реактивности организма, поэтому основой терапии данной патологии является применение топических стероидов, которые влияют на все звенья локального воспалительного процесса. При исследовании интраназального применения флутиказона пропионата в общесуточной дозировке 200 мкг у пациентов с NARES и неаллергическим ринитом без эозинофилии отмечалось статистически значимое уменьшение клинических проявлений по сравнению с плацебо, выражающееся в регрессии назальных симптомов в течение каждой недели лечения [25].

Изучалась концентрация биологически активных веществ после использования флутиказона пропионата в течение 6 недель. По результатам исследования содержание простагландина E, простагландина D и лейкотриена E увеличилось у пациентов с NARES и AP по сравнению с уровнями до лечения топическими стероидами, но все равно осталось ниже нормы [23].

Несмотря на то что при NARES отсутствует системная аллергия и назначение местных противовоспалительных препаратов более целесообразно, чем системных, ряд исследований показал, что их комбинация может давать положительный результат в лечении. Так, в работе F. Purello-D'Ambrosso и соавт. (1999) 32 пациента с NARES были разделены на две группы, и более выраженный положительный лечебный эффект наступил у больных, принимавших интраназально 2 раза в день флунизолид 25 мг и лоратадин 10 мг, по сравнению с группой, получавшей только флунизолид 25 мг интраназально [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (nonallergic rhinitis with eosinophilia — NARES) относится

к группе неаллергических ринитов, что подтверждается отсутствием атопии. Он имеет общие черты с аллергическим ринитом — схожую клиническую симптоматику и хороший ответ на топические стероиды в лечении. Для пациентов с NARES характерно ограниченное эозинофильное воспаление без системной эозинофилии и атопии, не затрагивающее общеклеточную защитную систему. При нем изменяется местная реакция на неблагоприятные факторы, ограниченная слизистой оболочкой полости носа. Возможно, местные проявления при данной патологии обусловлены особым фенотипом пациентов, ограничивающим реакцию на повреждение без системного ответа.

Задача исследователей состоит в целенаправленном комплексном изучении клеточно-гуморальных механизмов течения NARES, а также не только местной реакции в верхних дыхательных путях, но и их гистоархитектоники при данной патологии. Все это будет способствовать уточнению диагностических характеристик и назначению адекватного и своевременного лечения и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н., Гамова И. В., Перфилова И. А. и др. Аллергический и неаллергический риниты: сравнительная характеристика // *Лечащий врач*. 2013. № 4. С. 10.
2. Лопатин А. С. Ринит. Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2010. С. 417.
3. Ненашева Н. М. Локальный аллергический ринит: миф или реальность? // *Эффектив. фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2013. № 1. С. 13.
4. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. S8–160.
5. Cassano M., Cassano P., Mora F., Ciprandi G. Nares patients have more respiratory infections than allergic subjects // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011. Vol. 24. N 3. P. 813–815.
6. De Corso E., Baroni S., Battista M., Romanello M. et al. Nasal fluid release of eotaxin-3 and eotaxin-2 in persistent sinonasal eosinophilic inflammation // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014. Vol. 4. N 8. P. 617–624.
7. Ellis A. K., Keiht P. K. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2006. Vol. 6. N 3. P. 215–220.
8. Gelardi M., Maselli del Giudice A., Fiorella M. L., Fiorella R. et al. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008. Vol. 21. N 2. P. 325–331.
9. Gelardi M., Quaranta N., Passalacqua G. When sneezing indicates the cell type // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013. Vol. 3. N 5. P. 393–398.
10. Gröger M., Klemens C., Wendt S., Becker S. et al. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 159. N 2. P. 71–78.
11. Jacobs R. L., Freedman P. M., Boswell R. N. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981. Vol. 67. N 4. P. 253–262.
12. Kramer M. F., Brow G. E., Pfrogner E., Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34. N 7. P. 1086–1092.
13. Kramer M. F., de la Chaux R., Fintelman R., Rasp G. NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea? // *Am. J. Otolaryngol.* 2004. Vol. 25. N 3. P. 173–177.
14. Leone C., Teodoro C., Pelucchi A., Mastropasqua B. et al. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. N 6. Pt. 1. P. 775–780.
15. Makihara S., Okano M., Fujiwara T., Noda Y. et al. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis // *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2014. Vol. 5. N 1. P. 22–27.
16. Moneret-Vautrin D. A., Hsieh V., Wayoff M., Guyot J. L. et al. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin // *Ann. Allergy*. 1990. Vol. 64. N 6. P. 513–518.
17. Pinar E., Bolat A. F., Oncel I. S., Calli C. Computed tomography stage in patients with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *Kulak Burun Boğaz İhtis. Derg.* 2004. Vol. 12. N 1–2. P. 1–5.
18. Powe D. G., Groot Kormelink T., Sisson M., Blokhuis B. J. et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. N 1. P. 139–145.e1–3.
19. Purello-D'Ambrosso F., Isola S., Ricciardi L., Gangemi S. et al. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES) // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. Vol. 29. N 8. P. 1143–1147.
20. Rondón C., Fernandez J., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 20. N 5. P. 364–371.
21. Rupp G. H., Friedman R. A. Eosinophilic nonallergic rhinitis in children // *Pediatrics*. 1982. Vol. 70. N 3. P. 437–439.
22. Schiavino D., Nucera E., Milani A., Della Corte A. M. et al. Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) // *Allergy Asthma Proc.* 1997. Vol. 18. N 6. P. 363–366.
23. Shahab R., Phillips D. E., Jones A. S. Prostaglandins, leukotrienes and perennial rhinitis // *J. Laryngol. Otol.* 2004. Vol. 118. N 7. P. 500–507.
24. Swierczyńska M., Strek P., Składzień J., Nizankowska-Mogilnicka E. et al. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome: state of knowledge // *Otolaryngol. Pol.* 2003. Vol. 57. N 1. P. 81–84.
25. Webb D. R., Meltzer E. O., Finn A. F. Jr., Rickard K. A. et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 88. N 4. P. 385–390. 

Библиографическая ссылка:

Бондарева Г. П., Крюков А. И., Бархина Т. Г., Данилова Л. М. и др. Клиническая картина и особенности течения неаллергического ринита с эозинофильным синдромом // *Доктор.Ру*. 2016. № 11 (128). С. 62–65.

Применение диклофенака в лечении болей после первичного эндопротезирования крупных суставов

А. Ю. Худошин, Н. А. Худошин, Д. С. Якушев, Н. А. Аладышев

Клиническая больница № 4 Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России, г. Нижний Новгород

Цель исследования: оценка применения диклофенака для купирования болей в послеоперационном периоде при первичном эндопротезировании крупных суставов.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 480 пациентов в возрасте от 22 до 70 лет. Методом случайной выборки их разделили на две группы по 240 человек. Участники *первой группы* получали диклофенак 25 мг по 75 мг 2 раза в день внутримышечно для купирования болевого синдрома в течение двух дней. Больным *второй группы* назначали кетопрофен в дозе 100 мг 2 раза в день внутримышечно также в течение двух дней. Для определения выраженности боли использовали болевой индекс по 5-балльной шкале, оценку выраженности боли по визуальной аналоговой шкале и по опроснику МакГилла. Клиническое обследование пациентов проводилось до и на второй день лечения.

Результаты. После окончания лечения было выявлено статистически значимое уменьшение болевого индекса и индекса боли по МакГиллу (с 4,7 до 1,9 балла и с 7,1 до 3,0 балла соответственно; в обоих случаях $p \leq 0,005$), а также интенсивности боли по ВАШ (с 7,8 см до 3,1 см; $p \leq 0,01$) при использовании диклофенака. На фоне получения кетопрофена отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ВАШ (с 7,6 см до 3,8 см; $p \leq 0,01$), болевого индекса (с 4,5 до 2,0 балла) и индекса боли по МакГиллу (с 6,9 до 3,5 балла); $p \leq 0,005$ для обоих показателей. Результативность лечения диклофенаком — 94,1%, кетопрофеном — 82,1% ($p \leq 0,005$).

Заключение. В терапии послеоперационных болей у пациентов после первичного эндопротезирования крупных суставов оптимально использование нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности диклофенака в суточной дозе 150 мг. Диклофенак сочетает высокую эффективность и низкий риск развития осложнений.

Ключевые слова: диклофенак, послеоперационные боли, эндопротезирование крупных суставов.

Using Diclofenac as Pain Treatment After Primary Replacement of Large Joints

A. Yu. Khudoshin, N. A. Khudoshin, D. S. Yakushev, N. A. Aladyshev

Clinical Hospital No. 4. Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod

Study Objective: To assess the use of Diclofenac as pain treatment in the postoperative period after primary replacement of large joints.

Materials and Methods: The study included 480 patients, aged 22 to 70. They were randomly divided in two groups (240 subjects in each group). In Group I, participants received Diclofenac (25 mg/mL solution) as pain treatment. It was administered as intramuscular injections at a dose of 75 mg twice a day for two days. In Group II, patients received Ketoprofen as intramuscular injections at a dose of 100 mg twice a day for two days. The pain intensity was measured using pain scores as evaluated on a 5-point scale, a visual analogue scale (VAS), and the McGill Pain Questionnaire. Clinical examination was performed before treatment and on Day 2 post-treatment.

Study Results: After treatment, a statistically significant reduction in the pain scores as evaluated on a 5-point scale and the McGill Pain Questionnaire (from 4.7 to 1.9 points and from 7.1 to 3.0 points, respectively; $p \leq 0.005$ for both comparisons) as well as in the VAS pain score (from 7.8 cm to 3.1 cm; $p \leq 0.01$) was seen in patients who received Diclofenac. In the Ketoprofen group, there was a statistically significant reduction in the VAS pain score (from 7.6 cm to 3.8 cm; $p \leq 0.01$), the pain score on a 5-point scale (from 4.5 to 2.0 points), and the McGill pain score (from 6.9 to 3.5 points); $p \leq 0.005$ for the last two comparisons. The treatment was effective in 94.1% of cases in the Diclofenac group and in 82.1% of cases in the Ketoprofen group ($p \leq 0.005$).

Conclusion: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, particularly Diclofenac 150 mg/day, can be a reasonable option for post-surgery pain control following primary replacement of large joints. Diclofenac therapy is highly effective and is associated with a low risk of complications.

Keywords: Diclofenac, post-surgery pain, replacement of large joints.

В современной ортопедии эндопротезирование крупных суставов является динамично развивающимся видом оперативного вмешательства. В России за период с 2008 по 2013 г. количество таких операций увеличилось с 33 тыс. до 80 тыс. [3]. В отделении травматологии и ортопедии клинической больницы № 4 ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России» в 2010–2015 гг. проведено 3627 операций эндопротезирования крупных суставов. Выполняются первичные и ревизионные эндопротезирования тазобедренного, коленного, плечевого и локтевого суставов.

Одним из важных аспектов лечения остается адекватность обезболивания в послеоперационном периоде. Для купирования болевого синдрома активно используются НПВП, при этом наибольшее значение имеют эффективность препарата, фармакокинетические параметры (скорость и продолжительность действия) и безопасность [1].

Каждый из НПВП наряду со свойствами, характерными для класса в целом, имеет индивидуальные особенности.

В клинической практике на протяжении длительного времени широко применяется диклофенак.

Аладышев Николай Александрович — врач травматолог-ортопед КБ № 4 ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России». 603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 41а. E-mail: n.a.aladyshev@ya.ru

Худошин Андрей Юрьевич — врач травматолог-ортопед КБ № 4 ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России». 603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 41а. E-mail: khudosh@mail.ru

Худошин Николай Андреевич — врач травматолог-ортопед КБ № 4 ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России». 603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 41а. E-mail: n.a.khudoshin@mail.ru

Якушев Денис Сергеевич — врач травматолог-ортопед КБ № 4 ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России». 603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 41а. E-mail: disa28438@me.com

Противоболевой эффект диклофенака обусловлен прежде всего подавлением синтеза циклооксигеназы — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, которые являются медиаторами воспаления, боли и лихорадки [2]. По всей видимости, помимо влияния на синтез циклооксигеназы, анальгетический эффект диклофенака связан с другими механизмами — активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием оксида азота и циклического гуазинмонофосфата на периферическом уровне [5, 7] и воздействием на опиоидные рецепторы посредством влияния на обмен триптофана на центральном уровне [4, 6].

Особый интерес представляет инъекционная форма диклофенака. Анальгетического эффекта удается достичь в течение 15–30 минут, что делает препарат подходящим для лечения послеоперационных болей у пациентов после первичного эндопротезирования крупных суставов.

Цель данного исследования: оценка применения диклофенака для купирования болей в послеоперационном периоде при первичном эндопротезировании крупных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В КБ № 4 ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА РФ» в отделении травматологии и ортопедии с 2010 по 2015 г. проводился анализ эффективности и безопасности диклофенака и кетопрофена (растворов для внутримышечного введения). В исследовании участвовали 480 человек в возрасте от 22 до 70 лет (средний возраст составил 53,4 года), из них мужчин было 206, женщин — 274. Средний рост пациентов — 171,7 ± 10,4 см, масса тела — в среднем 79,5 ± 13,4 кг.

Методом случайной выборки больных разделили на две группы по 240 человек. Пациенты *первой группы* получали диклофенак 25 мг (компания Unique Pharmaceutical Laboratories, A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.) по 75 мг 2 раза в день в/м для купирования болевого синдрома в течение двух дней. Участникам *второй группы* назначали кетопрофен (Кетонал) в дозе 100 мг 2 раза в день в/м также в течение двух дней.

Для лечения послеоперационных болей в первый послеоперационный день пациенты получали нарופן (эпидуральное введение в дозе 12–28 мг/ч и объеме раствора 6–14 мл/ч). На второй день назначали диклофенак или кетопрофен. Кроме того, проводилась профилактика тромбозов пероральным антикоагулянтом (дабигатран этексилатом или ривароксабаном) соответственно рекомендуемым дозам. Все больные получали гастропротективную терапию ИПП в дозировке 20 мг 2 раза в сутки до отмены НПВП.

При отсутствии противопоказаний проводилось физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, лазеротерапия, глубокая осцилляция) в области оперированного сустава начиная со второго дня после операции.

Для определения выраженности болевого синдрома использовались следующие параметры: болевой индекс по 5-балльной шкале; оценка выраженности боли по ВАШ в см и по опроснику МакГилла в баллах.

Критерии включения: больные обоих полов после первичного эндопротезирования крупных суставов с выраженным болевым синдромом, нуждающиеся в приеме НПВП.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к назначению диклофенака и кетопрофена, ревизионное эндопротезирование крупных суставов.

Рис. 1. Клинические показатели у пациентов с послеоперационной болью после эндопротезирования крупных суставов до и после лечения диклофенаком (в обоих случаях при сравнении с исходными значениями $p \leq 0,005$)



Клиническое обследование пациентов проводилось до и на второй день лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке исследуемых показателей после окончания лечения было выявлено статистически значимое уменьшение болевого индекса и индекса боли по МакГиллу (рис. 1), а также интенсивности боли по ВАШ (с 7,8 см до 3,1 см; $p \leq 0,01$) при использовании диклофенака.

На фоне применения кетопрофена также отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ВАШ (с 7,6 см до 3,8 см; $p \leq 0,01$), болевого индекса и индекса боли по МакГиллу (рис. 2).

Оба препарата положительно себя зарекомендовали при лечении пациентов с послеоперационными болями, что подтвердило их клиническую эффективность. Высокая результативность (94,1%) отмечена у больных, получавших

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Лампатов В. В., Жариков А. Ю. и др. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования. Барнаул: Спектр, 2014. С. 171–173.
2. Данилов А. Б. Место диклофенака в лечении острой боли // Рус. мед. журн. 2011. Т. 19. № 10 (404). С. 646–650.
3. Тихилов Р. М., Шубняков И. И. Руководство по хирургии тазобедренного сустава. СПб.: РНИИТО им. П. П. Вредена, 2014. Т. I. С. 6.
4. Bjorkman R. L., Hedner T., Hallman K. M., Henning M. et al. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat // Brain Res. 1992. Vol. 590. N 1–2. P. 66–73.

Библиографическая ссылка:

Худошин А. Ю., Худошин Н. А., Якушев Д. С., Аладышев Н. А. Применение диклофенака в лечении болей после первичного эндопротезирования крупных суставов // Доктор.Ру. 2016. № 11 (128). С. 66–68.

Рис. 2. Клинические показатели у пациентов с послеоперационной болью после эндопротезирования крупных суставов до и после лечения кетопрофеном (в обоих случаях при сравнении с исходными значениями $p \leq 0,005$)



диклофенак, данный показатель у участников группы кетопрофена — 82,1% ($p \leq 0,005$).

Основными побочными эффектами при лечении НПВП были изжога и дискомфорт в эпигастральной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат диклофенак, начиная со второго послеоперационного дня, рекомендуется назначать в течение двух дней в суточной дозе 150 мг с последующим переходом на таблетированную форму или в виде суппозиториев. Диклофенак сочетает высокую эффективность в купировании болевого синдрома и низкий риск развития осложнений.

Таким образом, в лечении послеоперационных болей у пациентов после первичного эндопротезирования крупных суставов оптимальным считается использование нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности диклофенака.

5. Liu L. Y., Fei X. W., Li Z. M., Zhang Z. H. et al. Diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, activates the transient outward K^+ current in rat cerebellar granule cells // Neuropharmacology. 2005. Vol. 48. N 6. P. 918–926.
6. Mahdy A. M., Galley H. F., Abdel-Wahed M. A., El-Korny K. F. et al. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery // Br. J. Anaesth. 2002. Vol. 88. N 6. P. 797–802.
7. Tonussi C. R., Ferreira S. H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization // Eur. J. Pharmacol. 1994. Vol. 251. N 2–3. P. 173–179. ■

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | | | |
|------|--|------------------|---|
| АГ | — артериальная гипертензия | МСВ | — максимальная скорость выдоха |
| АД | — артериальное давление | НПВП | — нестероидные противовоспалительные препараты |
| АПФ | — ангиотензинпревращающий фермент | ОКС | — острый коронарный синдром |
| в/м | — внутримышечно | ОНМК | — острое нарушение мозгового кровообращения |
| ВАШ | — визуальная аналоговая шкала | ОР | — относительный риск |
| ВИЧ | — вирус иммунодефицита человека | ОФВ ₁ | — объем форсированного выдоха за первую секунду |
| ВОЗ | — Всемирная организация здравоохранения | ОШ | — отношение шансов |
| ДИ | — доверительный интервал | ПЦР | — полимеразная цепная реакция |
| ДНК | — дезоксирибонуклеиновая кислота | РНК | — рибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | — желудочно-кишечный тракт | СД | — сахарный диабет |
| ЖЭЛ | — жизненная емкость легких | ТЭЛА | — тромбоэмболия легочной артерии |
| ИБС | — ишемическая болезнь сердца | УЗИ | — ультразвуковое исследование |
| ИЛ | — интерлейкин | ФВД | — функция внешнего дыхания |
| ИМТ | — индекс массы тела | ФНО | — фактор некроза опухоли |
| ИПП | — ингибиторы протонной помпы | ХОБЛ | — хроническая обструктивная болезнь легких |
| ИФА | — иммуноферментный анализ | ХСН | — хроническая сердечная недостаточность |
| ИФН | — интерферон | ЦНС | — центральная нервная система |
| КТ | — компьютерная томография, компьютерная томограмма | ЧСС | — частота сердечных сокращений |
| ЛЖ | — левый желудочек сердца | ЭКГ | — электрокардиография, электрокардиограмма |
| ЛПВП | — липопротеиды высокой плотности | ЭхоКГ | — эхокардиография, эхокардиограмма |
| ЛПНП | — липопротеиды низкой плотности | СРБ | — С-реактивный белок |
| МНО | — международное нормализованное отношение | Ig | — иммуноглобулин |
| МРТ | — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма | NYHA | — New York Heart Association |



I региональный научно-практический семинар
ВСЕ ОБ ОЖИРЕНИИ
 ОТ ДИАГНОСТИКИ ДО ЛЕЧЕНИЯ

19 ноября 2016 г. в Волгограде состоялся первый региональный научно-практический семинар «Все об ожирении: от диагностики до лечения».

«**В**се об ожирении: от диагностики до лечения» — это новый проект для практикующих терапевтов, кардиологов, эндокринологов, диabetологов и неврологов, направленный на последипломное образование врачей.

Целью семинара является детальный разбор стратегии ведения пациентов с ожирением и коморбидной патологией.

Руководитель семинара — **Недогода Сергей Владимирович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», заслуженный врач РФ, президент Общероссийской общественной организации «Антигипертензивная лига», член Президиума правления Российского общества кардиологов.

Более 130 врачей из Волгограда и Волгоградской области посетили семинар, который состоялся впервые.



Фармацевтические компании представили свои последние разработки на выставке семинара

- медикаментозное лечение ожирения;
 - хирургическое лечение ожирения;
 - АГ и гиперлипидемии при ожирении;
 - ИБС и ХСН при ожирении;
 - нарушения углеводного и пуринового обмена при ожирении;
 - болевой синдром при ожирении;
 - нарушение репродуктивной функции у мужчин и женщин при ожирении;
 - патология гепатобилиарной системы при ожирении.
- По каждой из вышеперечисленных тем были представлены современные подходы и алгоритмы ведения пациентов, основанные на данных доказательной медицины, а также анонсированы основные положения новых национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению ожирения и коморбидной патологии в терапевтической практике.



Проект создает уникальную площадку для междисциплинарного диалога.
 Лектор — Наумов А. В.

В рамках семинара была организована выставка фармацевтических компаний (среди них и официальный партнер семинара — компания Abbott), представители которых могли ознакомить участников со своими новейшими разработками. В зоне выставки также был представлен научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» и научно-практический медицинский журнал «Амбулаторный прием».

Научная программа включала следующие темы:

- эпидемиология, клиническое значение, патогенез и диагностика ожирения;
- немедикаментозное лечение ожирения;



Волгоградские специалисты стали первыми участниками нового образовательного проекта.
 Лектор — Недогода С. В.

По окончании семинара все его участники получили именные сертификаты с указанием количества прослушанных лекционных часов.

В 2017 г. семинар смогут посетить врачи из 8 городов России.

Подробнее о проекте и городах, в которых пройдет семинар, можно прочесть на сайте www.rusmg.ru.

До встречи в Волгограде 11 ноября 2017 года. ■

Оргкомитет семинаров «Все об ожирении: от диагностики до лечения»
conf@rusmg.ru





РЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ СЕССИИ

Амбулаторный прием

Подведение итогов работы в 2016 году

В ноябре 2016 года завершился цикл региональных научных сессий «Амбулаторный прием», который включил в себя 14 одноименных мероприятий для врачей амбулаторного звена.

Автор и научный руководитель проекта — А. Л. Вёрткин, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор терапевтической клиники и заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, руководитель Региональной общественной организации «Амбулаторный врач» и Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи.

Лекторами сессий в течение года стали С. В. Вишнякова (Новосибирск), С. С. Вялов (Москва), Т. В. Грачева (Екатеринбург), Л. А. Дударева (Ростов-на-Дону), Г. Ю. Кнорринг (Москва), О. В. Котова (Москва), проф. А. В. Наумов (Москва), проф. С. В. Недогода (Волгоград), проф. С. В. Орлова (Москва), Н. Г. Подпругина (Нижний Новгород), И. И. Резник (Екатеринбург), Ю. А. Шарапова (Воронеж).

Региональную научную сессию в Махачкале посетили почетные гости: А. И. Мартынов, д. м. н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, президент Российского научно-практического общества терапевтов, и Т. И. Ибрагимов, д. м. н., профессор, министр здравоохранения Республики Дагестан, заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники.



Интерактивное голосование, Казань

Более 2,5 тысяч делегатов стали участниками сессий, которые прошли по всей России: Владивосток, Волгоград, Воронеж, Екатеринбург, Казань, Краснодар, Махачкала,

Нижний Новгород, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Симферополь, Ставрополь, Хабаровск приняли региональные научные сессии на своей земле.

К процессу обучения подключились терапевты, кардиологи, эндокринологи, педиатры, врачи скорой помощи и другие специалисты.

Все региональные сессии «Амбулаторный прием» соответствовали требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ: каждый делегат, прослушавший полный курс лекций, получил Свидетельство с указанием заработанных кредитных единиц.

Организаторами региональных научных сессий «Амбулаторный прием» выступили:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Российское научное медицинское общество терапевтов;
- Региональная общественная организация «Амбула-



Выдача Свидетельств Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ, Воронеж

торный врач»;

- Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ;
- Общероссийская общественная организация «Общество врачей России»;
- Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Отметим также, что параллельно основной программе для врачей амбулаторного звена в рамках сессий в 9 городах были организованы отдельные секции для врачей акушеров-гинекологов. На них выступали проф. С. А. Гаспарян (Ставрополь), А. А. Евсеев (Москва), проф. Т. В. Овсянникова (Москва), Я. В. Складановская (Волгоград), проф. Н. И. Тапильская (Санкт-Петербург), проф. М. Б. Хамошина (Москва).

План региональных научных сессий «Амбулаторный прием» на 2017 год, формы регистрации и другую полезную информацию можно найти на сайте www.amb.rusmg.ru. ■

Оргкомитет региональных научных сессий «Амбулаторный прием»
amb@rusmg.ru





К 95-летию **Центрального научно-исследовательского института туберкулеза**

В 2016 г. Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») исполнилось 95 лет. За эти годы он прошел славный путь: менял названия и подчиненность, но всегда оставался местом работы ведущих ученых-фтизиатров страны и школой кадров фтизиатрии.

ЦНИИТ был основан 28 июля 1921 г. Первым его директором стал видный фтизиатр, профессор Виктор Александрович Воробьев, председатель Всероссийской лиги борьбы с туберкулезом. Многие крупные ученые, составившие гордость отечественной фтизиатрии, долгие годы работали в институте, с их именами связаны целые научные направления советской и российской фтизиатрии. С 2014 г. ЦНИИТ возглавляет д. м. н., профессор Атаджан Эргешович Эргешов.

Сегодня ЦНИИТ — это успешное научное учреждение. Огромное внимание в нем уделяется развитию микробиологической службы, которая призвана решить важнейшую проблему быстрой диагностики возбудителя и его лекарственной чувствительности у больных туберкулезом.

Продолжаются работы по изучению туберкулезного воспаления, гистогенеза туберкулезной гранулемы, сурфактантной системы. В клиническую практику внедряют сурфактант-терапию.

Специалисты института приняли участие в экспериментальных и клинических исследованиях нового отечественного препарата диаскинест для массовых скрининговых обследований на туберкулез. Работа была удостоена Премии Правительства Российской Федерации 2011 г. в области науки и техники.

В результате проведения в институте молекулярно-генетических исследований выявлено широкое распространение на территориях РФ штаммов микробактерий туберкулеза (МБТ) кластера W-Beijing, которые более чем в 50% случаев обладают множественной лекарственной устойчивостью и высокой способностью выживать в макрофагах.

Разработан также метод видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий и МБТ на основе масс-спектрометрического анализа, создается база данных белковых профилей, позволяющая быстро и точно идентифицировать микобактериальные культуры, что важно для дифференциальной диагностики.

ЦНИИТ совместно с Научно-исследовательским институтом молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта принимает активное участие в создании отечественных биочипов, позволяющих выявить МБТ непосредственно из патологического материала и определить их чувствительность к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

Важным направлением в области фундаментальных исследований является изучение реакций макроорганизма при взаимодействии с туберкулезной инфекцией, получены новые данные по иммунопатогенезу туберкулеза.

В виварии ЦНИИТ, имеющем международный статус, проведен скрининг генома мыши, который позволил выявить локусы на 3-й, 9-й и 17-й хромосомах, контролирующих восприимчивость к туберкулезу. Проводится идентификация конкретных генов.

В ЦНИИТ также впервые проведены исследования по трансплантации собственных мезенхимальных столовых клеток больным распространенным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Уже более 10 лет во фтизиатрических подразделениях института совместно с эндоскопическим отделением с большим успехом используется клапанная бронхоблокация для терапии множественных каверн при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе.

ЦНИИТ и Всероссийским центром молекулярной медицины разработана технология и проведены экспериментальные доклинические исследования эффективности препаратов, созданных с помощью нанотехнологий, на основе рифампицина, рифабутина, левофлоксацина и цикloserина. Совместно с Научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи и Институтом биохимии им. А. Н. Баха ЦНИИТ производит экспериментальные исследования с целью разработки новых противотуберкулезных вакцин.

Успешность института — это заслуга и его нынешнего коллектива. В его структуре 9 научно-исследовательских отделов, 4 из которых имеют клинические отделения на 400 коек. Исследовательскую работу научных подразделений института возглавляют профессора — специалисты мирового уровня.



*Профессор В. А. Воробьев —
 первый директор ЦНИИТ
 (1921–1932)*



*Профессор А. Э. Эргешов —
 директор ЦНИИТ с 2014 г.
 по настоящее время*