



От главного редактора

Уважаемые коллеги!

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, наносят основной ущерб здоровью населения России, являясь ведущей причиной высокой смертности. Как показывает международный опыт, сегодня можно добиться заметного успеха в борьбе с этими заболеваниями. Стратегия массовой профилактики, несомненно, должна быть

основой, учитывая массовый характер ССЗ. Однако возможности врачей в реализации этой стратегии ограничены несмотря на то, что они должны быть инициаторами и “катализаторами” всех процессов, направленных на оздоровление образа жизни. Выявление в практической работе врача лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском и его коррекция могут оказать существенное влияние на прогноз таких пациентов.

Многочисленные клинические исследования, проводимые в течение последних 10-20 лет, показали, что значительных успехов в борьбе с ССЗ атеросклеротического генеза можно добиться широким использованием статинов при первичной и вторичной профилактике. Эти исследования показали, что статины улучшают прогноз у лиц без ССЗ с дислипидемией и даже с нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПН), при повышенном уровне С-реактивного белка, хроническом течении ишемической болезни сердца, после инфаркта миокарда; они влияют на размер и стабильность атеросклеротической бляшки, толщину комплекса интима-медиа, уменьшают потребность в реваскуляризации миокарда, снижают риск развития инсульта.

Анализ многочисленных исследований показал, что чем ниже достигнутый уровень ХС ЛПН, тем меньше сердечно-сосудистых осложнений. Новые возможности значительного снижения гиперхолестеринемии открывает комбинированное использование статинов с эзетемибом.

Изучение применения статинов в реальной практике врачей поликлиник показало, что даже лица с уже имеющимися ССЗ принимают статины редко, часто в малой дозе и не достигают целевого уровня холестерина, при этом большая часть больных прекращают лечение статинами в течение первых 6 месяцев.

Цель моего обращения еще раз привлечь внимание врачей к возможностям широкого использования статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, что позволит снизить высокую смертность от этих заболеваний.

С уважением,

**Главный редактор,
президент ВНОК,
Академик РАМН Р.Г. Оганов**

Артериальная гипертензия как предиктор развития сердечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек

Н.Ю. Боровкова^{1*}, Н.Н. Боровков¹, Л.Ю. Королева¹, Л.А. Бирюкова²

¹ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава; ²ГУЗ Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко. Нижний Новгород, Россия

Arterial hypertension as a heart failure predictor in patients with chronic glomerulonephritis and intact renal function

N.Yu. Borovkova^{1*}, N.N. Borovkov¹, L.Yu. Koroleva¹, L.A. Biryukova²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy; ²A.N. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital. Nizhny Novgorod, Russia

Цель. Определить роль артериальной гипертензии (АГ) как возможного предиктора развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с АГ и сохранной функцией почек.

Материал и методы. Обследованы 136 больных ХГН с различной степенью (ст.) тяжести АГ с сохранной функцией почек, имеющих начальные клинические признаки ХСН. Методом эхокардиографии определяли наличие и особенности ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), состояние его систолической и диастолической функций.

Результаты. Полученные клиничко-инструментальные данные продемонстрировали, что АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек в результате структурных и функциональных нарушений ЛЖ сердца приводит к развитию ХСН. При АГ I ст. наряду с начальными клиническими симптомами ХСН без признаков гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ. При II ст. АГ наряду с клиническими признаками ХСН имеет место концентрическая ГЛЖ с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и диастолической дисфункцией. В случае III ст. АГ присутствуют признаки смешанной систоло-диастолической СН со снижением ФВ ЛЖ и эксцентрической ГЛЖ.

Заключение. Наличие АГ может рассматриваться предиктором развития ХСН у больных ХГН с сохранной функцией почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит, сердечная недостаточность.

Aim. To clarify the role of arterial hypertension (AH) as a possible predictor of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and intact renal function.

Material and methods. In total, 136 CGN patients with various AH stages, intact renal function, and early clinical manifestations of CHF were examined. Remodelling of left ventricular (LV) myocardium, as well as systolic and diastolic LV function, was assessed by echocardiography.

Results. In CGN patients with intact renal function, AH resulted in CHF, due to changing LV structure and function. In Stage I AH, early CHF symptoms, without LV hypertrophy (LVH), were associated with LV diastolic dysfunction. Stage II AH was characterised by manifested CHF, concentric LVH, intact LV ejection fraction (EF), and LV diastolic dysfunction. Stage III AH was characterised by systolic and diastolic HF, reduced LV EF, and eccentric LVH.

Conclusion. AH could be regarded as a CHF predictor in patients with CGN and intact renal function.

Key words: Arterial hypertension, chronic glomerulonephritis, heart failure.

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: 8 (8314) 38-91-36
E-mail: borovkov-nn@mail.ru

[¹Боровкова Н.Ю. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, ¹Боровков Н.Н. – заведующий этой же кафедрой, ¹Королева Л.Ю. – профессор этой же кафедры, ²Бирюкова Л.А. – врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики].

Существует тесная связь хронических болезней почек (ХБП) и сердечно-сосудистой патологии [1]. Она нашла свое отражение в выделении такого самостоятельного понятия, как кардиоренальный синдром [2].

Доказано, что ХБП как патология ускоряет процессы сердечно-сосудистого континуума, способствующего развитию ХСН у нефрологических больных [1, 3].

Традиционно наиболее значимой в развитии ХСН при ХБП считается АГ. Доказано, что развивающаяся при АГ гипертрофия ЛЖ сердца (ГЛЖ) у больных ХБП не только приводит к сердечной недостаточности (СН), но также служит причиной нарушений сердечного ритма и внезапной смерти [1, 4-6].

Распространенность ГЛЖ при ХБП достоверно выше, чем в общей популяции [7, 8]. К началу диализа 75-85% больных имеют ГЛЖ [8]. При терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) ее частота возрастает до 92% [9].

Несмотря на то, что АГ у больных с ХПН рассматривается как ведущая причина формирования ГЛЖ вследствие перегрузки давлением и объемом, считается, что значительную роль при этом играют уремия и анемия [4, 10].

Большинство исследований о роли ХБП в развитии ХСН затрагивают лишь контингент больных с ХПН различной степени тяжести, не касаясь в деталях ее этиологии [1, 4, 9, 10]. Функциональное состояние ЛЖ сердца при конкретной патологии почек и возможность развития ХСН у больных на начальных стадиях болезни, протекающих с АГ при сохранной функции почек, остаются не изученными. Между тем раннее выявление структурно-функциональных нарушений ЛЖ у этих лиц играет исключительную роль с позиций своевременного назначения адекватной терапии с целью

предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений, включая ХСН.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – наиболее частое заболевание среди ХБП и лидирует среди причин ХПН. Однако структурно-функциональные особенности ЛЖ сердца у больных ХГН с АГ и ее роль в развитии у них ХСН на стадии сохранной функции почек остаются практически не изученными.

Целью настоящего исследования явилось уточнение роли АГ как возможного предиктора развития ХСН у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек.

Материал и методы

Обследованы 136 больных гипертонической формой первичного ХГН, лечившихся в нефрологическом отделении Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А.Семашко. ХГН диагностировали на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных, результатов морфологического исследования биоптата, полученного при пункционной нефробиопсии.

Средний возраст больных ХГН (57 женщин и 79 мужчин) составил $39,2 \pm 14,6$ лет с длительностью заболевания (время постановки диагноза) $6,9 \pm 2,7$ лет, синдрома АГ $7,5 \pm 1,2$ года. Степень (ст.) АГ оценивали по классификации ВНОК [11]. Среди больных ХГН у 24 была I ст., у 81 – II ст., у 31 – III ст. АГ. Группу сравнения (ГС) для получения параметров нормы составили 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу.

Все обследованные больные ХГН имели сохранную функцию почек согласно классификации С.И. Рябова и др., 2000, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [11] у них составляла не менее 90 мл/мин/1,73м².

ХСН диагностировали согласно рекомендациям ОССН (2007). Ее клинические проявления определялись у всех обследованных больных ХГН с АГ, и она не превышала I стадии (II функциональный класс) по классификации ОССН (2007) [12]. При АГ I ст. все больные жаловались на одышку и сердцебиения при значительной

Таблица 1

Показатели параметров ЛЖ у больных ХГН с АГ по данным ЭхоКГ в зависимости от степени АГ (M±m)

Показатель	ГС	Больные ХГН с АГ		
		степень тяжести АГ		
		I	II	III
ТМЖП, см	0,90±0,18	1,05±0,05	1,20±0,02*†	1,3±0,08 # ††
ТЗСЛЖ, см	0,88±0,16	1,02±0,05	1,56±0,39**†	1,29±0,04 ††
ОТС	0,41±0,01	0,42±0,01	0,49±0,01*†	0,41±0,02#
КДР, см	4,38±0,54	4,90±0,18	4,94±0,05	5,65±0,03### †††
КСР, см	3,01±0,62	3,28±0,06	3,36±0,10	4,30±0,11## ††
КДО, мл	117,26±14,00	113,10±9,99	115,23±4,40	156,8±1,85### †††
КСО, мл	48,12±8,93	43,42±1,83	48,59±3,86	83,05±4,75### †††
ММЛЖ, г	181,38±38,11	218,49±24,05	267,06± 12,23*†	383,17± 17,66### †††
ИММЛЖ, г/м ²	95,24±15,64	121,08±11,62	144,33± 7,05*†	238,05± 28,63### †††

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 – отличие показателей больных ХГН с I ст. от таковых со II ст. АГ; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; #### – p<0,0001 – отличие показателей больных ХГН с II ст. от таковых с III ст. АГ; † – p<0,05; †† – p<0,01; ††† – p<0,001; †††† – p<0,0001 – отличие показателей больных ХГН с АГ I, II, III ст. от здоровых.

Показатели систолической и диастолической функций ЛЖ у больных ХГН с АГ по данным ДЭхоКГ в зависимости от степени АГ (M±m)

Показатель	ГС	Больные ХГН с АГ		
		степень тяжести АГ		
		I	II	III
ФВ, %	62,24±4,62	60,20±2,58	55,33±1,58*††	48,50±3,71# ""†††
E, см/с	68,20±15,42	45,20±8,18	52,55±2,56	50,50±4,73
A, см/с	46,15±11,51	55,40±2,73	59,45±2,89	66,00±8,60
E/A	1,26±0,24	0,71±0,18†	0,78±0,05††	0,69±0,09†††
IVRT, мс	89,31±15,42	93,00±7,09	91,10±5,27	120,00±11,56# †
DT, мс	173,44±28,15	143,20±4,48	184,80±8,74*	221,75±20,53# ††

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 – отличие показателей больных ХГН с I ст. от таковых со II ст. АГ; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; #### – p<0,0001 – отличие показателей больных ХГН с II ст. от таковых с III ст. АГ; † – p<0,05; †† – p<0,01; ††† – p<0,001; "" – p<0,0001 – отличие показателей больных ХГН с I ст. от таковых с III ст. АГ; † – p<0,01; †† – p<0,001 – отличие показателей больных ХГН с АГ I, II, III ст. от здоровых.

физической нагрузке (ФН). В группе больных АГ II ст. в 77% одышка отмечалась при привычных ФН, в 23% имело место снижение физической активности, ощущение сердцебиений. Среди больных АГ III ст. жалобы на ограничение физической активности при привычных ФН имели место во всех случаях.

Клинические признаки нарушения кровообращения в малом круге в виде влажных хрипов и его рентгенологические признаки отсутствовали у всех пациентов.

Всем обследуемым выполнена доплерэхокардиография (ДЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате "PHILIPS iE33", (Япония) датчиком с частотой 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в см, величины конечных диастолического и систолического размеров ЛЖ (КДР и КСР), в см, соответственно. Расчет конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ (КДО, КСО) в мл проводился по формуле Teicholtz L. [13]. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) в г рассчитывалась по формуле Devereux R. и Reichek N. [14]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (в мл/м²). Рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ к его КДР (Devereux R.V., et al. 1984). Критериями ГЛЖ считали 2 из 3 признаков – МЖП и/или ЗСЛЖ ≥ 1,1 см, ММЛЖ ≥ 225 г, ИММЛЖ ≥ 124 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин [14]. Определение типа ремоделирования ЛЖ проводилось по классификации Ganau A, et al. 1992 в модификации Devereux RB, et al. 1993 [15,16]. Показатели систолической функции ЛЖ рассчитывали по формулам [17]. Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали доплеровские характеристики трансмитрального кровотока. Определялись максимальные скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) и предсердной систолы (A) в см/с, соотношение E/A, время изоволюметрического расслабления (IVRT) в мс, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT) в мс.

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ "STATISTICA 6.0" (StatSoft, Inc., США). Определялись средние величины (M), ошибки средней (m). Результаты представлены в виде M±m. Характер распределения оценивали при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкса. При нор-

мальном распределении для определения различий между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента. Из непараметрических методов применен критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. В качестве критерия достоверности различий принимали величину p<0,05.

Результаты и обсуждение

Исследование выявило ряд особенностей структурно-функционального состояния ЛЖ у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек в зависимости от степени тяжести АГ (таблица 1).

При I ст. АГ показатели геометрии ЛЖ не отличались от таковых у здоровых. Однако с утяжелением АГ до II и тем более III ст. появились признаки ГЛЖ. При этом достоверно увеличивались ТМЖП и ТЗСЛЖ при сравнении ГС и больных с I ст. АГ с лицами, имеющими II ст. (соответственно p<0,01) и III ст. АГ (соответственно p<0,01; p<0,05). Подобная тенденция достоверно прослеживалась по показателям ММЛЖ и ИММЛЖ (таблица 1).

Обращало внимание изменение и других показателей, характеризующих особенности ремоделирования ЛЖ в зависимости от тяжести АГ у больных ХГН. Констатировано достоверное увеличение КДР, КСР, КДО и КСО у больных с тяжелой АГ в сравнении как с ГС, так и с больными мягкой и умеренной АГ (таблица 1). Однако ОТС была увеличена лишь в группе больных умеренной АГ.

Таким образом, можно констатировать следующий ряд особенностей ремоделирования ЛЖ у пациентов ХГН с АГ и сохранной функцией почек. Если при I ст. АГ ремоделирование ЛЖ отсутствовало, то при II ст. АГ определялась ГЛЖ, которую можно охарактеризовать как концентрическую: ОТС ≥ 0,45 и увеличенный ИММЛЖ. При III ст. АГ имела место ГЛЖ, но уже эксцентрическая: ОТС ≤ 0,45 и увеличенный ИММЛЖ.

При анализе показателей систолической и диастолической функций ЛЖ у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек был выявлен ряд закономерностей (таблица 2).

Несмотря на то, что фракция выброса (ФВ) является одним из наиболее часто используемых показателей для оценки общей систолической функции ЛЖ, важно помнить, что нормальная ФВ (>50) не исключает наличия СН. По данным ВНОК и ОССН более половины всех пациентов с СН в российской популяции имеют показатель ФВ>50 [12].

У исследуемых больных ХГН с АГ в целом прослеживалась явная тенденция к снижению ФВ с утяжелением АГ (таблица 2). Констатировано достоверное снижение ФВ уже при умеренной (в сравнении с ГС и больными с I ст. АГ: $p<0,001$; $p<0,05$ соответственно) и еще более при тяжелой АГ (в сравнении с ГС и больными с I и II ст. АГ: $p<0,0001$; $p<0,0001$; $p<0,05$, соответственно). Таким образом, очевидно, что у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек ФВ достоверно снижалась от I ко II и далее к III ст. тяжести АГ.

Кроме снижения ФВ у больных с тяжелой АГ достоверно увеличивались КДР, КСР и КДО, КСО ЛЖ, что было отмечено выше (таблица 1).

Резюмируя вышеизложенное, важно еще раз подчеркнуть следующие особенности состояния систолической функции ЛЖ у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек: мягкая АГ существенно не меняет величину объемов ЛЖ и показатели сократимости его миокарда; при умеренной и тяжелой АГ снижается ФВ ЛЖ, но размеры и объемы ЛЖ увеличиваются лишь при тяжелой АГ.

Диастолическая функция ЛЖ у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек в свою очередь выявила ее некоторые особенности (таблица 2).

Е ЛЖ не испытывает достоверных влияний тяжести АГ, оставаясь на нижних границах показателей в ГС. А также достоверно не менялась в зависимости от тяжести АГ, оставаясь на верхней границе показателей в ГС.

Не исключено, что сохранение значений показателей Е и А у больных ХГН с АГ в пределах параметров здоровых лиц связано с относительно недолгим сроком существования АГ у обследованных пациентов и/или отсутствием у них признаков ХПН. Несмотря на сохранение вышеуказанных параметров, тем не менее, можно думать о нарушении диастолической функции ЛЖ у этого контингента больных. Об этом свидетельствует тот факт, что на кривых трансмитрального потока ЛЖ во всех случаях пик А превышал пик Е, а отношение Е/А

оставалось низким в сравнении с показателями в ГС, особенно при тяжелой АГ ($p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,0001$, соответственно).

Наиболее чувствительными в оценке диастолической функции ЛЖ считают временные показатели – DT и IVRT [12]. Их определение указывало на нарушение диастолической функции ЛЖ у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек (таблица 2). IVRT достоверно увеличивалось по мере утяжеления АГ (сравнение показателей здоровых и больных I и II от III ст. АГ – $p<0,05$ во всех случаях, соответственно). DT также увеличивалось при сравнении показателей I и II, а также II и III ($p<0,05$); I и III ($p<0,01$) ст. АГ.

Изменения параметров, характеризующих нарушение диастолической функции ЛЖ сердца у больных ХГН с АГ отражают гемодинамические нарушения, связанные со снижением его расслабления и замедлением падения диастолического давления в нем. В результате этого возрастает вклад систолы левого предсердия в наполнение ЛЖ. Эти изменения согласно полученным данным у обследованных больных нарастают с утяжелением АГ.

Заключение

Можно констатировать наличие диастолической дисфункции ЛЖ сердца у больных ХГН с АГ и сохранной функцией почек. Появляясь при мягкой АГ, она становится более выраженной у больных умеренной и тем более тяжелой АГ.

Обобщая полученные клинико-инструментальные данные можно прийти к заключению, что АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек в результате структурных и функциональных нарушений ЛЖ сердца приводит к развитию ХСН. При АГ I ст. наряду с начальными клиническими симптомами СН без признаков ГЛЖ выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ сердца. При II ст. наряду с клиническими признаками ХСН имеет место концентрическая ГЛЖ с сохраненной ФВ и диастолической дисфункцией. В случае III ст. АГ присутствуют признаки смешанной систоло-диастолической СН со снижением ФВ ЛЖ и эксцентрической ГЛЖ.

Таким образом, АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек может служить предиктором развития ХСН, усугубляющейся по мере прогрессирования тяжести АГ.

Литература

1. Ильин А.П. Сердечно-сосудистый континуум у больных хронической почечной недостаточностью находящихся на программном гемодиализе. Ж Серд недостат 2003; 4(3): 31-4.
2. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром

почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клин фармако тер 2002; 11(3): 16-8.

3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология 2005; 9(3): 7-15.

4. Волгина Г.В. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. Кардиоваск тер профил 2002; 1(4): 68-75.
5. Грачев А.В. Особенности внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции левого желудочка сердца у больных с почечно-паренхиматозными артериальными гипертензиями. Нефрология 2001; 5(1): 62-73.
6. Foley R, Parfrey P, Harnet J. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 2024-31.
7. Levy D, Garrison RG, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass index in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 22: 1561-6.
8. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities fore intervention. Am J Kidney Dis 1996; 27: 347-54.
9. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бибков Б.Т. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2003; 5(1): 15-24.
10. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Куликова Е.С. Ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью в стадии, не требующей диализа. Тер архив 2000; 6: 46-9.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2008; 6: 1-32.
12. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Москва 2007; 76 с.
13. Teichholtz L, Kreulen T, Herman M. Problems in echocardiographic – angiographic correlations in the presence or absence asynergy. Am J Cardiol 1976; 37: 7-11.
14. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
15. Devereux R, Facc M. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. JACC 1995; 25: 885-7.
16. Ganau A, Devereux R, Roman. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. JACC 1992; 196: 1550-8.
17. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Второе издание. Москва “Практика” 2005; 344 с.

Поступила 20/05-2009

Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца

Т.В. Балахонова, С.Г. Козлов, Х.А. Махмудова, М.И. Трипотень, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук

Институт клинической кардиологии им. А.А.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. Москва, Россия

Ultrasound assessment of carotid artery atherosclerosis and endothelial function in young and middle-aged men with coronary heart disease

T.V. Balakhonova, S.G. Kozlov, Kh.A. Makhmudova, M.I. Tripoten, A.A. Lyakishev, V.V. Kukharchuk

L.A. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возрастов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование вошли 78 мужчин в возрасте 28-50 лет, в т.ч. 49 больных ИБС с верифицированным посредством ангиографии стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и 29 пациентов – контрольная группа (ГК), без клинических проявлений атеросклероза. Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) по стандартной методике. Для определения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии выполнена проба с реактивной гиперемией.

Результаты. Среди больных ИБС показатель толщины комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА составил $0,88 \pm 0,23$ мм, что было достоверно выше аналогичного показателя у пациентов ГК ($0,76 \pm 0,18$ мм, $p=0,01$). Атеросклеротические бляшки в ОСА присутствовали у 91,8% больных и 27,6% пациентов из ГК ($p<0,001$), при этом множественные поражения наблюдались в 80% и 14% случаев, соответственно ($p<0,001$). ПЗВД плечевой артерии составила в среднем $5,8 \pm 2,2\%$, что было достоверно больше по сравнению с больными ИБС – $4,5 \pm 2,8\%$ ($p=0,03$).

Заключение. Достоверные различия в частоте обнаружения нормальных значений ПЗВД у пациентов обеих групп отсутствовали. Увеличение показателя толщины КИМ и наличие множественных атеросклеротических бляшек в ОСА у мужчин молодого и среднего возрастов сопряжено с повышенным риском развития ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, поток-зависимая вазодилатация, толщина комплекса интима-медиа, сонные артерии, молодой возраст.

Aim. Ultrasound assessment of carotid artery atherosclerosis and endothelial function in young and middle-aged men with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 78 men aged 28-50 years: 49 CHD patients with angiography-verified coronary artery atherosclerosis and 29 controls (control group, CG), without clinical atherosclerosis manifestations. All participants underwent a standard carotid artery (CA) ultrasound. Brachial artery flow-dependent vasodilatation (FDVD) was assessed in reactive hyperemia test.

Results. Among CHD patients, intima-media thickness (IMT) for common CA ($0,88 \pm 0,23$ mm) was significantly higher than in CG individuals ($0,76 \pm 0,18$ mm; $p=0,01$). Atherosclerotic plaques in common CA were observed in 91,8% of the CHD patients and 27,6% of controls ($p<0,001$). Multiple plaques were observed in 80% and 14%, respectively ($p<0,001$). Average brachial artery FDVD ($5,8 \pm 2,2\%$) was significantly higher than that in CHD patients ($4,5 \pm 2,8\%$; $p=0,03$).

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-68-42

e-mail: kheda-m@yandex.ru

v_kukharchuk@mail.ru

[Балахонова Т.В. – вед.н.с. отдела новых методов диагностики, Козлов С.Г. – ст.н.с. отдела проблем атеросклероза, Махмудова Х.А. – аспирант отдела проблем атеросклероза, Трипотень М.И. – мл.н.с. отдела новых методов диагностики, Лякишев А.А. – вед.н.с. отдела проблем атеросклероза, Кухарчук В.В. – руководитель отдела проблем атеросклероза].

Conclusion. No significant differences in the prevalence of normal FDVD were observed between two groups. Increased IMT and multiple atherosclerotic plaques in common CA were associated with higher CHD risk in young and middle-aged men.

Key words: Coronary heart disease, flow-dependent vasodilatation, intima-media thickness, carotid arteries, young age.

Выявление лиц с повышенным риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) имеет большое значение для своевременной профилактики. Существующие способы оценки риска преимущественно основаны на определении общепринятых факторов риска (ФР) ИБС. Однако подобный подход не является идеальным. Возникновение ИБС возможно в отсутствие традиционных ФР, в то же время их наличие не всегда приводит к возникновению этого заболевания. Альтернативным способом оценки риска является диагностика атеросклероза, лежащего в основе ИБС [1]. Диагностика атеросклеротического поражения артерий на ранних стадиях может иметь значение в переосмыслении риска и способствовать назначению агрессивной профилактической терапии. В настоящее время из методов диагностики атеросклероза широкое распространение получило ультразвуковое исследование (УЗИ) структурно-функциональных изменений магистральных артерий [2,3].

Целью настоящего исследования явилась ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий (СА) – определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), выявление атеросклеротических бляшек (АБ), и функции эндотелия посредством определения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии (ПА) у мужчин молодого и среднего возрастов с ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 78 мужчин в возрасте 28-50 лет, в т.ч. 49 больных ИБС основной группы (ОГ) с верифицированным посредством коронароангиографии (КАГ) стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (КА) и 29 пациентов из контрольной группы (ГК) без клинических проявлений атеросклероза. В исследование не включали больных > 50 лет, в первые 2 месяца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); с нестабильной стенокардией, застойной сердечной недостаточностью, выраженной гиперхолестеринемией – уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови $\geq 4,9$ ммоль/л, имеющих коагулопатию, сахарный диабет (СД), артериальную гипертонию (АГ) II-III степеней (ст.). В ГК вошли пациенты без клинических проявлений ИБС, патологических изменений электрокардиограммы (ЭКГ), с отрицательным результатом пробы с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле, с неизменными КА по результатам КАГ.

У всех больных оценивали основные ФР ИБС: отягощенная неблагоприятная наследственность, курение, дислипидемия, СД, АГ, ожирение, регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, определяли в сыворотке крови уровень общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Всем пациентам выполнены УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, оценка ПЗВД ПА, проба с дози-

рованной ФН на тредмиле. Всем больным ИБС и тем пациентам из ГК, которые имели соответствующие показания, была проведена КАГ.

Ультразвуковое дуплексное сканирование СА было выполнено в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком 7МГц на ультразвуковой системе Acuson 128 XP 10 (Siemens, Германия), VIVID 7 (GE). Обследовали обе общие СА (ОСА) в продольной и поперечной проекциях с целью выявления сечения, в котором АБ имела наибольший размер; области бифуркаций ОСА с обеих сторон, внутренние и наружные СА, позвоночные артерии, брахиоцефальный ствол, подключичные артерии. Процент стеноза определяли в зоне максимального сужения просвета артерии. Гемодинамически значимым считали стеноз $\geq 50\%$ диаметра. В В-режиме определяли толщину КИМ в трех точках обеих ОСА на отрезке в 1,0 см от места бифуркации с вычислением среднего значения. Нормальными считали значения толщины КИМ $< 0,9$ мм.

Для определения ПЗВД ПА проводили пробу с реактивной гиперемией. Исследование выполняли в утренние часы, натощак, после 10-минутного отдыха пациента в горизонтальном положении. Манжету сфигмоманометра накладывали на предплечье ниже места локации ПА в продольном сечении. Время компрессии – 5 мин. ПЗВД рассчитывали по формуле: диаметр артерии после декомпрессии манжеты – исходный диаметр артерии/исходный диаметр артерии $\cdot 100\%$. Величину ПЗВД $< 4\%$ считали выраженным, 4-8% – умеренным нарушением функции эндотелия, значения $> 8\%$ – нормальной функцией эндотелия.

У пациентов обеих групп сравнивали клинические характеристики, результаты УЗИ СА, и исследования ПЗВД ПА. У больных ИБС были сопоставлены степени изменения СА и ПЗВД с выраженностью коронарного атеросклероза по данным ангиографического исследования.

Для статистического анализа использовали программный пакет SAS, версия 6.12 (разработчик SAS Институт, США). Сравнительный анализ групп больных проводили, применяя t-критерий Стьюдента и критерий Крускала-Уоллиса для количественных данных, а также критерий χ^2 и точный критерий Фишера для качественных данных. Эти критерии проверяли достоверность различия между группами для двустороннего уровня значимости 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Средний возраст больных ИБС составил 43 ± 5 лет. У 41 больного был диагностирован постинфарктный кардиосклероз, у 2 – АГ, 14 пациентов имели отягощенную наследственность в отношении ИБС, 42 больных курили. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $26,8 \pm 3,5$ кг/м². Уровень ОХС был равен в среднем $5,1 \pm 1,0$ ммоль/л, ХС ЛНП – $3,3 \pm 0,9$ ммоль/л, ХС ЛВП – $1 \pm 0,2$ ммоль/л, ТГ – $1,8 \pm 0,6$ ммоль/л. Высокий уровень ОХС ($\geq 6,2$ ммоль/л) имели 10 (20%) пациентов, ХС ЛНП ($\geq 4,1$ ммоль/л) – 14

(29%), низкий уровень ХС ЛВП (<1,03 ммоль/л) – 28 (57%), высокий уровень ТГ (≥2,3 ммоль/л) – 10 (20%) больных. У 17 пациентов было выявлено поражение 1, у 17 – 2 и у 15 – 3 магистральных КА (МКА).

Средний возраст больных ГК – 43±6 лет. АГ имели 5 пациентов, отягощенную наследственность в отношении ИБС – 1 больной, 15 пациентов курили. ИМТ составил в среднем 26,4±3,7 кг/м². Уровень ОХС был в среднем – 5,1±0,7 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,3±0,6 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,1±0,2 ммоль/л, ТГ – 1,4±0,8 ммоль/л. Высокий уровень ОХС (≥6,2 ммоль/л) имели 4 (14%) пациента, ХС ЛНП (≥4,1 ммоль/л) – 4 (14%), низкий уровень ХС ЛВП (<1,03 ммоль/л) – 9 (31%), высокий уровень ТГ (≥2,3 ммоль/л) – 3 (10%) больных.

Пациенты обеих групп не отличались между собой по возрасту, ИМТ, наличию АГ, уровню ОХС, ХС ЛНП, ТГ. Пациенты с ИБС чаще имели отягощенную наследственность по ИБС (p<0,01), низкое содержание ХС ЛВП (p=0,04), чаще курили (p<0,01). Отягощенная наследственность увеличивала риск наличия ИБС в 11,2 раза (ОШ 11,2; 95% ДИ 1,4-90,4), курение – в 5,6 раза (ОШ 5,6; 95% ДИ 1,9-16,5), уровень ХС ЛВП < 1,03 ммоль/л – в 3 раза (ОШ 3; 95% ДИ 1,1-7,8).

Среди больных ИБС показатель толщины КИМ ОСА составил 0,88±0,23 мм, что было достоверно выше аналогичного показателя у пациентов из ГК, где он был равен 0,76±0,18 мм (таблица 2). Среди больных ИБС увеличение толщины КИМ обнаружено у 18 (36,7%) пациентов, в то время как в ГК у 5 (17,2%) больных (таблица 3). Однако это отличие оказалось статистически недостоверным (p=0,08). Максимальное значение толщины КИМ обнаружено у больных с поражением 3 магистральных КА, тем не менее, различия в частоте увеличения толщины КИМ у пациентов с поражением 1, 2 и 3 магистральных КА отсутствовали.

Среди больных ИБС АБ в СА присутствовали у 45 (91,8%) из 49 пациентов (таблица 2). У 39 (86,7%) больных одновременно обнаруживали >1 АБ, у 6 (12,2%) пациентов они были единичными. В 1 (2%) случае АБ сужала просвет ОСА на 60%. Среди пациентов ГК АБ были обнаружены у 8 (27,6%) из 29 больных, что было достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС. Во всех случаях АБ уменьшали просвет СА < 50%. У 4 (13,8%) больных АБ были единичными, у такого же количества пациентов в СА присутствовало > 1 АБ. Множественное поражение СА достоверно чаще имело место у больных ИБС. Обнаружение АБ увеличивало риск наличия ИБС в 29,5 раз (ОШ 29,5; 95% ДИ 8-109,1), множественных АБ – в 24,4 раза (ОШ 24,4; 95% ДИ 6,9-86,2). Не было найдено отличий в частоте обнаружения АБ у больных ИБС с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза (таблица 3).

Выраженные нарушения ПЗВД ПА имели место у 23 (46,9%), умеренные – у 21 (42,9%) пациента

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	ИБС (n=49)	Без ИБС (n=29)
Возраст, лет	43±5	43±6
<45 лет, n (%)	24 (49%)	15 (52%)
ИМ в анамнезе, n (%)	41 (84%)	-
АГ, n (%)	2 (4%)	5 (17%)
ОХС, ммоль/л	5,1±1,0	5,1±0,7
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±0,9	3,3±0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,1±0,2
ТГ, ммоль/л	1,8±0,6	1,4±0,8
ХС ЛВП <1,03, ммоль/л, n (%)	28 (57%)*	9 (31%)
Курение, n (%)	42 (86%)*	15 (52%)
Отягощенная наследственность, n (%)	14 (29%)*	1 (3%)
ИМТ, кг/м ²	26,8±3,5	26,4±3,7
1 МКА, n (%)	17 (35%)	-
2 МКА, n (%)	17 (35%)	-
3 МКА, n (%)	15 (30%)	-

Примечание: * – p<0,01, ** – p=0,04 по сравнению с пациентами без ИБС.

с ИБС (таблица 2). У 5 (10,2%) больных ПЗВД не была нарушена. ПЗВД ПА составила в среднем 4,5±2,8%. Среди пациентов ГК выраженные нарушения ПЗВД ПА были диагностированы у 8 (29,6%), умеренные – у 14 (51,9%) мужчин. У 5 (18,5%) пациентов ПЗВД была не нарушена. ПЗВД ПА составила в среднем 5,8±2,2%, что было достоверно больше в сравнении с больными ИБС (p=0,03). Однако отличий в частоте обнаружения абнормальных значений ПЗВД не было выявлено. Отсутствовали отличия в частоте обнаружения уменьшения величины ПЗВД у больных ИБС с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза (таблица 3).

Обсуждение

Несмотря на большую распространенность заболеваний, вызванных атеросклеротическим поражением сосудистого русла, их диагностике, особенно у лиц молодого и среднего возрастов, а также проведению необходимых профилактических мер уделяется недостаточное внимание. В настоящее исследование была включена группа лиц мужского пола в возрасте < 50 лет, с “преждевременно” возникшей ИБС без нарушений углеводного обмена, АГ (за исключением 2 пациентов). 27 (55%) больных имели уровень ХС ЛНП <3,5 ммоль/л, ни у кого из них он не был очень высоким (≥4,9 ммоль/л). Для большинства пациентов возникновение ИБС явилось неожиданным, ее первым проявлением стал ИМ, никто из них не осуществлял мер по первичной профилактике. Согласно результатам настоящего исследования, важными факторами “преждевременного” возникновения ИБС у обследуемого контингента лиц явились (в порядке убывания) отягощенная наследственность, курение и низкий уровень ХС ЛВП. По существующим рекомендациям все мужчины в возрасте 45-75 лет должны быть подвергнуты неинвазивному обследованию для обнаружения суб-

Таблица 2

Результаты УЗИ сонных артерий и ПЗВД плечевой артерии у больных ИБС и у пациентов ГК

Показатель	ИБС (n=49)	Без ИБС (n=29)
Толщина КИМ, мм	0,88 ± 0,23*	0,76 ± 0,18
<0,9 мм, n (%)	31 (63,3%)	24 (82,8%)
≥0,9 мм, n (%)	18 (36,7%)	5 (17,2%)
АБ, n (%)	45 (91,8%)*	8 (27,6%)
единичные, n (%)	6 (12,2%)	4 (13,8%)
множественные, n (%)	39 (86,7%)*	4 (13,8%)
≥50%, n (%)	1 (2%)	0 (0%)
ПЗВД, %	4,5±2,8**	5,8±2,2
<4%, n (%)	23 (46,9%)	10 (34,5%)
4-8%, n (%)	21 (42,9%)	14 (48,3%)
>8%, n (%)	5 (10,2%)	5 (17,2%)

Примечание: * – p=0,01, ** – p=0,03, *** – p<0,001 по сравнению с больными без ИБС.

клинических проявлений атеросклероза [4]. 49% мужчин с ИБС в настоящем исследовании были в возрасте < 45 (26-44) лет. С учетом этих данных у мужчин с отягощенной наследственностью в отношении ИБС, злостно курящих, а также с низким уровнем ХС ЛВП неинвазивное обследование с целью обнаружения субклинических проявлений атеросклероза может быть рекомендовано в более раннем возрасте.

Структурно-функциональные изменения артерий: нарушение функции эндотелия, утолщение стенки, потеря эластичности, возникают на ранних стадиях атерогенеза – до формирования АБ, стенозирующих просвет артерий, и присутствуют у пациентов без клинических проявлений заболевания. Ультразвуковая диагностика, способствующая выявлению подобных изменений, включает определение ПЗВД, измерение толщины КИМ, оценку жесткости артерий [2,3]. Атеросклероз является генерализованным процессом, поэтому обнаружение структурно-функциональных изменений периферических артерий позволяет косвенно судить о риске поражения коронарного русла.

Наиболее распространенным способом выявления гемодинамического аспекта дисфункции эндотелия (ДЭ) служит оценка ПЗВД ПА с помощью ультразвукового дуплексного сканирования [5]. Связь между ДЭ и возникновением неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий была показана во многих исследованиях [6]. По данным ряда авторов, величина ПЗВД ПА связана с наличием и выраженностью атеросклероза КА [7-9]. Тем не менее, в исследовании [10] отличия в величине ПЗВД ПА у больных ИБС и у пациентов без ИБС не обнаружены [10]. Согласно результатам настоящего исследования, среднее значение ПЗВД ПА у больных ИБС было достоверно ниже в сравнении с пациентами без ИБС. Однако отличий в частоте обнаружения абнормальных значений ПЗВД в обеих группах больных не выявлено.

Прямая связь между увеличением толщины КИМ СА и атеросклерозом КА была отмечена во многих работах [11-17]. Следует, однако, отметить, что, несмотря на наличие корреляционной зависимости между увеличением толщины КИМ и атеросклерозом КА, она в большинстве случаев была умеренной – в среднем был равен 0,3-0,4 [18]. Сообщается о наличии прямой связи между увеличением толщины КИМ и неблагоприятным прогнозом у пациентов без клинических проявлений атеросклероза [19-22]. По результатам настоящего исследования больные ИБС имели достоверно более высокие значения КИМ. Однако различие в частоте обнаружения увеличения толщины КИМ у них и у пациентов ГК оказалось статистически недостоверным (p=0,08), что, вероятно, объясняется недостаточным количеством больных, включенных в исследование.

В отличие от утолщения КИМ, являющегося показателем диффузных изменений сосудистой стенки, АБ представляет собой локальное поражение, возникающее на более поздних стадиях атерогенеза, часто содержащее кальций и приводящее к уменьшению просвета сосуда. Наличие АБ в СА сопряжено с неблагоприятным прогнозом [23-25]. В проспективном, 10-летнем исследовании CAFES-CAVE (Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects) участвовал 13 221 пациент без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии, имеющих низкий риск ее развития [24]. Целью работы явилась оценка связи выявленных при УЗИ изменений СА и бедренных артерий с прогнозом пациентов. Данные УЗИ классифициро-

Таблица 3

Данные УЗИ сонных артерий и ПЗВД плечевой артерии у больных с разной выраженностью коронарного атеросклероза

Показатель	1 МКА (n=17)	2 МКА (n=17)	3 МКА (n=15)
Толщина КИМ, мм	0,81 ± 0,21	0,86 ± 0,17	0,98 ± 0,28
<0,9 мм, n (%)	5 (29,4%)	5 (29,4%)	8 (53,3%)
≥0,9 мм, n (%)	12 (70,6%)	12 (70,6%)	7 (46,7%)
АБ, n (%)	16 (94,1%)	15 (88,2%)	14 (93,3%)
единичные, n (%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)	1 (6,7%)
множественные, n (%)	13 (76,5%)	13 (76,5%)	13 (86,7%)
≥50%, n (%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
ПЗВД, %	4,6 ± 2,4	4,7 ± 2,8	4,1 ± 3,2
<4%, n (%)	7 (41,1%)	7 (41,1%)	8 (53,3%)
4-8%, n (%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	5 (33,3%)
>8%, n (%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	2 (13,3%)

вались следующим образом: I – отсутствие изменений, II – утолщение сосудистой стенки, III – наличие АБ, не стенозирующих просвет артерий, IV – наличие АБ, стенозирующих просвет артерий. Возникновение неблагоприятных событий у пациентов этих групп было отмечено в 0,1%, 8,6%, 39,3% и 81,1% случаев, соответственно. Частота неблагоприятных событий у пациентов первых двух групп была достоверно ниже, чем у пациентов последних двух. По мнению авторов утолщение сосудистой стенки сопряжено с низким риском; АБ, не стенозирующие просвет артерий – с умеренным риском; АБ, стенозирующие просвет артерий – с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Результаты настоящей работы согласуются с данными ранее проведенных исследований и свидетельствуют о том, что

обнаружение АБ в СА (особенно множественных) у лиц мужского пола молодого и среднего возрастов значительно увеличивает риск развития ИБС.

Заключение

Таким образом, наличие у мужчин молодого и среднего возрастов АБ в СА сопряжено с повышенным риском возникновения ИБС. Все мужчины в возрасте ≥ 30 лет с отягощенной наследственностью в отношении ИБС, а также с низким уровнем ХС ЛВП, являющиеся злостными курильщиками, должны проходить неинвазивное скрининговое обследование для определения субклинических проявлений атеросклероза. С этой целью может быть рекомендовано УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Литература

1. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92: 1752-9.
2. Kullo IJ, Malik AR. Arterial Ultrasonography and Tonometry as Adjuncts to Cardiovascular Risk Stratification. *JACC* 2007; 49: 1413-26.
3. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. Издательский дом "Атмосфера". Москва 2008.
4. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient – part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2H-15.
5. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *JACC* 1999; 34: 631-8.
6. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
7. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1210-4.
8. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-8.
9. Furumoto T, Fujii S, Saito N, et al. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 117-25.
10. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness *JACC* 2005; 46: 1006-10.
11. Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, et al. Association of Subclinical Wall Changes of Carotid, Femoral, and Popliteal Arteries With Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Chest* 2005; 128: 2538-43.
12. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 179: 311-6.
13. Holaj R, Spacil J, Petrasek J, et al. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2003; 19: 670-6.
14. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 367-71.
15. Balbarini A, Buttitta F, Limbruno U, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement and peripheral B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease. *Angiology* 2000; 51: 269-79.
16. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000; 85: 949-52.
17. Holaj R, Spacil J, Petrasek J, et al. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2003; 19: 670-6.
18. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007; 28: 398-406.
19. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
20. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study *Eur Heart J* 2002; 23: 934-40.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
22. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
23. Held C, Hjelm Dahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22: 62-72.
24. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study) *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
25. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham Risk Score as independent determinants of stroke risk *Stroke* 2005; 36: 1741-5.

Эффективность селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина у больных стабильной стенокардией

Э.В. Кулешова

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий. Санкт-Петербург, Россия

Effectiveness of a selective I_f channel inhibitor ivabradine in patients with stable angina

E.V. Kuleshova

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, Federal Agency on High Medical Technologies. St. Petersburg, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. в составе комбинированной терапии и его влияние на толерантность к физической нагрузке (ФН) у больных стабильной стенокардией II-III функциональных классов (ФК) с абсолютными или относительными противопоказаниями к β-адреноблокаторам (β-АБ).

Материал и методы. Обследованы 16 больных стабильной стенокардией II-III ФК. Методы исследования: оценка частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах, тредмил-тест, а при наличии противопоказаний к проведению нагрузочной пробы – суточное мониторирование (СМ) ЭКГ.

Результаты. Включение ивабрадина в состав комбинированной терапии или замена β-АБ на ивабрадин приводят к достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии и снижению потребности в короткодействующих нитратах, урежению частоты сердечных сокращений в покое и при максимально переносимой ФН, возрастанию длительности ФН, повышению экономичности работы сердечно-сосудистой системы, достоверному уменьшению суммарной длительности ишемии миокарда.

Заключение. Применение селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина у больных с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению β-АБ или при их плохой переносимости расширяет возможности медикаментозной терапии стабильной стенокардии и позволяет добиться клинического улучшения, подтвержденного данными нагрузочных тестов и СМ ЭКГ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ивабрадин, лечение.

Aim. To study clinical effectiveness of ivabradine (7,5 mg twice a day) as a part of combined therapy, and its effects on physical stress (PS) tolerability in patients with Functional Class (FC) II-III stable angina and absolute or relative contraindications to beta-adrenoblockers (BAB).

Material and methods. In total, 16 patients with FC II-III stable angina were examined. The examination included the assessment of angina attack incidence and need for short-acting nitrates, as well as treadmill test or 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring.

Results. Adding ivabradine to combined therapy or changing BAB to ivabradine is associated with a significant reduction in angina attack incidence, need for short-acting nitrates, heart rate at rest and at maximal PS, and total duration of myocardial ischemia, as well as with improved PS tolerability and cardiovascular system efficiency.

Conclusion. In patients with absolute or relative contraindications to BAB or with poor BAB tolerability, a selective I_f channel inhibitor ivabradine improved clinical course of stable angina, stress test results and 24-hour ECG monitoring parameters.

Key words: Stable angina, ivabradine, treatment.

© Кулешова Э.В., 2009
Тел.: 8 (921) 315-84-12
e-mail kuleshova@yandex.ru

[Кулешова Э.В. – главный научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца].

Стабильная стенокардия напряжения – наиболее распространенная клиническая форма ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на относительно благоприятный прогноз (среднегодовая летальность ~ 2%, частота развития нефатального инфаркта – 2-3% [1]) стенокардия снижает толерантность к физической нагрузке (ТФН), значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов и часто приводит к утрате трудоспособности.

Важно при лечении стабильной стенокардии, наряду с улучшением прогноза, уменьшить или устранить симптоматику – снизить частоту приступов и уменьшить их тяжесть. Однако число антиангинальных средств относительно невелико: нитраты, β-адреноблокаторы (β-АБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (АК); дополнительным средством служат цитопротекторы [1, 2].

В соответствии с современными рекомендациями препаратами первого ряда для лечения стенокардии являются β-АБ, которые следует назначать всем больным при отсутствии противопоказаний – класс рекомендаций I, уровень доказательности А [1-3].

Вместе с тем, почти у четверти пациентов существуют абсолютные противопоказания к назначению β-АБ: бронхиальная астма, тяжелое поражение периферических артерий с перемежающейся хромотой, сахарный диабет I типа с повторными эпизодами гипогликемии, а у 46% – относительные [4]. При терапии β-АБ могут развиваться побочные эффекты – гипотензия, бронхоспазм, прогрессирование сердечной недостаточности (СН), развитие атриовентрикулярной (АВ) блокады высокой степени, эректильная дисфункция [5].

В 2005г в России был зарегистрирован препарат с особыми свойствами – ингибитор I₁ каналов ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), способный избирательно воздействовать на пейсмекерные клетки синусового узла. Ивабрадин уменьшает скорость спонтанной диастолической деполаризации, в результате чего уменьшается частота сердечных сокращений (ЧСС) [6]. Основанием к назначению препарата служит стабильная стенокардия напряжения у больных с синусовым ритмом при наличии противопоказаний к назначению или

развитии побочных эффектов на фоне терапии β-АБ [1,2,7].

Цель настоящей работы – оценить антиангинальный и антиишемический эффекты ивабрадина в дозе 15 мг/сут. у больных с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению β-АБ. Выбор дозы определялся данными о том, что доза 7,5 мг 2 раза в сут. оказывает более выраженный эффект, чем 5 мг 2 раза в сут. [8].

Материал и методы

Исследование проводили открытым способом. Критерии включения: наличие типичных клинических симптомов стенокардии, признаки ишемии миокарда при проведении нагрузочных тестов или выполнении дозированной ФН в условиях суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или операция реваскуляризации миокарда в прошлом, согласие больного на исследование, абсолютные или относительные противопоказания к назначению β-АБ.

Критерии исключения: ИМ, нестабильная стенокардия или реваскуляризация миокарда в течение последних 3 мес., неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) – систолическое артериальное давление (САД) > 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) > 110 мм рт.ст., СН III-IV функциональных классов (ФК), выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, АВ блокада II–III степени (ст.), синоатриальная блокада, фибрилляция или трепетание предсердий).

Были обследованы 16 человек, из которых 14 имели стенокардию напряжения III и 2 – II ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. АГ была у 12 пациентов, 3 перенесли ИМ, 1 больной – операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в прошлом. Признаки СН у всех больных отсутствовали.

Причины, по которым пациенты не могли постоянно принимать β-АБ: бронхиальная астма (n=2), хроническая обструктивная болезнь легких (n=4), периферический атеросклероз с перемежающейся хромотой (n=3), гипотензия, не позволявшая обеспечить адекватную дозировку β-АБ (n=2), развитие АВ блокады при применении β-АБ (n=2), выраженная брадикардия на фоне терапии β-АБ (n=1), плохая переносимость β-АБ – выраженная слабость, боли в мышцах, головокружение (n=2).

Несмотря на наличие относительных противопоказаний или плохой переносимости, до начала исследования β-АБ получали 6 больных. Из других препаратов

Таблица 1

Изменения ЧСС, АД и ИПД при проведении нагрузочной пробы до и после терапии ивабрадином

	До лечения (n=10)					После лечения (n=10)				
	ЧСС		САД		ИПД	ЧСС		САД		ИПД
	(уд/мин)		(мм рт.ст.)			(уд/мин)		(мм рт.ст.)		
Средн.	В покое	Макс	В покое	Макс	200,1	В покое	Макс	В покое	Макс	184,1
	73,9	125,9	126,8	156,2		62,8	112,1	127,8	163,8	
Станд. откл.	11,1	11,9	13,7	14,7	26,9	6,4	10,9	12,9	21,0	34,3
p	-	-	-	-	-	0,01	0,001	0,28	0,68	0,39

Примечание: p – достоверность различий до и после терапии.

Изменения показателей ТФН после лечения ивабрадином

	Длительность (сек)	МЕТ (мл/мин /кг)	Мощность (Вт)	ИПД/мощность	Депрессия ST (мм)
До лечения (n=10)	243,7±77,86	4,48±0,80	72,5±18,44	2,83±0,86	1,6±1,2
После лечения (n=10)	329,6±66,46	6,25±1,18	101,0±16,96	1,87±0,55	0,83±0,75
p	0,02	0,001	0,002	0,007	0,1

применялись: нитраты пролонгированного действия – у 13 пациентов, АК (амлодипин или нифедипин пролонгированного действия) – у 3 больных. Все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статины, 10 человек – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

После решения включить больного в исследование в течение недели пациенты продолжали принимать назначенные ранее препараты, включая β-АБ (контрольный период). В это время подсчитывали число приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина или ингаляций короткодействующих нитратов в виде спрея. В конце недели выполняли пробу с ФН. Отмывочного периода не было, больные продолжали принимать нитраты пролонгированного действия, АК и ИАПФ. Пациенты, получавшие ранее β-АБ, прекращали их прием в последний день контрольного периода, с утра следующего дня начиналась терапия ивабрадином по 5 мг 2 раза в сут. При отсутствии побочных явлений через 7 дней дозировка увеличивалась до 15 мг/сут. (по 7,5 мг 2 раза). Терапия ивабрадином в суточной дозе 15 мг продолжалась в течение 4 недель (нед.). Так же, как в контрольном периоде, учитывалось число приступов стенокардии и потребность в коротко действующих нитратах.

ЭКГ в покое у всех больных регистрировали в конце контрольного периода, перед проведением нагрузочной пробы и в последний день лечения ивабрадином. АД в покое оценивали в конце контрольного периода и по завершении терапии.

Пробу с ФН проводили через 2 ч после планового приема медикаментозных препаратов на тредмиле CardioSoft b v6.5 (Германия) по стандартному протоколу Bruce; она была выполнена 10 больным. Первое исследование проводилось в последний день контрольного периода, второе – через 4 нед. лечения ивабрадином.

Оценивалась ЧСС в покое и на высоте ФН, длительность ФН, число метаболических эквивалентов (МЕТ) (мл/мин/кг) [9]. По таблицам [10] рассчитывалась величина пороговой мощности. АД (САД и ДАД) – измерялось в покое и на высоте ФН. Рассчитывался индекс пульсдавления (ИПД) = произведению ЧСС на САД, умноженное на 10^{-2} , как показатель потребности миокарда в кислороде [11], и отношение ИПД к пороговой мощности.

При наличии противопоказаний к выполнению ФН использовали СМ ЭКГ с системой “Кардиотехника-4000 Инкарт” – у 5 больных. Анализировалась средняя ЧСС днем и ночью, максимальная ЧСС за сутки, средняя ЧСС во время ФН, общая длительность ишемии (мин) и суммарный индекс ишемии – интегральный показатель, рассчитанный как произведение общей продолжительности эпизодов ишемии миокарда и площади смещения сегмента ST (мкВ x мин). Расчет последнего пре-

дусмотрен программным обеспечением системы “Кардиотехника-4000 Инкарт” [12]. Повторное функциональное исследование проводили через 4 нед. лечения ивабрадином в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. Исходными данными, с которыми сравнивались результаты после лечения, считали показатели, зарегистрированные в конце контрольного периода.

Достоверность различий оценивали по t-критерию Student с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.

Результаты

Исследование закончили 15 больных, у одного ивабрадин был отменен через 7 дней приема препарата в дозе 5 мг 2 раза в сут. из-за развития выраженной брадикардии – ЧСС < 42 уд/мин в дневное время. В дальнейшем анализируются результаты, полученные при наблюдении за 15 пациентами, закончившими 4-недельное лечение.

Среднее число приступов стенокардии исходно составляло $9,9 \pm 4,64$ в неделю, число приемов коротко действующих нитратов для купирования приступов – $7,9 \pm 4,96$. В результате терапии ивабрадином количество приступов достоверно уменьшилось – до $4,64 \pm 2,94$ в неделю ($p=0,001$), снизилась потребность в нитратах – до $3,1 \pm 2,78$ ($p=0,004$).

Двое больных отказались от постоянного приема нитратов пролонгированного действия. У одного пациента с тяжелой перемежающейся хромотой после прекращения приема β-АБ и назначения ивабрадина дистанция ходьбы увеличилась в два раза (с 200 до 400 м).

ЧСС в покое (по всей группе лиц, закончивших лечение) в конце контрольного периода составляла $75,6 \pm 9,3$ уд/мин, после терапии ивабрадином – $65 \pm 7,2$ уд/мин ($p=0,02$), САД – $128,6 \pm 6,4$ и $130,3 \pm 5,8$ мм рт. ст., соответственно ($p=0,21$).

Данные об изменениях ТФН представлены в таблицах 1 и 2. ЧСС в покое и на высоте ФН после терапии ивабрадином достоверно уменьшилась, достоверно увеличилась длительность ФН, пороговая мощность, число МЕТ, но отсутствовали значимые изменения величины максимальной депрессии сегмента ST ($p=0,10$).

САД в покое и на высоте нагрузки изменялось недостоверно. ИПД до начала терапии ивабрадином на пороговом уровне ФН составлял $200,1 \pm 26,9$ у.е. и мало изменился по завершении лечения – $184,1 \pm 34,3$ у.е. ($p=0,39$), в то же время отношение

ИПД к пороговой мощности достоверно изменилось: до лечения – $2,83 \pm 0,86$, после лечения – $1,87 \pm 0,55$ ($p=0,007$).

Результаты СМ ЭКГ свидетельствовали о достоверном уменьшении средней ЧСС в дневное время – $67,2 \pm 7,45$ vs $81,7 \pm 7,88$ уд/мин ($p=0,003$), в ночное время – $56,0 \pm 8,08$ vs $64,5 \pm 6,0$ ($p=0,001$), ЧСС при нагрузке – $76,5 \pm 8,81$ vs $98,5 \pm 13,66$ уд/мин ($p=0,02$), однако максимальная ЧСС за сутки, хотя и снижалась, в настоящей выборке больных не достигала статистической значимости – $126,6 \pm 12,11$ уд/мин vs $98,8 \pm 11,09$ ($p=0,05$).

Достоверно уменьшилась суммарная длительность ишемии – с $48,8 \pm 11,45$ до $13,0 \pm 19,37$ сек ($p=0,003$), суммарный индекс ишемии уменьшился более чем в 4 раза: исходно – $12594,2 \pm 10648,66$ мкВ/мин, после лечения – $2952 \pm 4753,09$ мкВ/мин, однако в силу большого разброса индивидуальных показателей статистическая достоверность не была достигнута ($p=0,14$).

Все пациенты отмечали хорошую переносимость ивабрадина. Лишь в одном случае терапия препаратом была прекращена из-за развития выраженной брадикардии – ЧСС < 42 уд/мин в дневное время.

Обсуждение

Патогенетически обоснованным методом лечения стенокардии является восстановление баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. ЧСС – один из важнейших факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде [13], поэтому препараты, урежающие ЧСС, стали основной составляющей в терапии стенокардии напряжения [1-3]. Наиболее убедительно способность урежать ЧСС была доказана у β -АБ и АК недигидропиридинового ряда [14,15], однако наличие противопоказаний и развитие побочных эффектов ограничивают возможность применения этих классов препаратов, а у некоторых больных не позволяют достичь целевой ЧСС – 55-60 уд/мин в состоянии покоя [1].

В связи с этим большой интерес представляет препарат с принципиально новым механизмом действия – ингибитор I_f каналов – ивабрадин, способный изолированно влиять на синусовый узел, урежая ЧСС без негативного влияния на АД, сократительную функцию миокарда и АВ проведение [16,17]. Поскольку урежение ЧСС снижает потребность миокарда в кислороде, а удлинение диастолы – улучшает его доставку, несоответствие между потребностью и доставкой кислорода уменьшается, что и лежит в основе терапевтического действия ивабрадина.

Эффективность ивабрадина в виде монотерапии была подтверждена в нескольких рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) [8,18,19], однако ее оценка в условиях повседне-

ной клинической практики не теряет значения, поскольку у больных стабильной стенокардией высокого ФК, как правило, проводится комбинированная терапия, включающая ≥ 2 антиангинальных препаратов.

В настоящей работе ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. применяли у больных стабильной стенокардией напряжения с наличием абсолютных или относительных противопоказаний к назначению β -АБ, продолжавших принимать нитраты пролонгированного действия или АК и/или ИАПФ. У абсолютного большинства пациентов – 14 из 15 закончивших лечение, имела место стенокардия III ФК.

Полученные результаты соответствовали опубликованным в литературе [8, 18, 19, 20]. ЧСС в покое достоверно снижалась, при этом целевой уровень (60-55 уд/мин) был достигнут у 5 из 15 больных. Не исключено, что дальнейшее снижение ЧСС могло быть получено при назначении препарата в более высоких дозах, однако при приеме ивабрадина в дозе 20 мг/сут. по данным исследования INITIATIVE (The International Trial compared to atenolol of the Antianginal effects of IvabradinE) [8] существенно возрастает риск возникновения побочных эффектов.

В последнее десятилетие ЧСС как объект для воздействия широко обсуждается в литературе, поскольку этот показатель является не только важнейшей детерминантой потребности миокарда в кислороде, но и фактором, непосредственно связанным с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и летальности [21-23].

Многочисленными исследованиями установлена прямая связь ЧСС с общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертностью у лиц пожилого возраста, больных АГ, ИМ, пациентов после стентирования коронарных артерий, лиц с избыточной массой тела и даже у молодых из группы невысокого риска [24-29]. Поэтому в качестве одного из важных механизмов, посредством которых реализуется улучшение прогноза у больных стенокардией при назначении β -АБ и недигидропиридиновых АК, может рассматриваться снижение ЧСС [5]. С этих позиций ивабрадин может оказаться перспективным при использовании его в целях улучшения прогноза больных стабильной стенокардией, о чем свидетельствуют результаты исследования BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of The I_f inhibitor ivabradin in patients with CHD and left ventricular dysfunction) [30]. Показано, что применение ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сут. достоверно снижает частоту фатального и нефатального ИМ и необходимость в реваскуляризации миокарда у лиц с ЧСС > 70 уд/мин.

Отчетливый клинический эффект препарата – уменьшение частоты приступов стенокардии и сни-

жение потребности в короткодействующих нитратах наступал уже через 5-7 дней приема ивабрадина. У 2 из 15 больных к концу 4 недели приступы стенокардии прошли полностью, еще 2 отказались от приема нитратов пролонгированного действия. Субъективное улучшение сопровождалось повышением ТФН.

Для всех пациентов была характерна выраженная тахикардия на высоте ФН, в т.ч. и лиц с ЧСС в покое ≤ 70 уд/мин.

Таким образом, при определении показаний к назначению ивабрадина, имеет значение не только ЧСС в покое, но и реакция сердечно-сосудистой системы на ФН – препарат наиболее эффективен при неадекватном возрастании ЧСС.

САД в покое и при максимально переносимой ФН после лечения ивабрадином изменялось несущественно, в т.ч. у больных с гипотензией, развивавшейся при приеме β -АБ, что соответствует механизму действия препарата, и отмечалось в предшествующих исследованиях.

Несмотря на то, что ИПД на пороговом уровне ФН, отражающий потребность миокарда в кислороде, до и по завершении лечения практически не различался ($p=0,37$), отношение ИПД к пороговой мощности изменилось значимо: до лечения – $2,4 \pm 0,40$, после лечения – $1,61 \pm 0,19$ ($p=0,002$). Подобные изменения свидетельствовали о снижении потребности миокарда в кислороде на единицу мощности и повышении экономичности работы сердечно-сосудистой системы под влиянием ивабрадина, что способствовало повышению ТФН.

Положительное влияние ивабрадина было отмечено при СМ ЭКГ: отчетливая тенденция к снижению общей длительности ишемии; более чем в 4 раза уменьшился суммарный индекс ишемии миокарда. Указанный эффект препарата весьма важен, т. к. было установлено, что риск смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, и необходимости реваскуляризации прямо коррелирует с частотой и продолжительностью эпизодов

ишемии. При этом вероятность неблагоприятных исходов ИБС достоверно ниже среди больных, у которых удается полностью устранить ишемию миокарда [31].

Небольшое число наблюдений в настоящей серии не позволило выявить достоверные различия в величине суммарного индекса ишемии, однако дальнейшие исследования с применением холтеровского мониторирования могут быть полезны при оценке влияния ивабрадина на общую выраженность ишемии, учитывающей как болевые, так и безболевые эпизоды ишемии миокарда (total ischemic burden по JE Deanfield) [32].

В настоящей серии наблюдений отмечалась хорошая переносимость препарата: лишь в одном случае ивабрадин был отменен из-за выраженной брадикардии у пациента с исходно невысокой ЧСС в покое.

Ограничения настоящего исследования состоят, прежде всего, в небольшом числе наблюдений, однако изменения изучаемых показателей были однонаправленными и соответствовали результатам, полученным при обследовании многочисленных групп. В работе отсутствовала группа сравнения, но использованный дизайн исследования позволял сопоставлять эффективность стандартной комбинированной терапии и терапии с включением ивабрадина у одних и тех же пациентов и оценивать индивидуальный ответ на лечение ивабрадином.

Таким образом, применение селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина в составе комбинированной терапии у больных стенокардией высокого ФК с абсолютными или относительными противопоказаниями к применению β -АБ или при их плохой переносимости расширяет возможности медикаментозной терапии стабильной стенокардии и позволяет добиться клинического улучшения, повышения экономичности работы сердечно-сосудистой системы и уменьшения общей длительности ишемии миокарда.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the management of the stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1334-81.
3. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. Circulation 2007; 116: 2672-772.
4. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from Euro Heart Survey of stable angina prospective observational study. BMJ 2006; 332(7536): 262-7.
5. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
6. Bois P, Bescond J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. Br J Pharmacol 1996; 118: 1051-7.
7. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107(6): 817-23.
8. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al., the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
9. Grabeys TB, Blatt ChM. Angina Pectoris: Management Strategies and Guide to Interventions. PCI 1994; 219 P.
10. Тавровская Т.В. Велоэргометрия. Санкт-Петербург 2007.
11. Robinson BK. Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. Circulation 1967; 35: 1073-83.

12. Тихоненко В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. Санкт-Петербург 2000.
13. Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, et al. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 1974; 50: 1179-89.
14. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, ed. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone 1996; 9-86.
15. Opie LH. Calcium channel antagonists should be among the first-line drugs in the management of cardiovascular disease *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1996; 10(4): 397-490.
16. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Effect of Graded Heart Rate Reduction with Ivabradine on Myocardial Oxygen Consumption and Diastolic Time in Exercising Dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003; 308: 236-40.
17. Borer JS. New perspectives for the treatment of stable angina. In: Fox K, ed. *Selective and Specific If Channel Inhibition in Cardiology*. London: Science Press Ltd, 2004; 51-62.
18. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107(6): 817-23.
19. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris. A 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
20. Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В. от имени группы исследователей CROSS. Оценка клинической эффективности ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией (Исследование CROSS – Clinical efficacy of CoRaxan atientsn in Stable angina atients). “Український кардіологічний журнал”. Повна електронна версія. 04.2008
21. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
22. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
23. Кулешова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца. *Вест арит-мол* 1999; 13: 75-83.
24. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
25. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
26. Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Int Med* 1999; 159: 585-92.
27. Kristal-Bohen E, Silber H, Harari D, et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116-24.
28. Bramah NS. Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(4): 313-31.
29. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart Rate as a Predictor of Mortality: The MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91(8): 1258-63.
30. Fox K, Ford I, Steg PG, et al, on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 372(9641): 807-16.
31. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *The TIBBS Investigators. JACC* 1995; 25: 231-8.
32. Deanfield JE. Total ischemic burden in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(Suppl 4): 833-9.

Поступила 15/04-2009

Влияние различных доз статинов на коронарный ангиогенез у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко*, А.Е. Семенова, В.В. Масенко, С.А. Габрусенко, В.В. Кухарчук, Ю.Н. Беленков

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс». Москва, Россия

Various doses of statins and coronary angiogenesis in patients with coronary heart disease

I.V. Sergienko*, A.E. Semenova, V.V. Masenko, S.A. Gabrusenko, V.V. Kukharchuk, Yu.N. Belenkov

Russian Cardiology Scientific and Research Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние терапии статинами в разных дозах на уровень факторов, стимулирующих и ингибирующих коронарный ангиогенез.

Материал и методы. В работу включены 90 больных ишемической болезнью сердца стабильной стенокардией I-III функциональных классов, 30 здоровых добровольцев. Всем больным исходно выполнены: клиническое обследование, электрокардиография, велоэргометрия, эхокардиография. Перед началом исследования проводили общий и биохимический анализы крови с определением липидного профиля. В сыворотке крови дважды определяли концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующий фактор ангиогенеза (TGF- β 1) и эндостатина – до начала терапии статинами и через 3 мес после начала терапии. В качестве терапии использовали розувастатин в дозе 5, 10 или 40 мг/сут.

Результаты. Терапия статинами привела к снижению уровня факторов, стимулирующих ангиогенез – VEGF и TGF. На уровень эндостатина, фактора, ингибирующего ангиогенез, значимого влияния терапия розувастатином не оказала. Подобный эффект отмечался при лечении розувастатином в дозе 5, 10 и 40 мг/сут.

Заключение. Полученные данные позволили опровергнуть гипотезу о дозозависимом влиянии статинов на процессы ангиогенеза. Статины одинаково влияют на факторы ангиогенеза как в малых дозах, так и при агрессивной терапии.

Ключевые слова: факторы ангиогенеза, статины, сосудистый эндотелиальный фактор ангиогенеза, трансформирующий фактор ангиогенеза, эндостатин.

Aim. To investigate the effects of different doses of statins on the levels of factors stimulating and inhibiting coronary angiogenesis.

Material and methods. The study included 90 patients with coronary heart disease (CHD), Functional Class I-III stable angina, and 30 healthy volunteers. All patients underwent clinical examination, electrocardiography, veloergometry, and echocardiography. At baseline, blood lipid levels were measured. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF- β 1), and endostatin were measured twice – before statin therapy and 3 months after it started. Daily rosuvastatin dose was 5, 10, or 40 mg.

Results. Statin therapy resulted in reduced levels of angiogenesis-stimulating factors, such as VEGF and TGF. The level of endostatin, which inhibits angiogenesis, did not change substantially. Similar effects were observed for doses of 5, 10, and 40 mg/d.

Conclusion. The results obtained disagree with the hypothesis of dose-dependent effects of statins on angiogenesis. Both low doses of statins and aggressive statin therapy affect angiogenesis factors similarly.

Key words: Angiogenesis factors, statins, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor, endostatin.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-72-86,

8-903-149-22-53

igor@cardioline.ru

[Сергиенко И.В. (*контактное лицо) – н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Семенова А.Е. – лаборант-исследователь того же отдела, Масенко В.В. – руководитель лаборатории клинической иммунологии с группой радиоиммунологического анализа, Габрусенко С.А. – с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Кухарчук В.В. – руководитель отдела проблем атеросклероза, Беленков Ю.Н. – проректор МГУ].

Эндогенный коронарный ангиогенез можно рассматривать как защитный механизм, призванный компенсировать недостаточность коронарного кровоснабжения, вызванного атеросклерозом. Пусковым звеном является ишемия миокарда, которая приводит к выработке под влиянием гипоксии индуцированного фактора, запускающего каскад факторов ангиогенеза. К росту коронарных артерий (КА) также ведет ангиогенез, запускаемый напряжением сдвига. Показано, что высокий уровень холестерина (ХС) подавляет экспрессию рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору ангиогенеза (VEGF). Также доказано, что уровень ХС коррелирует с концентрацией VEGF. Механизм этого процесса не до конца ясен – возможно, уровень VEGF при гиперхолестеринемии (ГХС) повышается по принципу отрицательной обратной связи из-за нарушения экспрессии последнего. Возможно, к повышению VEGF приводит ишемия миокарда.

Одним из перспективных направлений в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является стимулирование коронарного ангиогенеза. В настоящее время многообещающим направлением является введение в миокард генов, кодирующих выработку факторов ангиогенеза. Подтверждена эффективность такой терапии при лечении ишемии нижних конечностей, начаты клинические исследования у больных ИБС, хотя единственным методом, результативность которого в настоящее время доказана, является усиленная наружная контрпульсация, стимулирующая эндогенные механизмы ангиогенеза [1].

Остается неизученным, насколько “полезным” для больного ИБС является стимуляция ангиогенеза. Дело в том, что васкуляризация атеросклеротической бляшки (АБ) за счет роста *vasa vasorum* может рассматриваться как негативный процесс, способствующий дестабилизации АБ. Ряд авторов указывает на необходимость ингибировать данный процесс, подобно тому, как ингибируют ангиогенез при онкологических процессах [2,3].

Важнейшим вопросом современной кардиологии, является изучение влияния различной медикаментозной терапии на коронарный ангиогенез. Особенно это касается терапии статинами, которые следует назначать большинству больных ИБС. Действительно, снижая уровень ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), статины должны “разблокировать” рецепторы VEGF, что может привести к снижению уровня факторов ангиогенеза. Не исключено, что статины могут оказывать непосредственное влияние на синтез этих факторов.

Практически отсутствуют клинические работы, в которых исследовалось бы влияние различных доз статинов. Можно предположить, что терапия статинами в агрессивных, средних и малых дозах по-разному отразится на процессе компенсации коронар-

ного кровообращения, а также на подавлении неоваскуляризации АБ.

Целью работы явилось изучение влияния терапии статинами в разных дозах на уровень факторов, стимулирующих, и факторов, ингибирующих коронарный ангиогенез.

Материал и методы

Клиническая характеристика больных. В работу включены 90 больных ИБС стабильной стенокардией I-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, из них 70 мужчин и 20 женщин, средний возраст $57 \pm 7,6$ лет и 30 здоровых добровольцев, 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст $32,15 \pm 3,41$ лет.

Критериями включения являлись: ИБС – стенокардия напряжения и ГХС – повышение уровня общего ХС (ОХС) $> 5,2$ ммоль/л. Во всех случаях диагноз верифицирован методом коронароангиографии (КАГ).

Критерии исключения: сахарный диабет, клинически выраженная сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, воспалительные заболевания, оперативные вмешательства или транслюминарная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) давностью < 12 мес., гипотиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин > 150 мкмоль/л), гипертриглицеридемия (ГТГ) $> 4,5$ ммоль/л, прием гиполипидемических препаратов менее чем за 1 мес. до включения в исследование, повышение уровня печеночных трансаминаз или креатинкиназы более чем в 2 раза от нормальных значений.

25 больных ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 14 ранее была выполнена ТБКА, 12 – операция коронарного шунтирования (КШ). Все пациенты имели факторы риска (ФР) ИБС: 45 пациентов с 3, 26 – с 2 и 28 – с одним ФР. У 70 (78%) имелась артериальная гипертензия (АГ), у 42 (47%) был отягощен семейный анамнез по атеросклерозу, 25 (28%) курили в прошлом и 19 (21%) продолжали курить во время исследования. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $28,9 \pm 4,2$ кг/м². Уровень С-реактивного белка (СРБ) исходно был повышен (> 2 мг/л) у 38 больных. По результатам КАГ у больных имелось поражение 1-6 КА, в среднем $2,0 \pm 0,9$ КА.

Больные получали следующие группы препаратов: аспирин – 87 (97%), плавикс – 4 (4%), варфарин – 3 (3%), 60 (67%) – β -адреноблокаторы, 66 (73%) – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), 5 (6%) – антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), 24 (27%) – антагонисты кальция (АК), 27 (30%) – диуретики, 10 (11%) – нитраты, амиодарон – 1 (1%), аллапинин – 1 (1%).

Все больные методом рандомизации были разделены на три группы, по 30 в каждой. Проводилось лечение розувастатином (Крестор®, АстраЗенека, Великобритания) на протяжении 3 мес. в различных дозах. Группу I составили больные, получавшие низкую дозу розувастатина 5 мг/сут., группу II – среднюю дозу 10 мг/сут. и группу III – высокую дозу 40 мг/сут. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Дизайн исследования. Все больные исходно прошли клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование; электрокардиография (ЭКГ), велоэргометрия, эхокардиография. Перед началом исследования проводили общий и биохимический анализы крови с определением липидного спектра (ЛС).

Характеристика трех групп больных ИБС

	Группа I (5 мг/сут.)	Группа II (10 мг/сут.)	Группа III (40 мг/сут.)
Мужчин/женщин, n	20/10	30/0	20/10
Средний возраст, лет	58±7.5	57±8.3	57±7.4
ИМ в анамнезе, n	3	13	9
ТБКА, n	3	8	2
КШ, n	3	7	2
Курение в анамнезе/в настоящее время, n	3/8	7/5	5/10
Отягощенный семейный анамнез, n	17	8	17
АГ, n	25	15	30
Ожирение, n	9	11	12

В сыворотке крови определяли концентрацию VEGF, трансформирующего фактора роста (TGF-β1) и эндостатина. Эти показатели анализировали дважды – до начала терапии статинами и через 3 мес. от начала лечения. При этом не разрешалась смена терапии, кроме приема короткодействующих нитратов и изменения дозы розувастатина. За время исследования пациент делал 3 визита в стационар. Во время визита 1 оценивались критерии включения и исключения на основании данных предварительного обследования и с учетом ЛС пациента. Пациенту выдавали розувастатин, дозу которого определяли методом конвертов. Кровь забирали для проведения общего и биохимического анализов крови с ЛС. Из локтевой вены также забирали 20 мл крови в две пустые пробирки; кровь центрифугировали и полученную сыворотку расплаивали в микропробирки, которые немедленно замораживали и хранили при температуре -70° С. В последующем в полученной сыворотке определяли уровни VEGF, TGF-β1 и эндостатина.

Во время визита 2 определяли клиническое состояние больного, проводили физикальное обследование, проверяли комплаентность, регистрировали ЭКГ.

Во время визита 3 оценивалось клиническое состояние больного, проводили физикальное обследование, проверяли комплаентность, регистрировали ЭКГ, забирали кровь для определения уровня факторов ангиогенеза (также как и на визите 1).

У добровольцев однократно определяли уровни VEGF, TGF-β1 и эндостатина в крови.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы Excel, Statistica 6.0 и Medcalc. Распределение в группах оценивалось методом Шапиро-Уилко, при этом параметрическим считалось распределение при $p > 0,05$. Достоверность различий параметров количественных переменных для параметрических величин определялась по парному t-критерию Стьюдента. Для анализа непараметрических величин использовался парный метод Вилкоксона или Манн-Уитни. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовался метод ранговой корреляции по Пирсону.

Результаты

Уровень VEGF исходно различался у больных ИБС в I, II и III группах: $413,1 \pm 195,1$ пг/мл, $381,9 \pm 248,5$ пг/мл и $295,1 \pm 205,7$ пг/мл, соответственно, причем различия были значимыми в I и III группах ($p = 0,03$). На фоне терапии розувастатином произошло достоверное снижение содержания VEGF в I и II группах и недостоверное в III группе, при этом достоверное различие между уровнями VEGF в I, II и III группах уже отсутствовало. Обращает на себя внимание отсутствие достоверного различия между исходной концентрацией VEGF в III группе и полученными уровнями VEGF на фоне терапии статинами. Динамика фактора ангиогенеза VEGF на фоне терапии розувастатином в различных дозах представлена на рисунке 1.

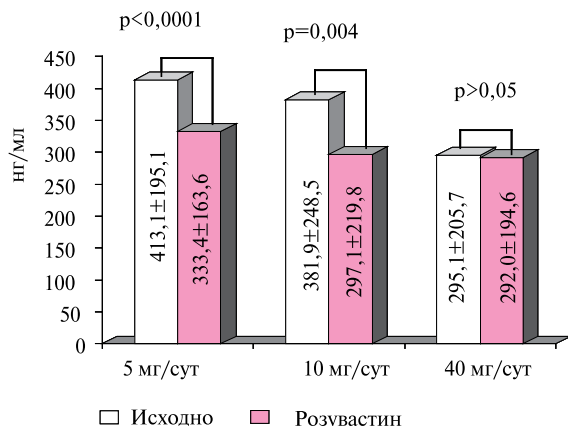


Рис. 1 Влияние розувастатина в различных дозах на уровень VEGF.

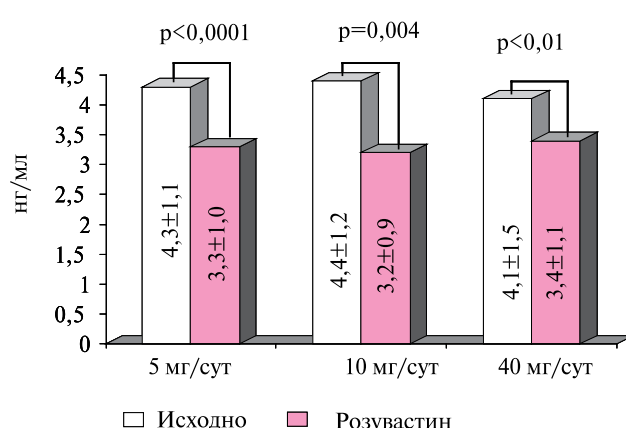


Рис. 2 Влияние розувастатина в различных дозах на уровень TGF-β1.

Уровень TGFβ исходно достоверно не различался у больных ИБС I, II и III групп. На фоне терапии розувастатином произошло достоверное снижение содержания TGFβ во всех 3 группах, причем через 3 мес. терапии также отсутствовали достоверные различия уровней TGFβ между группами (рисунок 2). Через 3 мес. терапии розувастатином различия в уровне TGFβ между больными ИБС и здоровыми добровольцами стали еще более выраженными – $3,3 \pm 1,0$ нг/мл и $5,0 \pm 2,3$ нг/мл, соответственно ($p < 0,0001$).

Содержание эндостатина исходно и через 3 мес. терапии розувастатином достоверно не отличалось между I, II и III группами. В каждой отдельно взятой группе динамика эндостатина на фоне терапии розувастатином была недостоверной ($p > 0,5$) (рисунок 3). Но при сравнении уровня эндостатина у всех больных ИБС исходно и через 3 мес. имело место достоверное снижение показателя со $169,5 \pm 21,3$ нг/мл до $165,0 \pm 19,0$ нг/мл ($p = 0,005$).

При анализе снижения ($\Delta\%$) не выявлено корреляции между исходным уровнем VEGF и степенью его снижения на фоне приема розувастатина.

При сравнении уровня VEGF у больных ИБС после 3-месячной терапии розувастатином и уровня VEGF у здоровых добровольцев сохранились достоверные различия – $307,5 \pm 192,7$ пг/мл и $207,9 \pm 99,9$ пг/мл, соответственно ($p = 0,008$).

При оценке снижения ($\Delta\%$) выявлена достоверная корреляция между исходным уровнем TGFβ и степенью его снижения через 3 мес. на фоне приема розувастатина в дозах 5 и 40 мг/сут. ($p = 0,04$, $r = 0,38$ и $p = 0,0008$, $r = 0,58$) и тенденция к положительной корреляции на фоне приема в дозе 10 мг/сут. ($p = 0,07$, $r = 0,33$).

При определении снижения ($\Delta\%$) выявлена достоверная корреляция между исходным уровнем эндостатина и степенью его снижения через 3 мес. на фоне приема розувастатина в дозах 5, 10 и 40 мг/сут. ($p = 0,002$, $r = 0,54$, $p = 0,01$, $r = 0,47$ и $p = 0,01$, $r = 0,45$).

Различия в уровне эндостатина между больными ИБС и здоровыми добровольцами не отмечалось ни исходно (как указано выше), ни через 3 мес. приема розувастатина ($165,0 \pm 19,0$ нг/мл и $174,5 \pm 39,8$ нг/мл, соответственно ($p > 0,05$)).

Обсуждение

Результаты настоящей работы продемонстрировали, что терапия статином последнего поколения розувастатином ведет к снижению уровня факторов, стимулирующих ангиогенез, таких как VEGF и TGF. На содержание эндостатина, фактора, ингибирующего ангиогенез, значимого влияния терапия розувастатином не оказала. Подобный эффект отмечался при лечении розувастатином в дозе 5, 10 и 40 мг/сут. Это позволило опровергнуть гипотезу о так называемом дозозависимом влиянии статинов

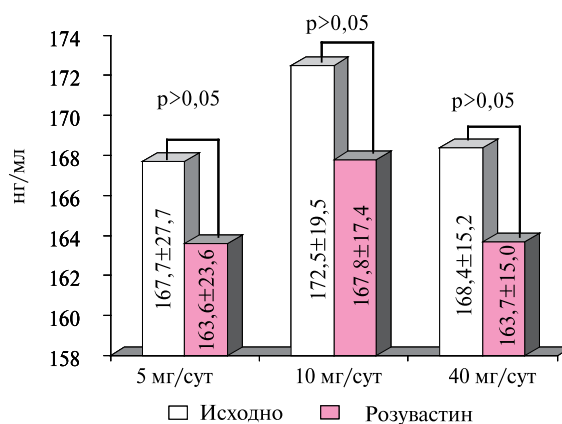


Рис. 3 Влияние розувастатина в различных дозах на уровень эндостатина.

на процессы ангиогенеза. Статины одинаково влияют на коронарный ангиогенез как в малых дозах, так и при агрессивной терапии.

Было отмечено значение исходных уровней VEGF и TGF – чем выше исходные уровни, тем более значимо эти факторы снижаются при назначении статинов.

Результаты зарубежных работ подтверждают полученные данные. После моделирования ИМ отмечается появление большого количества расширенных артерий между зоной ИМ и интактным миокардом. Было высказано предположение, что на этот процесс влияет терапия статинами, АРА, ИАПФ, АК [4]. В экспериментальных и клинических работах нашло подтверждение влияния статинов на уровень факторов ангиогенеза и на формирование микрососудистой сети у больных ИБС.

ГХС сама по себе оказывает влияние на концентрации факторов ангиогенеза. Существуют клинические работы, в которых такое сравнение проводилось. В работе скандинавских кардиологов оценивалась взаимосвязь уровня VEGF с гипоксией, цитокинами и с ХС ЛНП. Участвовали 18 пациентов с повышенным содержанием ХС и 12 здоровых добровольцев. Была обнаружена корреляция между уровнем VEGF и ХС, ХС ЛНП, ТГ у пациентов с ГХС и отсутствие такой корреляции в контрольной группе. При лечении правастатином произошло снижение ХС, факторов воспаления и VEGF [5].

Статины регулируют синтез VEGF эндотелиальными и гладкомышечными клетками, модулируя таким образом формирование новых КА. В нормальных условиях гладкомышечные и микрососудистые эндотелиальные клетки человека синтезируют и секретируют VEGF. Макрососудистые эндотелиальные клетки могут секретировать VEGF короткое время. Статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин) значительно снижают базальную секрецию VEGF, а также секрецию, индуцированную цитокинами, оксидом азота, фосфатидилхолином.

Некоторые авторы описывают дозозависимый эффект статинов – в низких концентрациях превалирует проангиогенетический эффект, в высоких концентрациях статина ангиогенез ингибируют [6]. Результаты настоящей работы опровергают эту точку зрения, т. к. терапия статинами снижала как уровни VEGF, так и TGF вне зависимости от дозы статина.

На крысах было продемонстрировано, что правастатин положительно влияет на ремоделирование миокарда после перенесенного ИМ за счет противовоспалительных механизмов, но не за счет усиления ангиогенеза. ИМ моделировали пережатием передней межжелудочковой артерии, затем либо давали правастатин либо вводились стволовые клетки. Дисфункция миокарда уменьшалась после назначения правастатина и после введения стволовых клеток. Однако микроваскуляризация инфаркт-зависимой зоны возрастала только у крыс, которым вводили стволовые клетки, но не в группе, принимавших правастатин. Было отмечено уменьшение факторов воспаления при лечении правастатином. Следовательно, терапия статином не повлияла на коронарный ангиогенез [7].

Тот факт, что терапия высокими дозами статинов позволяет улучшить эндотелиальную дисфункцию (ЭД), обусловленную ГХС, но не оказывает влияние на коронарный ангиогенез, подтверждается работой американских исследователей. Дизайн этой экспериментальной работы был аналогичным. Аторвастатин улучшал ЭД и не оказывал влияния на коллатеральную перфузию миокарда. Более того, терапия аторвастатином в высоких дозах увеличивала экспрессию эндостатина и снижала экспрессию VEGF [8].

В экспериментальных работах на мышах было показано, что питавастатин и аторвастатин снижают уровень VEGF, экспрессию генов VEGF, экспрессию лиганда хемокина хемоаттрактанта СС и хемоаттрактантного белка моноцитов, но значимо не влияют на внутриклеточные молекулы адгезии. В этих же работах продемонстрировано, что статины ингибируют лазер-индуцированную хороидальную неоваскуляризацию [9,10].

В экспериментальной работе на морских свинках изучалось влияние высоких доз статинов на коронарный ангиогенез. Сначала животным назначали гиперхолестериновую диету, затем части из них давали аторвастатин. Хроническую ишемию моделировали путем пережатия огибающей артерии на фоне 3-недельного введения VEGF. У свинок, которые находились на гиперхолестериновой диете, ухудшалась микрососудистая релаксация в ответ на введение VEGF по сравнению с животными, которые получали обычную пищу. Однако у тех свинок, которые находились на гиперхолестериновой диете и аторвастатине, микрососудистая релаксация была сохранена. При моделировании ишемии

миокарда коллатеральное кровоснабжение менялось по-разному у различных групп свинок. После введения VEGF миокардиальная перфузия (по коллатералям) улучшалась у свинок с нормальным питанием, а у животных гиперхолестериновой диетой не менялась. Не менялась она и у свинок с гиперхолестериновой диетой при приеме аторвастатина. В этой же группе была отмечена повышенная экспрессия ингибитора ангиогенеза эндостатина. Сделан вывод, что терапия аторвастатином улучшает функции эндотелия, но не оказывает влияния на перфузию миокарда, зависящую от коллатералей.

Таким образом, повышенное содержание ХС само по себе тормозит экспрессию VEGF, ингибируя таким образом коронарный ангиогенез [11]. Терапия статинами не позволяет корректировать этот процесс.

Эти работы нашли продолжение в американском исследовании, продемонстрировавшем, что аторвастатин ухудшает процессы коронарного ангиогенеза у морских свинок с нормальным уровнем ХС. У свинок, получавших аторвастатин, микрососудистая вазодилатация в ответ на введение VEGF была нарушена, в то время как у свинок, не получающих аторвастатин, микрососудистая вазодилатация была сохранена [12].

Экспериментальные данные подтверждаются результатами клинических работ. Симвастатин в дозе 20 мг/сут. и 40 мг/сут. достоверно снижал уровень VEGF у больных ИБС уже через 6 недель лечения [13]. Отмечено снижение содержания VEGF у больных ИБС при лечении их аторвастатином в дозе 20 мг/сут. [14].

Таким образом, назначение статинов оказывает ингибирующее влияние на коронарный ангиогенез. Возникает вопрос, является этот эффект положительным для пациента или нет. С одной стороны, статины тормозят коронарный ангиогенез. Но у больных ИБС, как правило, имеется ГХС. Высокий уровень ХС сам по себе препятствует экспрессии VEGF (описано выше), иными словами у больных ИБС и повышенным уровнем ХС коронарный ангиогенез не может полноценно реализовываться. Статины снижают содержание ХС и восстанавливают экспрессию VEGF, но снижают его уровень, т. е. суммарный эффект от назначения статинов на формирование капиллярной коронарной сети незначителен.

Как известно, васкуляризация АБ является негативным процессом [15]. Ее неоваскуляризация играет большую роль в дестабилизации бляшки и увеличивает опасность разрыва, что может привести к тромбозу и ИМ [16]. Статины, снижая уровень факторов ангиогенеза, возможно влияют на этот процесс; иными словами ингибирующее влияние статинов на рост сосудов АБ является одним из механизмов ее стабилизации.

Помимо ангиогенеза статины оказывают влияние и на артериогенез, уменьшая концентрацию TGF. Кроме того, статины снижают уровень факторов воспаления, которые также участвуют в процессе артериогенеза. В итоге статины тормозят как ангиогенез, так и артериогенез. Этот эффект является скорее положительным, т. к. эти эндогенные процессы у больных ИБС не могут быть реализованы в необходимой степени, и наибольшее значение приобретает вклад статинов в стабилизацию АБ.

Литература

1. Сергиенко И.В., Габрусенко С.А., Малахов В.В. и др. Влияние наружной контрпульсации на перфузию миокарда левого желудочка у больных ИБС. Кардиоваск тер профил 2008; 7: 85-90.
2. Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. JACC 2007; 49: 2102-4.
3. Jain RK, Finn AV, Kolodgie FD, et al. Antiangiogenic therapy for normalization of atherosclerotic plaque vasculature: a potential strategy for plaque stabilization. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4: 491-502.
4. Miura S, Saku K. Regulation of angiogenesis and angiogenic factors by cardiovascular medications. Curr Pharm Des 2007; 13(20): 2113-7.
5. Trapé J, Morales C, Molina R, et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66(3): 261-7.
6. Frick M, Dulak J, Cisowski J, et al. Statins differentially regulate vascular endothelial growth factor synthesis in endothelial and vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 2003; 170(2): 229-36.
7. Li TS, Takahashi M, Suzuki R, et al. Pravastatin improves remodeling and cardiac function after myocardial infarction by an antiinflammatory mechanism rather than by the induction of angiogenesis. Ann Thorac Surg 2006; 81: 2217-25.
8. Boodhwani M, Nakai Y, Voisine P, et al. High-dose atorvastatin improves hypercholesterolemic coronary endothelial dysfunction without improving the angiogenic response. Circulation 2006; 114: I402-8.
9. Yamada K, Sakurai E, Itaya M, et al. Inhibition of laser-induced choroidal neovascularization by atorvastatin by downregulation of monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in mice. Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(4): 1839-43.
10. Sagara N, Kawaji T, Takano A, et al. Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats. Exp Eye Res 2007; 84(6): 1074-80.
11. Boodhwani M, Mieno S, Voisine P, et al. High-dose atorvastatin is associated with impaired myocardial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic swine. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132(6): 1299-306.
12. Boodhwani M, Mieno S, Feng J, et al. Atorvastatin impairs the myocardial angiogenic response to chronic ischemia in normocholesterolemic swine. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135(1): 117-22.
13. Giurgea AG, Margeta C, Maca T, et al. Simvastatin reduces serum level of vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic patients. J Cardiovasc Pharmacol. 2006; 47(1): 30-6.
14. Alber HF, Dulak J, Frick M, et al. Atorvastatin decreases vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease. JACC 2002; 39(12): 1951-5.
15. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. Ann Intern Med 1998; 129: 1050-60.
16. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. Москва 1977.

Поступила 29/04-2009

Кровоснабжение головного мозга при гипертонической энцефалопатии и хронической сердечной недостаточности

Л.А. Гераскина^{1*}, Т.Н. Шарыпова¹, В.В. Машин², В.Вл. Машин², А.В. Фоякин¹,
З.А. Суслина¹

¹Научный центр неврологии РАМН. Москва, Россия; ²Ульяновский государственный университет. Ульяновск, Россия

Cerebral circulation in hypertensive encephalopathy and chronic heart failure

L.A. Geraskina^{1*}, T.N. Sharypova¹, V.V. Mashin², V.Vl. Mashin², A.V. Fonyakin¹,
Z.A. Suslina¹

¹Research Neurology Centre, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia; ²Ulyanovsk State University. Ulyanovsk, Russia

Цель. Изучить особенности кровоснабжения головного мозга при хронической гипертонической энцефалопатии (ГЭ) в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 122 пациента с ГЭ I-III стадии (ст.), без окклюзирующего поражения магистральных артерий головы. При дуплексном сканировании оценивали объемную скорость кровотока в общих сонных (ОСА), позвоночных артериях (ПА), скорость кровотока в средних мозговых артериях (СМА). Относительную корковую перфузию (ОКП) изучали методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Результаты. ХСН I ст. диагностирована у 37 (30%) и ХСН II ст. – у 68 (56%) пациентов. ХСН носила диастолический характер. Установлено, что независимо от наличия ХСН при ГЭ кровотоки в ОСА и ПА остаются стабильным в пределах нормальных значений, тогда как в СМА скоростные характеристики снижаются, а индексы сопротивления превышают контрольные показатели. По сравнению с группой без ХСН при ХСН I ст. отмечено повышение ОКП в лобных сегментах ($p < 0,05$) в сочетании с более частой визуализацией диффузного лейкоараоза, что отражает преимущественное ухудшение перфузии подкорковой локализации вследствие прогрессирующего поражения артерий глубоких отделов полушарий мозга. По сравнению с ХСН I ст. в группе ХСН II ст. регистрировалось дополнительное снижение кровотока и повышение индексов сопротивления в СМА, с уменьшением значений ОКП ($p < 0,1$), а лейкоараоз визуализирован у 40% больных ($p < 0,02$).

Заключение. При ГЭ наличие ХСН II ст. ассоциируется с ухудшением кровоснабжения как подкорковых, так и корковых структур и может расцениваться как маркер более распространенного гипертонического ремоделирования мозговых сосудов.

Ключевые слова: мозговое кровообращение, гипертоническая энцефалопатия, хроническая сердечная недостаточность.

Aim. To compare cerebral circulation in chronic hypertensive encephalopathy (HE) with and without chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 122 patients with Stage I-III HE, but free from occlusive carotid disease, were examined. Duplex scanning was used to measure volume blood flow in common carotid arteries (CCA), vertebral arteries (VA), and middle cerebral arteries (MCA). Single photon emission computer tomography was used for cortical cerebral perfusion (CCP) assessment.

Results. Stage I diastolic CHF was diagnosed in 37 patients (30%), and Stage II diastolic CHF – in 68 (56%). Regardless from CHF presence, HE was characterised by unchanged CCA and VA hemodynamics, reduced flow velocity in MCA, and increased MCA resistance parameters. Compared to CHF-free patients, those with Stage I

© Коллектив авторов, 2009

Тел. 8 (495) 490-24-06, 490-24-03, 490-20-39

Моб.тел.: 8-910-460-48-51

E-mail: neurocor@rol.ru

[¹Гераскина Л.А. (*контактное лицо) – вед. н. сотр. лаборатории кардионеврологии, ¹Шарыпова Т.Н. – ст. н. сотр. отделения лучевой диагностики, ²Машин В.В. – доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ²Машин В.Вл. – заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ¹Фоякин А.В. – руководитель лаборатории кардионеврологии, ¹Суслина З.А. – директор Научного центра неврологии].

CHF demonstrated increased frontal CCP ($p < 0,05$) and higher prevalence of diffuse leukoariosis. This reflected selective deterioration of subcortical perfusion, due to progressing atherosclerosis of penetrating cerebral arteries, which supply deep brain tissue. Compared to Stage I CHF, Stage II CHF was characterised by additional blood flow reduction and resistance index increase in MCA, CCP reduction ($p < 0,1$), and leukoariosis prevalence of 40% ($p < 0,02$).

Conclusion. In HE patients, Stage II CHF was associated with reduced cortical and subcortical brain tissue perfusion and therefore could be regarded as a marker of diffuse hypertensive remodelling of cerebral vessels.

Key words: Cerebral circulation, hypertensive encephalopathy, chronic heart failure.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – хроническое цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ), развитие и утяжеление которого связывают с прогрессирующим ухудшением кровоснабжения мозга [1,2]. Ведущим этиологическим фактором этого состояния является артериальная гипертония (АГ). Основу формирования церебральных нарушений составляет гипертоническая ангиопатия, в рамках которой происходит структурно-функциональная перестройка на всех уровнях кровоснабжения мозга: экстракраниальных, экстра- и интрацеребральных сосудов и микроциркуляторного русла [1]. Другим важнейшим органом-мишенью АГ является сердце, гипертоническое ремоделирование которого закономерно сопровождается развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Согласно данным отечественного исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике) у большинства пациентов ХСН этиологически связана с АГ [3]. Известно, что наличие ХСН увеличивает риск инсульта [4]. Однако роль ХСН в развитии и прогрессировании хронической цереброваскулярной патологии требует уточнения. Прежде всего, это относится к вопросу о влиянии системных гемодинамических нарушений, в частности изменений сократительной функции сердца, на мозговое кровообращение.

Цель работы заключалась в изучении особенностей кровоснабжения мозга у больных гипертонической энцефалопатией (ГЭ) в зависимости от наличия ХСН.

Материал и методы

В исследование были включены 122 пациента с хронической ГЭ, среди которых на основании выраженности неврологических расстройств у 26 (21%) диагностирована ГЭ I стадии (ст.), у 83 (68%) – ГЭ II ст. и у 13 (11%) больных – ГЭ III ст. [2]. Согласно Национальным критериям ВНОК 2007 признаки ХСН I ст. в виде изолированной диастолической дисфункции выявлены у 37 (30%) пациентов. ХСН II ст. диагностирована у 68 (56%) больных с симптомами недостаточности кровообращения в малом и/или большом круге кровообращения. В зависимости от наличия и ст. ХСН больные были распределены в 3 группы (таблица 1). Группу контроля (ГК) составили 54 человека без цереброваскулярных нарушений с нормальным артериальным давлением (АД). Группы были сопоставимы по полу, за исключением больных ХСН II ст., среди которых было больше женщин. Пациенты ГЭ без ХСН не отличались по возрасту от лиц ГК, остальные больные были старше.

Помимо клинического обследования всем пациентам и лицам ГК проведено суточное мониторирование (СМ) АД (АВРМ-04, Венгрия), и с целью оценки систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) выполнена трансторакальная эхокардиография (Vivid 3, GE; США) по стандартному протоколу [5].

Основными методами изучения кровоснабжения мозга были дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) головного мозга.

При дуплексном сканировании (“ULTRAMARK-9NDI”, АТЛ, США) с помощью линейного датчика с частотой 7 МГц изучали характер и степень выраженности структурных изменений сонных (СА) и позвоночных артерий (ПА) по стандартному протоколу [6]. Учитывая влияние умеренного и выраженного атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий на параметры мозговой гемодинамики, пациенты со стенозами артерий > 30% в исследование не включались. При оценке доплеровских характеристик потока регистрировали усредненную во времени среднюю линейную скорость кровотока (ЛСК) в общих СА (ОСА) и ПА, рассчитывали индекс резистентности и пульсации, а также вычисляли объемную скорость кровотока (Vvol) по формуле: $Vvol = TAV \cdot S \cdot 60$, где TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока, а S – площадь поперечного сечения сосуда.

Для проведения транскраниального дуплексного сканирования использовали тот же ультразвуковой сканер и секторный датчик с частотой 2 МГц. Кровоток в обеих средних мозговых артериях (СМА), снабжающих основную долю вещества полушарий мозга, исследовали через височный ультразвуковой доступ в положении больного лежа на спине (после предварительного отдыха в течение 10 мин) по стандартному протоколу [6]. Регистрировали пиковую систолическую скорость (ПСС), конечную диастолическую скорость (КДС), усредненную по времени пиковую систолическую скорость (УПСС), усредненную по времени среднюю скорость (УСС), пульсативный индекс (ПИ) и резистентный индекс (РИ). На основании данных, полученных для правой и левой СМА, рассчитывали усредненные значения каждого показателя.

Церебральную перфузию оценивали методом ОФЭКТ (Starcam 3200i, GE Medical Systems, США). В качестве радиофармпрепарата использовался церетек (“Ceretek”, Nycomed Amersham, UK), меченый ^{99m}Tc -пертехнетатом, вводимый внутривенно в дозе 740 МБк. Изучали относительную корковую перфузию (ОКП) в 8 сегментах правого и левого полушарий мозга и рассчитывали усредненное значение ОКП для соответствующего сегмента обоих полушарий, а также среднее сегментарное значение ОКП для каждого полушария отдельно и, в целом, для обоих полушарий. В качестве референтной

Сравнительная характеристика обследованных пациентов и лиц ГК

Признак	ХСН нет (n=17)	ХСН I ст. (n=37)	ХСН II ст. (n=68)	ГК (n=54)
Возраст, лет	52±13	61±8 # *	65±8 #	54±7
Пол, м/ж	12/5	24/13	21/47 *	25/29
ГЭ I ст., n (%)	6 (35%)	12 (32%)	8 (12) *	
ГЭ II ст., n (%)	10 (59%)	23 (62%)	50 (73%)	
ГЭ III ст., n (%)	1 (6%)	2 (6%)	10 (15%)	
Длительность АГ, лет	12±7	13±8	18±11 *	
АД, мм рт.ст. †				
САД, мм рт.ст.	140±12 #	149±14 # *	154±24 # *	124±9
ДАД, мм рт.ст.	91±8 #	91±11 #	90±14 #	79±10
Среднее, мм рт.ст.	107±9 #	109±11 #	112±16 #	93±8
ПАД, мм рт.ст.	48±8	58±10 # *	63±16 # *	43±6
ЧСС, уд/мин. †	65 (56; 70)	70 (64; 76)	72 (66; 79) *	68 (64; 72)
ФВ ЛЖ, %	68 (64; 71)	67 (64; 73)	68 (63; 73)	66 (62; 71)
УО ЛЖ, мл	86 (83;93) #	88 (74; 103) #	81 (70; 94)	81 (72; 86)
МОС, л/мин.	5,9(4,8; 6,9)	6,1 (5,1; 6,6) #	6,1 (5,0; 7,0) #	5,3 (4,8; 6,0)

Примечание: # – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без ХСН, – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН I ст.; † – среднесуточные значения по данным СМАД; ДАД – диастолическое АД, УО – ударный объем.

зоны был выбран мозжечок, перфузия в котором принималась за 100% [7,8].

По соотношению объемного кровотока в ОСА, характеристик кровотока в СМА и показателей ОКП больших полушарий мозга судили о соответствии кровотока в поверхностных и глубоких отделах обоих полушарий.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). В зависимости от типа распределения использовались параметрические или непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. При распределении признака, отличного от нормального, данные представлены в виде медианы и квартилей – $Me (Q1; Q3)$. Для проверки гипотезы о различии выборок применяли U-критерий Манна-Уитни. Для определения связи между признаками и характера зависимости (прямая или обратная), вычисляли коэффициент корреляции рангов Spearman. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

ХСН диагностирована у 105 (86%) из 122 обследованных пациентов с ГЭ. Постинфарктный кардиосклероз – у 1 (6%) больного из группы без ХСН, у 1 (3%) среди пациентов с ХСН I ст. и у 7 (10%) больных с ХСН II ст. Несмотря на наличие зон локального гипокинеза, показатели глобальной сократимости ЛЖ соответствовали нормальным значениям (таблица 1). У всех обследованных больных фракция выброса (ФВ) ЛЖ $> 60\%$, различий между группами пациентов не отмечено. Таким образом, этиологически ХСН была обусловлена, в основном, гипертоническим ремоделированием сердца, у части пациентов – в сочетании с коронарной болезнью и носила, преимущественно, диастолический характер.

Развитие ХСН ассоциировалось с большей длительностью и тяжестью АГ, преимущественно –

с повышением систолического (САД) и пульсового АД (ПАД) (таблица 1). Отмечена также сопряженность стадий ГЭ и ХСН ($R=0,29$, $p < 0,01$), что отражает параллельно (одновременно) развивающееся повреждение органов-мишеней АГ в рамках сердечно-сосудистого континуума.

Снижение ЛСК в ОСА по сравнению с контролем ($p < 0,05$) зафиксировано только в группе ХСН II ст., в которой было больше пациентов с ГЭ II и III ст. (таблица 2). Вместе с тем, показатели объемного кровотока в ОСА не имели различий между группами больных и были сопоставимы с контрольными значениями, что обусловлено увеличением диаметра СА в процессе гипертонического ремоделирования. Снижение ЛСК в ПА отмечено только у больных с ХСН: $30,4 \pm 10,0$ см/сек ($p < 0,05$) по сравнению с ГК. Однако показатели скорости объемного кровотока в ПА были сходны в группах больных ГЭ и не отличались от контрольных величин.

Кровоток в СМА характеризовался снижением скоростных характеристик и повышением индексов сопротивления во всех группах больных по сравнению с ГК (таблица 2). При этом наличие ХСН I ст. не сопровождалось какими-либо дополнительными изменениями показателей, в то время как при ХСН II ст. зарегистрировано дальнейшее снижение КДС и УСС ($p < 0,1$), повышение ПИ и РИ ($p < 0,05$) в сочетании со стабильностью ПСС и УПСС. Подобная динамика свидетельствует о более выраженном церебральном артериосклерозе, обусловленном как возрастным фактором, так и влиянием АГ. В группе ХСН II ст. доминировали пациенты с ГЭ II и III ст. ($p < 0,05$) по сравнению с группами без ХСН и ХСН I ст., которые были старше, имели более выраженное ($p < 0,05$) повышение САД и ПАД, длительный анамнез АГ. Как было показано ранее [9], при ГЭ II и III ст. гипертоническое ремоделирование церебральных и интракраниальных артерий сопровождается уменьшением

Таблица 2

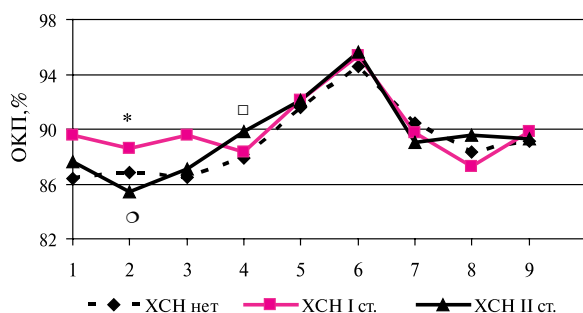
Показатели кровотока в ОСА и ПА у обследованных больных и в ГК

Параметры	ХСН нет (n=17)	ХСН I ст. (n=37)	ХСН II ст. (n=68)	ГК (n=54)
ЛСК в ОСА, см/сек	46,9±10,5	47,1±9,2	45,2±10,3 #	48,5±6,0
Vvol в обеих ОСА, мл/мин	950,7±392,5	974,9±325,6	980,4±411,0	895,3±165,5
ЛСК в ПА, см/сек	35,0±9,6	29,5±10,0 #	31,1±9,9	34,1±7,6
Vvol в обеих ПА, мл/мин	214,4±99,1	205,8±98,3	201,9±139,7	193,9±43,7
ПСС в СМА, см/сек	80,3±26,4 #	77,3±21,1 #	77,4±22,6 #	91,0±11,9
КДС в СМА, см/сек	34,3±13,5 #	32,6±9,4 #	28,9±9,3 # ○	42,8±7,4
УСС в СМА, см/сек	37,9±14,6 #	39,4±9,9 #	35,3±11,8 # ○	49,0±10,3
УПСС в СМА, см/сек	51,2±18,7 #	49,1±13,4 #	45,3±13,9 #	61,6±10,5
ПИ в СМА	0,99±0,21 #	0,99±0,16 #	1,20±0,36 # *	0,86±0,19
РИ в СМА	0,62±0,08 #	0,63±0,08 #	0,69±0,11 # *	0,57±0,08

Примечание: # – $p < 0,05$, ♦ – $< 0,1$ по сравнению с контролем, * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без ХСН, – $p < 0,05$, ○ – $p < 0,1$ по сравнению с ХСН I ст.

эластичности сосудистой стенки, вследствие чего наблюдается опережающее снижение КДС и УСС, в то время как ПСС и УПСС, характеризующие систолическую фазу кровотока, остаются стабильными.

Результаты исследования ОКП во всех группах пациентов демонстрируют отсутствие фронтальной гиперперфузии, преимущественное уменьшение корковой перфузии в лобных, теменных и височных сегментах больших полушарий и сохранность высоких значений ОКП в затылочной зоне (рисунок 1), что, в целом, характерно для пациентов с ЦВЗ [10-12]. Независимо от наличия и выраженности ХСН, среднесеgmentарное значение ОКП отличалось постоянством: 88,6% (87,9; 90,5) у больных без ХСН, 89,2% (87,2; 90,8) – при ХСН I ст. и 89,3% (86,4; 91,5) – при ХСН II ст. ($p > 0,05$). Следовательно, на первый взгляд, при хронической ГЭ наличие диастолической ХСН не оказывает дополнительного влияния на динамику церебральной перфузии. Однако предшествующими исследованиями было показано, что утяжеление ст. ГЭ сопровождается появлением несоответствия кровотока в поверхностных и подкорковых структурах больших полушарий мозга, проявляющегося в виде



Примечание: 1 – передне-лобный сегмент, 2 – средне-лобный сегмент, 3 – задне-лобный сегмент, 4 – теменной сегмент, 5 – височно-теменной сегмент, 6 – височно-затылочный сегмент, 7 – перисильвиарный сегмент (зона, расположенная по обе стороны от силвиевой щели), 8 – височный сегмент, 9 – среднесеgmentарное значение; * – $p < 0,05$, □ – $p < 0,1$ по сравнению с группой без ХСН, ● – $p < 0,05$, ○ – $p < 0,1$ по сравнению с ХСН I ст.

Рис. 1 Относительная корковая перфузия при ГЭ и ХСН.

снижения скоростных характеристик кровотока в СМА и увеличения показателей ОКП (показателей коркового мозгового кровотока) на фоне стабильного притока по ОСА и ПА [9]. Следовательно, учитывая сопряженность ст. ХСН и ГЭ, логично было ожидать сходную динамику параметров ОКП. Для уточнения взаимосвязи церебральной гемодинамики и ХСН необходимо рассмотреть более детально состояние корковой перфузии в сопоставлении с характеристиками центральной гемодинамики.

Группы больных без ХСН и с ХСН I ст. не различались по тяжести ГЭ, параметрам кровотока в ОСА, ПА и СМА (таблицы 1, 2). Однако в отличие от пациентов без ХСН при ХСН I ст. отмечены более высокие значения ОКП в лобных отделах: 86,4% (84,3; 88,7) и 89,6% (86,3; 91,0), соответственно ($p < 0,05$). Еще раз подчеркнем, что увеличение показателей ОКП не сочеталось с приростом скорости кровотока в СМА. Подобное соотношение отражает феномен корково-подкоркового несоответствия кровотока, в основе которого лежит доминирование повреждения сосудов глубоких отделов полушарий при АГ с гипоперфузией подкорковых ядер и белого вещества семиовальных центров [14,15]. В то же время поверхностные артерии менее подвержены изменениям и, соответственно, корковый кровоток остается более сохранным. Индикатором снижения кровотока в перивентрикулярной зоне является визуализация лейкоараоза, выраженность которого прямо коррелирует со степенью гипоперфузии [16,17]. В сравниваемых группах лейкоараоз регистрировался с идентичной частотой: у 4 (24%) из 17 больных без ХСН и у 9 (24%) из 37 больных с ХСН I ст. Однако при ХСН I ст. выраженный диффузный лейкоараоз обнаружен у 6 из 9 больных, тогда как при отсутствии ХСН – только у 1 из 4. По сравнению с группой больных без ХСН при ХСН I ст. регистрировались более высокие показатели минутного объема сердца (МОС), что связано с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС): 65 (56; 70) и 70 (64; 76), соответственно (таблица 1). Сопоставимость групп больных без ХСН и с ХСН I ст. по неврологическим проявлениям, характеристикам гемодинамики

в ОСА, ПА и СМА обеспечивается симпатической активацией – одним из компенсаторных гемодинамических механизмов, определяющих клиническую асимптомность I ст. ХСН в целом [13].

При ХСН II ст. на фоне некоторого уменьшения ($p < 0,1$) скорости кровотока в СМА наблюдается разнонаправленная динамика показателей ОКП: тенденция к повышению в теменном сегменте ($p < 0,1$) по сравнению с группой без ХСН, в височном ($p < 0,05$) по сравнению с ХСН I ст. и снижение в средне-лобном сегменте ($p < 0,1$) по сравнению с ХСН I ст. ФВ ЛЖ при ХСН II ст. не отличалась от контрольных, но была несколько меньше ($p > 0,05$) значений группы ХСН I ст. (таблица 1). Медиана сердечного выброса составила 6,1 л/мин. в обеих группах. Следовательно, у больных ГЭ с сохранной систолической функцией сердца кровоснабжение мозга определяется состоянием церебрального сосудистого русла вещества мозга.

У 60 (88%) из 68 пациентов с ХСН II ст. диагностирована ГЭ II или III ст. Лейкоараоз визуализирован у 27 (40%) больных, у 18 из них – выраженный, диффузный. При этом гипоперфузия в глубоких отделах полушарий сочеталась с отсутствием увеличения показателей ОКП, что характерно для тяжелых ст. ГЭ [9]. Это можно трактовать как усугубление гипертонической ангиопатии с вовлечением церебральных артерий не только внутренней области смежного кровообращения, но и корковых. Таким образом, при ГЭ наличие ХСН II ст. следует расценивать как маркер

более распространенного гипертонического ремоделирования мозговых сосудов и определенного истощения механизмов гемодинамической компенсации.

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ГЭ наличие ХСН с сохранной систолической функцией не оказывает дополнительного негативного самостоятельного воздействия на церебральную гемодинамику. Выявленная сопряженность ст. ХСН и ГЭ, а также особенности кровоснабжения мозга обусловлены единством патогенетических механизмов ремоделирования сердца и сосудов при АГ. С учетом этого, практическое значение представленных данных заключается в обоснованности использования при ГЭ средств, применяющихся для лечения ХСН, в первую очередь – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА). Многочисленными исследованиями было доказано замедление прогрессирования сосудистого ремоделирования (гипертонического, атеросклеротического) в процессе лечения ИАПФ, антагонистами кальция [18]. Регресс гипертрофии ЛЖ, снижение риска фибрилляции предсердий и связанного с ней церебрального поражения отмечены под влиянием АРА [19]. Позитивные изменения гемореологических характеристик, эндотелиальной функции происходят также под влиянием лечения перечисленными классами препаратов. Своевременное применение лекарств для лечения ХСН может способствовать предупреждению развития и прогрессирования ДЭ.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва “Медицина” 1997.
2. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. Москва “Медицина” 1987.
3. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5 (1): 4-7.
4. Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение мозгового кровообращения. РКЖ 2001; 6: 1-4.
5. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва “Практика” 2005.
6. Никитин Ю.М., Труханов А.И. (ред.) Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Москва “ВИДАР” 1998.
7. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. Современные методы исследований в клинической неврологии. Москва 1993.
8. Podreka I, Baumgartner C, Suess E, et al. Quantification of regional cerebral blood flow with IMP-SPECT. Stroke 1989; 20: 183-91.
9. Гераскина Л.А. Цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2008. (<http://www.neurology.ru>).
10. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В., Шарыпова Т.Н. Церебральная перфузия у больных с артериальной гипертензией и хроническими формами сосудистой патологии головного мозга. Тер архив 2003; 12: 32-6.
11. Ingvar DH. “Hyperfrontal” distribution of the cerebral gray matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. Acta Neurol Scand 1979; 60: 12-25.
12. Mamo H, Meric P, Luft A, Seylaz J. Hyperfrontal pattern of human cerebral circulation. Arch Neurol 1983; 40: 626-32.
13. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Серд недостат 2002; 3 (4): 161-3.
14. De Reuck J. The human periventricular arterial blood supply and anatomy of cerebral infarctions. Eur Neurol 1971; 5: 321-34.
15. Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Non-hypertensive cerebral small vessel disease. Stroke 1997; 28: 2222-9.
16. Janota I, Mirsen TR, Hachinski VC, et al. Neuropathologic correlates of leuko-araiosis. Arch Neurol 1989; 46: 1125-8.
17. O’Sullivan M, Marcus HS. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. Neurology 2002; 59: 321-6.
18. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистые заболевания мозга и антигипертензивное лечение. Москва 2006; 200 с.
19. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.

Поступила 12/03-2009

Метаболические нарушения и функция эндотелия у пациентов с систолической и диастолической хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста

И.А. Сукманова^{1*}, Д.А. Яхонтов², И.В. Осипова³

¹КУЗ Краевая клиническая больница. Барнаул, Россия; ²Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск, Россия; ³Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Metabolic disturbances and endothelial function in elderly patients with systolic and diastolic chronic heart failure

I.A. Sukmanova^{1*}, D.A. Yakhontov², I.V. Osipova³

¹Regional Clinical Hospital. Barnaul, Russia; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia; ³Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Изучить взаимосвязи метаболических нарушений, уровень цитокинов, мозгового натрийуретического пептида (МНП), маркеров функции эндотелия при различных типах хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого возраста.

Материал и методы. В исследование включены 127 мужчин в возрасте 60–75 лет (средний возраст 67,4±0,3), распределенных на 2 группы. I группу составили 77 пациентов с рестриктивным типом диастолической ХСН (дХСН), во II группу вошли 50 человек с систолической ХСН (сХСН). Группу контроля (ГК) составили 30 здоровых добровольцев. Определяли содержание про- и противовоспалительных цитокинов, неактивного С-концевого фрагмента МНП (Nt-proМНП), оксида азота.

Результаты. В разной степени метаболические нарушения развиваются у пациентов пожилого возраста при всех типах ХСН. При дХСН и сХСН имеются признаки дисфункции эндотелия, что подтверждается высокими уровнями микроальбуминурии, С-реактивного белка, интерлейкина 1β, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в обеих группах больных. Степень активации системы цитокинов различается при сХСН и дХСН.

Заключение. Высокие уровни ФНО-α и Nt-proМНП у лиц пожилого возраста с обоими типами ХСН указывают на выраженные нарушения функциональной способности левого желудочка, причем достоверно более высокие значения ФНО-α, Nt-proМНП, мочевой кислоты в группе сХСН свидетельствуют о большей тяжести и неблагоприятном прогнозе у этой категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, провоспалительные цитокины, пожилой возраст.

Aim. To study the associations between metabolic disturbances, cytokine levels, brain natriuretic peptide (BNP), and endothelial function markers in elderly patients with various types of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 127 men aged 60–75 years (mean age 67,4±0,3 years), divided into two groups. Group I consisted of 77 patients with restrictive diastolic CHF (dCHF). Group II included 50 patients with systolic CHF (sCHF). The control group (CG) consisted of 30 healthy volunteers. The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (Nt-proBNP), and NO were measured.

Results. Metabolic disturbances of varying severity were observed in all elderly patients with CHF. In both dCHF and sCHF, endothelial dysfunction was present, which manifested in high levels of microalbuminuria, C-reactive protein, interleukin 1β, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). Cytokine system activation differed in dCHF and sCHF.

Conclusion. High levels of TNF-alpha and Nt-proBNP in elderly patients with both types of CHF pointed to a marked left ventricular dysfunction. In sCHF group, significantly higher levels of TNF-alpha, Nt-proBNP, and uric acid were an evidence of more severe clinical course and adverse prognosis of CHF.

Key words: Chronic heart failure, diastolic dysfunction, pro-inflammatory cytokines, elderly age.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: vdovinai@yandex.ru
Тел.: (3852)41-25-27

[^{1*}Сукманова И.А. – заведующая кардиологическим отделением, ²Яхонтов Д.А. – заведующий курсом доказательной медицины, ³Осипова И.В. – заведующая кафедрой факультетской терапии].

По данным отечественного исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России – хроническая сердечная недостаточность в реальной практике) и европейского IMPROVEMENT-HF (Improvement PROgram in eValuation and management Heart Failure) распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет в среднем 5,3%; причем средний возраст больных с клинически манифестированной ХСН – 70 и 69 лет, соответственно [9]. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом определяют особенности развития ХСН у пациентов старших возрастных групп [14]. У 49,6% пациентов с ХСН > 75 лет отмечают сохраненную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), тогда как у лиц < 65 лет она сохранена лишь в 14,5% случаев, а у лиц в возрасте 66-75 лет – в 32,6% [9-13].

В последние годы в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН получила развитие теория иммунной активации, согласно которой одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН является дисфункция эндотелия (ДЭ) [2,14]. Причинами угнетения синтеза оксида азота (NO) эндотелием как основного компонента его дисфункции при ХСН являются свободнорадикальный стресс, повышение активности ангиотензина II (АТ II) и провоспалительных цитокинов [5,8,10]. Негативная роль ДЭ у больных с ХСН пожилого и старческого возрастов имеет особое значение, поскольку пропорционально возрасту ухудшается NO-продуцирующая функция, а под действием NO ускоряется активное расслабление ЛЖ [3,6,13]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1,6 (ИЛ-1, ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови больных ХСН [12,15].

Высокое содержание провоспалительных цитокинов не всегда сопровождается соответствующим повышением уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-4, трансформирующего фактора роста- β , что может усиливать воспалительную реакцию. Уровень провоспалительных цитокинов находится в прямой зависимости от функционального класса (ФК) ХСН и степенью дисфункции ЛЖ [4,10,12,13]. В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению неивазивных маркеров ХСН, в частности натрийуретическим пептидам (НУП). Наиболее информативным и прогностически ценным в диагностике СН признан мозговой НУП (МНП). Биологически активный человеческий МНП состоит из 32 С концевых аминокислотных остатков (pro МНП). В плазме крови циркулирует МНП-32, высокомолекулярный МНП (в настоящее время до конца не идентифицирован),

МНП-фрагмент и аминотерминальная часть pro-МНП. МНП – наиболее информативный маркер прогрессирования и дисфункции ХСН, коррелирует с ФК СН, его уровень повышается пропорционально угрозе остановки сердца. Основные механизмы повышения уровня МНП не до конца изучены, однако известно, что повышение конечно-диастолического давления в камерах сердца является важным фактором его синтеза и секреции [9]. При ХСН имеют место расстройства эндокринной регуляции, нарушающие углеводный, липидный и белковый обмен у больных с систолической и диастолической кардиальной дисфункцией.

Основными причинами изменений углеводного обмена, связанных с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией, являются: активация симпатoadреналовой системы (САС), системы цитокинов; ДЭ с нарушением продукции NO и образования брадикинина; морфофункциональные изменения в органах и тканях [5]. Поэтому изучение взаимосвязей метаболических нарушений с содержанием цитокинов и ДЭ у пациентов с различными типами ХСН является в настоящее время наиболее актуальным.

Целью работы явилось изучение показателей углеводного, липидного обменов, маркеров функции эндотелия, уровня МНП и их взаимосвязей между собой и с морфофункциональными параметрами сердца при различных типах ХСН у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 127 мужчин в возрасте 60-75 лет (средний возраст $67,4 \pm 0,3$), распределенных в 2 группы. I группу составили 77 пациентов с рестриктивным типом диастолической ХСН (дХСН) – фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу $\geq 50\%$, отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости раннего диастолического наполнения в систолу предсердий (А) (Е/А) > 2 , времени изоволюметрического расслабления (ВИВР) < 70 , различной этиологии II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Во II группу вошли 50 пациентов с систолической ХСН (сХСН) – ФВ по Тейхольцу $\leq 45\%$, также II-III ФК НУНА. Не менее года 98% больных с сХСН и 98,5% с дХСН получали базисную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к АТ II, β -адреноблокаторы, в меньшей степени – верошпирон, 15% – сердечные гликозиды. Больным с дХСН несколько чаще назначали антигипертензивную терапию (АГТ) в связи с большей частотой артериальной гипертензии (АГ), в т.ч. диуретики: 60% – тиазидные: гидрохлортиазид (Гхт) в дозе 12,5-25 мг/сут. и тиазидоподобные (тпД) – индапамид 2,5 мг/сут., в группе сХСН диуретики принимали 30% пациентов, из них 10% при наличии отеочного синдрома – фуросемид в дозе 40 мг/сут., остальные Гхт – большинство 25 мг/сут., эти препараты назначали под контролем уровня мочевой кислоты.

Группу контроля (ГК) составили 30 добровольцев. У 4 (13,3%) выявлена АГ I степени, не требующая назна-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)	p ₁₋₂
Возраст, лет		68,1±0,3	67,6±0,4	41,2± 0,7	p>0,05
Этиология ХСН	ИБС	17 (22%)	7 (14%)	-	-
	ИБС и АГ	16 (20,7%)	25 (50%)	-	-
	Кардиомиопатии и миокардит	0	2 (4%)	-	-
	АГ	44 (57,1%)	16 (32%)	4 (13,3%)	-
Длительность ХСН, годы		2,2±0,2	2,1±0,3	-	p>0,05
ФК ХСН (NYHA)	II	75 (97,4%)	22 (44,0%)	-	
	III	2 (2,6%)	28 (56%)	-	
Тбмх, м		374,1 ± 6,2	310,7 ± 14,6	-	p<0,001
Средняя ЧСС, уд/мин		76,3 ± 1,3	79,8 ± 3,2	68 ± 0,2	p>0,05
САД, мм рт.ст.		161,2 ± 3,9	134,0 ± 3,6	125 ± 0,4	p<0,001
ДАД, мм рт.ст.		96,8 ± 2,3	84,6 ± 2,3	82 ± 0,4	p<0,05
ФВ ЛЖ, %		69,1 ± 1,2	36,2 ± 1,5	73,3 ± 1,4	p<0,001
ИМТ, кг/м		30,8 ± 0,8	25,3 ± 0,6	23,2 ± 0,9	p<0,001

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

чения медикаментозной терапии, у остальных 26 – заболевания сердечно-сосудистой системы отсутствовали. Средний возраст в ГК составил 41,2±0,7 лет (таблица 1).

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) давностью менее мес., перикардитами, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом, больные с тяжелыми расстройствами функции печени, почек, аутоиммунными заболеваниями, некомпенсированными гипо- и гипертиреозом, тяжелыми заболеваниями органов дыхания, хроническим легочным сердцем, сахарным диабетом, тяжелыми последствиями ишемического инсульта, онкологической патологией.

Для определения ФК ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой (Тбмх). Состояние углеводного обмена оценивалось путем определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунотурбодиметрическим методом с помощью наборов фирмы “Roche”, Швейцария. Для определения чувствительности тканей к инсулину у всех пациентов рассчитывался индекс НОМА. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность тканей к инсулину и выше ИР [1]. Всем пациентам определяли неактивный С-концевой фрагмент МНП (Nt-proMNP) иммуноферментным методом в плазме крови набором БИОХИММАК (ВСМ), Россия. Данные о нормах Nt-proMNP в литературе отсутствуют, поэтому, учитывая полученные результаты в ГК, вероятно, значения Nt-proMNP у мужчин не должны превышать 0,069 фмоль/мл. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ВЕКТОР БЕСТ определяли уровни про- (ИЛ1-β, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов. Концентрацию СРБ оценивали иммунотурбодиметрическим методом с помощью набора СРБ-ВИТАЛ, Россия. Для определения содержания NO использовался метод количественного определения общего нитрита (NO₂) в сыворотке с помощью набора БИОХИММАК, Россия. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с определением ФВ ЛЖ по Тейхольцу, основных параметров диастолической дисфункции: ВИВР, E, A.

При статистической обработке полученных резуль-

татов использовали пакет программ STATISTICA 6.0. Для сравнения независимых выборок применяли непараметрический критерий Mann-Whitney Test. Различия между выборками считались достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Преобладающими этиологическими факторами ХСН в обеих группах была ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее сочетание с АГ. У 2 пациентов с сХСН диагностированы дилатационная кардиомиопатия и постмиокардитический кардиосклероз. По длительности ХСН пациенты сравниваемых групп не различались. Больные с дХСН имели индекс массы тела (ИМТ) = 30,8 кг/м², превышающий нормальные значения, что соответствует ожирению I степени, показатель ИМТ в группе с сХСН был на границе с нормальными значениями и избыточной МТ – 25,3 кг/м². Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) были достоверно выше у пациентов с дХСН. Среди больных с дХСН преобладали больные со II ФК (97,4%) ХСН, среди больных с сХСН – с III ФК (56%). У пациентов с сХСН была достоверно меньшая дистанция при выполнении Тбмх по сравнению с больными с дХСН.

В таблице 2 представлены метаболические показатели пациентов исследуемых групп. Уровень мочевого кислоты оказался достоверно выше у пациентов с сХСН, чем дХСН – 5,3±0,1 и 4,5±0,1 ммоль/л, соответственно, (p<0,001). Средние значения общего холестерина (ОХС) оказались выше нормы в обеих группах больных; другие показатели липидного обмена оставались в пределах нормы. HbA1c был достоверно выше в I группе, что может

Метаболические показатели пациентов исследуемых групп

Показатель	I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)
Мочевая кислота, мкмоль/л	4,5±0,07	5,3±0,1***	3,54 ±0,1
ОХС ммоль/л	5,3±0,2	5,5±0,1	3,3±0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5±0,2	3,0±0,1	2,5±0,09
ТГ, ммоль/л	1,7±0,08	1,7±0,1	1,04±0,001
ХС ЛВП, моль/л	0,9±0,04	1,1±0,04	1,3±0,03
Индекс НОМА	2,5±0,1	3,4±0,2*	1,1±0,1
HbA1c, %	4,5±0,6	6,0±0,1*	-

Примечание: * – $p < 0,05$ и ***- $p < 0,001$ – при сравнения пациентов I и II групп; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

быть связано с преобладанием пациентов с различными компонентами метаболического синдрома (МС), в первую очередь – АГ и ожирением. Показатель, характеризующий ИР – индекс НОМА, оказался достоверно выше у пациентов II группы, что, вероятно, связано с более выраженной гиперактивацией САС, развивающимися морфофункциональными изменениями в поджелудочной железе у этой категории больных. Нарушений углеводного и липидного обменов у пациентов ГК не было.

С целью изучения функции эндотелия оценивались уровни микроальбуминурии (МАУ), СРБ, NO, цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α (таблица 3). Показатели МАУ у пациентов сравниваемых групп не различались, но были достоверно выше контрольных. Содержание СРБ было выше нормы в обеих группах, что свидетельствует о наличии воспалительной реакции эндотелия, независимо от типа ХСН, и тоже не различалось между группами. Активация системы цитокинов выявляется по данным литературы у 17,5-46% больных с ХСН [7,9]. Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов на изолированную папиллярную мышцу опосредуется NO, который является эффективной молекулой цитокинов [17]. Полученные характеристики NO были значительно ниже у пациентов в группе с сХСН, чем с дХСН – 5,9±0,2 и 8,1±0,2 мкг/л, соответственно, ($p < 0,001$), что может подтвердить возможность активации иммунных механизмов (например, системы цитокинов), опосредованных действием NO, уже на этапе дХСН. Сведения о причинах активации

системы цитокинов весьма многогранны, в т.ч. известно, что стимулировать продукцию цитокинов могут САС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), а также хроническая гипоксия [13,15,16]. Концентрация ФНО- α оказалась достоверно выше нормы в обеих группах пациентов с ХСН, причем при сХСН этот показатель превышал соответствующие значения у пациентов с дХСН – 4,6±0,1 и 3,4±0,1 нг/мл, соответственно ($p < 0,001$). Наоборот, содержание в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-4 было достоверно выше у пациентов с дХСН, чем с сХСН.

Достоверно более высокие, чем в ГК, показатели Nt-proMNP выявлены у пациентов как с сХСН, так и с дХСН, что определяет серьезные нарушения функционального состояния миокарда. Полученные данные обнаружили при дХСН более высокий уровень Nt-proMNP, чем при сХСН – 0,4±0,03 vs 0,15±0,02 соответственно, ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой степени напряжения сердечной мышцы и при данном типе ХСН. Корреляционные взаимоотношения метаболических показателей, маркеров функции эндотелия, системного воспаления между собой и с морфофункциональными параметрами сердца выявили при дХСН положительные взаимосвязи уровня мочевой кислоты и Nt-proMNP ($r=0,39$, $p < 0,001$), ИМТ и ИЛ-4 ($r=0,25$, $p < 0,05$), и отрицательные связи показателей ВИВР и СРБ ($r=-0,34$, $p < 0,01$), Е/А и мочевой кислоты ($r=-0,32$, $p < 0,01$), ФНО- α и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($r=-0,23$, $p < 0,05$). В группе сХСН имела место отрицательная связь концентрации NO

Таблица 3

Маркеры функции эндотелия у пациентов исследуемых групп

Показатель	I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)	P1-2	P1-3	P2-3
МАУ, мг/л	14,1±0,9	14,2±1,0	2,6±0,2	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
СРБ, мг/л	7,3±0,6	7,3±0,9	3,9±0,1	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
NO ₂ , мкг/л	8,1±0,2	5,9±0,2	1,9±0,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ФНО- α , нг/мл	3,4±0,1	4,6±0,1	1,4±0,2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ИЛ-1 β , нг/мл	0,3±0,1	0,34±0,03	0,05±0,01	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
ИЛ-4, нг/мл	2,1±0,3	1,2±0,2	0,9±0,1	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 4

Уровни МНП фрагмента Nt-proMNP в сравниваемых группах

Показатель	I группа – дХСН (n=77)	II группа – сХСН (n=50)	ГК (n=30)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Nt-proMNP, фмоль/мл	0,4±0,03	0,15±0,02	0,069±0,006	P<0,001	p<0,05	p<0,001

и мочевой кислоты ($r=-0,29$, $p<0,05$), мочевой кислоты и дистанции Тбмх ($r=-0,34$, $p<0,01$), а также положительная связь индекса НОМА и дистанции Тбмх ($r=0,35$, $p<0,01$), ФВ ЛЖ и дистанции Тбмх ($r=0,50$, $p<0,001$).

Заключение

В группе с дХСН преобладают пациенты с повышенным ИМТ и АГ, что объясняет имеющиеся у них более выраженные изменения уровня ХС ЛНП, но в группе с сХСН более выражены нарушения углеводного обмена — достоверно выше показатель ИР — индекс НОМА и уровень HbA_{1c}, что отягощает течение ХСН.

Большинство пациентов с сХСН имеют более высокий ФК ХСН, достоверно меньшую дистанцию Тбмх (клинически, вероятно, более “тяжелая” категория больных). Как при сХСН, так и при дХСН у пациентов пожилого возраста имеются признаки ДЭ, что подтверждается высокими уровнями МАУ, СРБ, ИЛ-1 β , ФНО- α в обеих группах больных.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург, изд-во Санкт-Петербургского гос мед университета 1999.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Укр мед ж 1999; 6(14): 51-8.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер 1995; 298 с.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при патологии сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
5. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Тер архив 2001;12: 82-4.
6. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Шарошина И.А. Хроническая сердечная недостаточность лиц пожилого и старческого возраста. Москва 2005; 156 с.
7. Терещенко С.Н., Павликова Е.П. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности. Серд недостат 2003; 2(18), том 4: 103-4.
8. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. Am Heart J 1998; 135: 81-186.
9. Cline C. Heart failure in elderly / Tailoring heart Failure Therapy. Eds.R.Willenheimer, K.Swedberg. London: Martin Dunitz 2003; 15-30.
10. Kpadia S. Cytokines and heart failure. Cardiol Rev 1999;7: 196-206.
11. Mc Murray J, Abdullian L, Dargie HJ. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure. Br Heart J 1991; 66: 356-8.
12. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-382.
13. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. Eur J Heart Failure 2003; 5: 427-34.
14. Schraufstatter IU, Hyslop PA, Jackson J, Cochrane CC. Oxidant injury of cells. Int J Tissue React 1987; 9: 317-24.
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. Circulation 1996; 93: 704-11.
16. Yamaguchi H, Yoshida K. Elevation of brain natriuretic peptide of plasma is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. JACC 2004; 43(1): 55.
17. Finbel SM, Oddis CV. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 1992; 257: 387-9.

Поступила 29/10-2008

Дифференцированное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: значение возраста, пола и сопутствующей патологии

С.Н. Терещенко^{1,2*}, И.В. Жиров², А.В. Акинина², А.Г. Кочетов³

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс, ²Московский государственный медико-стоматологический университет, ³Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Differential beta-adrenoblocker therapy in chronic heart failure: the role of age, gender, and co-morbidity

S.N. Tereshchenko^{1,2*}, I.V. Zhironov², A.V. Akinina², A.G. Kochetov³

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, ²Moscow State Medico-Stomatological University; ³Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Изучить дифференцированное применение β-адреноблокаторов (β-АБ) в зависимости от исходных клинико-демографических характеристик как способ оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 90 больных: 50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%), средний возраст – 64,7±1,9 лет. Больным отменяли β-АБ, который они регулярно принимали, и через 2 недели пациенты методом простой рандомизации были разделены на 3 группы: I группа (n=30) получала бисопролол, начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза – 10 мг/сут., II группа (n=30) принимала карведилол, начиная с 12,5 мг/сут., в 2 приема, максимальная доза – 50 мг/сут., III группа (n=30) использовала небиволол, начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза – 10 мг/сут. На момент скрининга и через 6 мес. наблюдения больным выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартному протоколу с анализом фракции выброса, наличия и типа диастолической дисфункции. В целях работы увеличение функционального класса (ФК) ХСН считали прогрессированием, а уменьшение ФК ХСН – регрессированием тяжести заболевания. Определяли уровень нейрогормонов и мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Эффективность определяли по совокупности показателей эффективности и безопасности.

Результаты. Отсутствовали различия между группами по изменению показателей центральной гемодинамики, ЭхоКГ, содержания нейрогормонов. После корректировки зависимой переменной “эффективность” показано, что небиволол является наиболее предпочтительным при хронической почечной недостаточности, анемии, у пожилых пациентов и женщин. Во всех остальных случаях наиболее целесообразный препарат – бисопролол. Основным лабораторным показателем, на который необходимо ориентироваться при выборе β-АБ, является альдостерон, затем про-МНП ($\alpha=0,049$), не рекомендуется ориентироваться на норадреналин.

Заключение. Учитывая то, что определение уровней альдостерона, норадреналина и про-МНП не является рутинными лабораторными методами, и их широкое внедрение в реальную клиническую практику сопряжено с определенными сложностями, с успехом можно ориентироваться на наличие у пациента сопутствующих заболеваний, его пол и возраст.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β-адреноблокаторы, мозговой натрийуретический пептид, альдостерон, норадреналин.

Aim. To investigate differential beta-adrenoblocker (BAB) therapy, based on clinical and demographic characteristics of the patients, as a method to optimise the management of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 90 patients: 50 men (55,6%) and 40 women (44,4%) of mean age 64,7±1,9 years. The participants stopped taking the previously prescribed BAB and two weeks later, they were randomly divided into three groups. Group I (n=30) received bisoprolol (starting dose – 2,5 mg once a day, maximal dose – 50 mg/d). Group II (n=30) received carvedilol (initial dose – 12,5 mg/d, maximal dose – 50 mg/d). Group III (n=30) was administered nebivolol (starting and maximal doses – 2,5 mg/d and 10 mg/d).

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: stereschenko@yandex.ru

^{1,2*}Терещенко С.Н. – ¹руководитель отделения сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ²зав.кафедрой скорой медицинской помощи, ³Жиров И.В. – доцент кафедры скорой медицинской помощи, ⁴Акинина А.В. – врач ГКБ №15 г.Москвы, ⁵Кочетов А.Г. – вед.н.с. НИИ инсульта].

respectively). At baseline and 6 months later, all participants underwent echocardiography (EchoCG), assessing ejection fraction, diastolic dysfunction presence and type. Increased functional class (FC) of CHF was regarded as disease progression, and reduced FC – as disease regression. The levels of neuro-hormones and brain natriuretic peptide (BNP) were also measured. Treatment effectiveness was assessed by efficacy and safety parameters in combination.

Results. No inter-group differences were observed for central hemodynamics, EchoCG parameters and neuro-hormone levels. Nebivolol was particularly effective in chronic renal failure, anaemia, in elderly patients and women. In other patient groups, bisoprolol was the most effective agent. The main laboratory parameter determining BAB choice, was aldosterone, followed by pro-BNP ($\alpha=0,049$). Noradrenalin levels should not be used for choosing BAB.

Conclusion. Considering the fact that aldosterone, noradrenalin and pro-BNP level measurement is not a part of routine clinical practice, and could not be easily implemented into real-world clinical settings, the parameters determining BAB choice could be the patient's age, gender, and co-morbidities.

Key words: Chronic heart failure, beta-adrenoblockers, brain natriuretic peptide, aldosterone, noradrenalin.

Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя хорошо изученные и рекомендованные группы лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики (Д), сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты рецепторов к альдостерону, вазодилататоры, негликозидные инотропные средства, дезагреганты и антикоагулянты, а также антиаритмические средства [1-3].

Самую неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу представляют β-АБ [1,2]. Несмотря на полученные во многих крупных исследованиях очевидные доказательства того, что β-АБ увеличивают продолжительность жизни у больных с систолической ХСН, эти препараты по-прежнему недостаточно широко используются в реальной клинической практике [2]. Виной тому служит распространенное мнение о многочисленных противопоказаниях к назначению β-АБ, трудностях на начальных этапах назначения и в процессе титрования дозы. Многие практикующие врачи считают, что β-АБ могут быть назначены небольшому проценту пациентов, и лишь некоторые из них будут хорошо переносить лечение, получая пользу от их приема [2].

Целью настоящего исследования явилось определение показаний к дифференцированному назначению β-АБ у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

Протокол исследования получил одобрение Комитета по этике при ГОУ ВПО МГМСУ. В исследование были включены 90 больных: 50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%), средний возраст – $64,7 \pm 1,9$ лет. Основными критериями включения в исследование являлись: клинические признаки ХСН ишемической и неишемической этиологии, развившейся на фоне длительной артериальной гипертензии (АГ), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), атеросклеротического кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), подтвержденные эхокардиографией (ЭхоКГ) с фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ и 6-минутным тестом ходьбы (Т6мх) – ≤ 300 м, регулярная

стандартная терапия ХСН с назначением ИАПФ или блокатора ангиотензиновых рецепторов (БАР), Д, антиагреганта и β-АБ.

Основными критериями не включения служили: ХСН вследствие клапанных пороков сердца, декомпенсированная ХСН, а также ХСН I-II ФК (по ОССН, 2007). Больным отменяли β-АБ, который они регулярно принимали и через 2 нед. пациенты методом простой рандомизации были разделены на 3 группы (гр): I гр (n=30) получала бисопролол (Конкор®, НИКОМЕД, Норвегия), начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза – 10 мг/сут., II гр (n=30) – карведилол (Кориол, КРКА, Словения), начиная с 12,5 мг/сут., в 2 приема по 6,25 мг, максимальная доза – 50 мг/сут., в 2 приема по 25 мг, и III гр (n=30) – небиволол (Небилет®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия), начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза – 10 мг/сут.

Титровалась доза β-АБ каждые 2 нед. до максимально переносимой, доза препарата уменьшалась при возникновении брадикардии, гипотонии, атриовентрикулярной (АВ) блокады или усиления ее степени. β-АБ назначали дополнительно к стандартной схеме терапии ХСН.

Средняя доза карведилола в течение исследования составила 47 мг, бисопролола 8,4 мг, небиволола 7,6 мг.

Исходно группы были однородны и сопоставимы по всем изучавшимся клинико-демографическим характеристикам. Длительность наблюдения составила 6 мес. За время наблюдения всем больным проводилась клиническая оценка состояния (исследовалась динамика ФК ХСН, оценка нежелательных явлений, лабораторное обследование, которое включало определение следующих показателей липидного профиля: липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, общий холестерин, наряду с рутинным биохимическим анализом крови, плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида (про-МНП), нейрогормонов (норадреналина и альдостерона) исходно и через 6 мес. С целью безопасности применения β-АБ исследовали уровни креатинина, мочевины, трансаминаз, которые также контролировались на первом и последнем визитах наблюдения.

На момент скрининга и через 6 мес. наблюдения больным выполнялась ЭхоКГ по стандартному протоколу в В- и М-режимах с анализом ФВ, конечного диастолического и систолического размеров (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ); наличия и типа диастолической дисфункции (пики Е, А, индекс Е/А).

Частота распространения сопутствующей патологии

	I гр (n=30), абс/%	II гр (n=30), абс/%	III гр (n=30), абс/%	p
АГ	27(90)	27(90)	28(93)	н/д
ОНМК	6(20)	5(16,6)	5(16,6)	н/д
СД-2	9(30)	10(33,3)	10(33,3)	н/д
ПИКС	22(73,3)	21(70)	22(73,3)	н/д
Стенокардия напряжения	20(66,7)	21(70)	20(66,7)	н/д
ДКМП	3(10)	4(13,3)	4(13,3)	н/д
МА	12(40)	13(43,3)	13(43,3)	н/д
ХОБЛ	5(13,3)	4(10)	4(10)	н/д
Анемия	4(6,7)	3(3)	4(6,7)	н/д
Снижение СКФ	5(16,7)	6(20)	5(16,7)	н/д

В целях работы увеличение ФК ХСН считали прогрессированием, а уменьшение ФК ХСН – регрессированием тяжести заболевания.

Пациентам до назначения β-АБ и через 6 мес. регулярного приема одного из 3 изучаемых препаратов определяли уровень нейrogормонов и про-МНП.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. В случае представления данных в виде $M \pm m$, M соответствует среднему арифметическому, m – стандартной ошибке среднего. При нормальном распределении выборок по гистограмме частот, критериям Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, по эксцессу и асимметрии достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента, при ненормальном – по ранговому критерию Вилкоксона. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

При множественном регрессионном анализе использовали следующие параметры. Эффективность определялась в период наблюдения по совокупности показателей:

- Достижению целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- Отсутствию летальности;
- Отсутствию побочных эффектов;
- Отсутствию госпитализации;
- Отсутствию снижения показателей Тбмх;
- Отсутствию снижения ФВ;
- Отсутствию снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);

На основании коэффициентов бинарной логистической регрессии (b) рассчитывалась вероятность достижения эффективности по препаратам в зависимости от сочетания независимых переменных. Вероятность (P) рассчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

$$\text{где } Z = b_1 \cdot x_1 + b_n \cdot x_n$$

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность применения изучаемых β-АБ у больных с ХСН

Пациенты в исследуемых группах в течение 6 мес. получали один из 3 β-АБ: карведилол, бисопролол или небиволол. Продолжительность ХСН состав-

ляла 1-12 лет (в среднем 6,5 лет). В зависимости от тяжести ХСН больные распределились следующим образом – ХСН III ФК – у 63 (70%) пациентов, IV ФК – у 27 (30%) больных. Частота сопутствующей патологии представлена в таблице 1.

Диагноз АГ был установлен в I и II гр у 27 (90%) пациентов и в III у 28 (93,3%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли в I гр 6 (20%) больных, во II и III гр по 5 (16,6%) больных. 9 (30%) пациентов I гр имели сахарный диабет 2 типа (СД-2), из них у 3 (33,3%) требующий инсулинотерапии, у 6 (66,6%) корригируемый сахароснижающими препаратами. Во II гр СД-2 был у 10 (33,3%) пациентов, с инсулинотерапией у 4 (40%), корригируемый пероральными препаратами у 6 (60%). СД-2 в III гр наблюдался у 10 (33,3%) больных, из них инсулинозависимый СД регистрировался у 5 (16,7%) и 5 (16,7%) пациентов принимали пероральные сахароснижающие препараты. Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 22 (73,3%) больных I и III гр, 21 (70%) пациент во II гр. Стенокардией страдали 21 (70%) больной во II гр и по 20 (66,7%) пациентов в I и III гр. ДКМП имели 3 (10%) пациента в I гр, 4 (13,3%) во II и III гр. У 12 (40%) больных I гр, у 13 (43,3%) во II и у 13 (43,3%) в III гр имела место постоянная форма мерцательной аритмии (МА), а у 2 пациентов II и III гр (6,7%) и у 3 (10%) в I гр – пароксизмальная форма МА. Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) диагностировали у 4 (13,3%) больных I гр и по 3 (10%) из II и III гр. Сопутствующая хроническая анемия наблюдалась у 3 (3%) пациентов II гр и у 4 (6,7%) в I и III гр. Снижение СКФ определяли у 5 (16,7%) пациентов в I и III гр и у 6 (20%) во II гр. Следует отметить, что между группами не было каких-либо различий по частоте какой-либо сопутствующей патологии.

В целом отмечена хорошая переносимость исследуемых препаратов. Частота развития побочных эффектов представлена в таблице 2.

У одной пациентки, принимавшей небиволол, потребовалась отмена препарата из-за развития ост-

Таблица 2

Частота развития побочных эффектов

Препарат	Побочные действия		
	Гипотония	Брадикардия	АВ блокада I ст.
Карведилол	3	1	0
Бисопролол	2	2	0
Небиволол	6	4	2

рого цистита на 3 день приема, препарат был временно отменен, симптомы цистита прошли, однако при возобновлении приема небиволола вновь появились признаки цистита. Исследуемый препарат пациентке больше не назначали, и она выбыла из дальнейшего наблюдения.

В группе карведилола все пациенты закончили полный курс лечения. В группе бисопролола завершили исследование 28 (93,3%) больных, зарегистрировано 2 (6,7%) смертельных исхода. У одного пациента через 2,5 мес. приема препарата развился острый ИМ (ОИМ), осложненный кардиогенным шоком. Второй случай был связан с прогрессированием ХСН, к тому моменту больной принимал бисопролол в течение 3,5 мес. В группе небиволола прошли весь период наблюдения 28 пациентов: 1 (3,3%) смертельный исход в результате терминальной ХСН через 3 мес. от начала наблюдения и 1 (3,3%) случай острого цистита на 2 день приема препарата.

Таким образом, окончательный анализ результатов был выполнен в I гр у 30 больных, во II и III группах у 28.

Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в I гр потребовалась 5 (16,7%) пациентам, во II гр 5 (16,7%), в III гр 4 (13,3%). По причине ОИМ и нестабильной стенокардии были госпитализированы по 1 (3,33%) пациенту во II группе. Обострение ХОБЛ потребовало стационарного лечения у одного пациента в I гр и у 2 – в III гр.

Госпитализация по другим причинам (пневмония, обострение язвенной болезни, декомпенсация цереброваскулярной болезни) составила 3 (10%) больных в I гр, 2 (6,7%) – во II гр и 1 (3,3%) – в III гр. Госпитализаций по причине анемии, нарастания хронической почечной недостаточности (ХПН), ОНМК не было (таблица 3).

При анализе динамики САД отсутствовали достоверные различия во всех группах, но имела место тенденция к снижению этого показателя во всех группах: карведилол – со $134,2 \pm 12,3$ до $121,9 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p=0,4$), бисопролол – со $131,6 \pm 14,5$ до $119,0 \pm 19,1$ мм рт.ст. ($p=0,6$), небиволол – со $138,2 \pm 16,8$ до $122,8 \pm 12,5$ мм рт.ст. ($p=0,5$). Аналогичные изменения наблюдались при динамике ДАД: с $83,2 \pm 6,3$ до $76,6 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p=0,3$), с $85,0 \pm 12,2$ до $76,9 \pm 7,7$ мм рт.ст. ($p=0,5$), с $86,4 \pm 7,7$ до $77,9 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p=0,4$), соответственно.

ЧСС достоверно уменьшалась при использовании всех изучавшихся β -АБ: в I гр с $89,9 \pm 13,9$ до $76,7,0 \pm 10,3$ уд/мин ($p=0,4$), во II гр с $87,4 \pm 10,9$ до $72,5 \pm 9,2$ уд/мин ($p=0,8$) и в III гр с $85,2 \pm 14,8$ до $70,3 \pm 8,1$ уд/мин ($p=0,4$).

Исходно ФК ХСН в I гр составил в среднем $3,5 \pm 0,5$, во II гр – $3,4 \pm 0,6$ и в III гр – $3,6 \pm 0,4$. По этому показателю группы были исходно сопоставимы. К 6 мес. ФК ХСН во всех 3 группах достоверно уменьшался и в среднем в I гр был равен $2,3 \pm 0,3$ ($p=0,044$), во II гр – $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) и в III гр – $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$). Результаты представлены на рисунке 1.

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ к 6 мес. исследования во всех 3 группах: в I – с $32,4 \pm 6,1$ до $47,2 \pm 4,1\%$ ($p=0,049$); во II – с $31,3 \pm 8,4$ до $46,5 \pm 4,2\%$ ($p=0,047$); в III – с $30,3 \pm 6,9$ до $46,8 \pm 4,0\%$ ($p=0,043$).

При анализе динамики клинического течения ХСН статистически достоверно увеличилась дистанция Т6мх у больных всех трех групп. Исходно по этому показателю группы были сопоставимы. У пациентов I гр (карведилол) к 6 мес. лечения этот показатель увеличился от исходного с $269,4 \pm 18,8$, до $348,4 \pm 32,5$ м ($p=0,04$). Во II гр (бисопролол) показатель Т6мх

Таблица 3

Частота госпитализаций и их причины

Причины госпитализаций	I гр (n=30)	II гр (n=30)	III гр (n=30)
Фатальный ОИМ	0	1	0
Декомпенсация ХСН	5	5	4
Стенокардия	0	1	0
МА	3	2	0
Декомпенсации СД	1	0	1
Обострение ХОБЛ	1	0	2
Некардиоваскулярные причины госпитализации	3	2	1
Всего	13	11	8

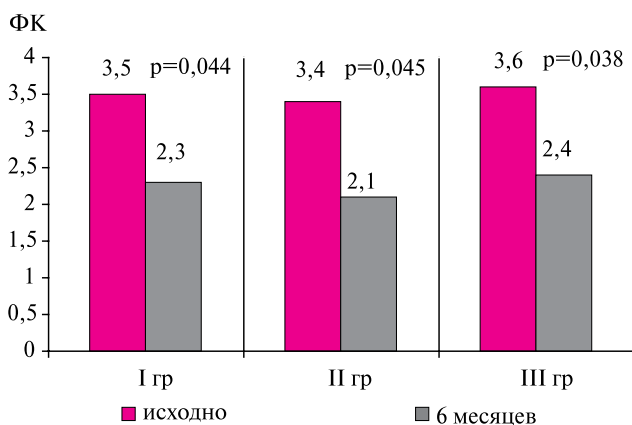


Рис. 1 Динамика ФК ХСН в процессе исследования

увеличился с $281,7 \pm 19,2$ до $344,6 \pm 22,7$ м ($p=0,039$) и в III гр (небиволол) переносимость ФН улучшилась, и дистанция увеличилась с $268,7 \pm 21,3$ до $332,4 \pm 23,2$ м ($p=0,04$).

Таким образом, у пациентов во всех исследуемых группах отмечено позитивное влияние β -АБ на течение ХСН, что проявилось в снижении ФК ХСН, достоверном нарастании ФВ ЛЖ и переносимости ФН.

Динамика уровней нейrogормонов на фоне применения β -АБ

При анализе полученных результатов достоверных различий в содержании про-МНП исходно и через 6 мес. лечения не получено. На начало исследования уровень про-МНП в I гр составил $307,3 \pm 62,5$ фмоль/мл, во II гр – $291,3 \pm 54,3$ и в III гр – $325,78 \pm 66,9$ фмоль/мл. Через 6 мес. наблюдения уровень про-МНП имел тенденцию к снижению, но не достигал достоверных различий и составил: в I гр – $258,3 \pm 47,8$ фмоль/мл ($p=0,536$), во II гр – $248,4 \pm 39,3$ ($p=0,525$), в III гр – $252,8 \pm 49,37$ фмоль/мл ($p=0,384$).

Через 6 мес. терапии карведилолом произошло незначительное снижение уровня альдостерона в сыворотке крови. Если исходно он составил $253,7 \pm 112,8$ пг/мл, то через 6 мес. лечения – $223,2 \pm 233,0$ пг/мл. У пациентов II гр (бисопролол) имела место тенденция к снижению этого показателя с $282,8 \pm 113,74$ пг/мл до $260,2 \pm 146,9$ пг/мл к концу периода наблюдения. Достоверного различия показателей в I и II гр не получено. Изменения уровня альдостерона в III гр (небиволол) в сторону снижения также были не достоверными: $339,0 \pm 129,9$ пг/мл исходно и $306,7 \pm 140,4$ пг/мл на заключительном этапе.

Уровень норадреналина в I гр снижался с $528,1 \pm 129,1$ пг/мл исходно до $464,6 \pm 136,4$ пг/мл; во II гр показатель увеличился с $500,5 \pm 121,0$ пг/мл до $535,6 \pm 90,0$ пг/мл; в III гр содержание норадреналина недостоверно уменьшилось от исходного $573,4 \pm 167,9$ пг/мл до $503,02 \pm 107,9$ пг/мл через 6 мес. терапии (рисунок 2).

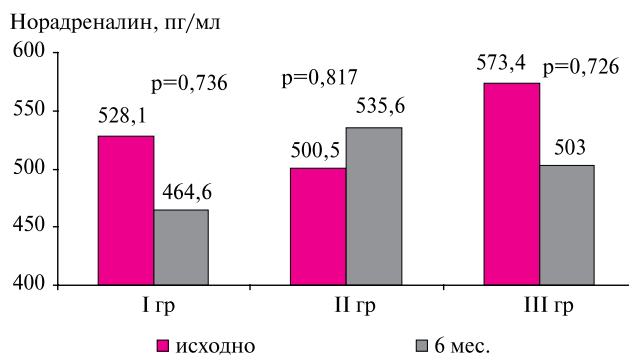


Рис. 2 Динамика уровня норадреналина

Множественный регрессионный анализ полученных данных и обсуждение результатов

Множественный регрессионный анализ дал результаты, позволившие объяснить некоторые противоречия, выявленные при анализе.

Для определения эффективности изучаемых β -АБ в зависимости от исходных клинико-демографических показателей первоначально был выполнен анализ значимости отдельных факторов (таблица 4).

Таким образом, эффективность β -АБ при терапии ХСН значимо зависит от наличия сопутствующей патологии и демографических характеристик. На рисунке 3 представлена сравнительная значимость изученных переменных в отношении эффективности проводимой терапии.

Наличие таких сопутствующих заболеваний как ХПН, МА и анемия в наибольшей степени обуславливает необходимость дифференцированного подхода к назначению β -АБ. У пациентов с ХОБЛ, наоборот, важен сам факт использования β -АБ.

Следует отметить, что изучаемые β -АБ были более эффективны у мужчин и лиц молодого (< 70 лет) возраста.

Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной “эффективность” при использовании различных β -АБ представлены в таблице 5.

Таблица 4

Влияние клинико-демографических характеристик на эффективность терапии β -АБ в изучаемой выборке

Независимые переменные (x)	b	1- P
ХПН	-0,559	97,8%
МА	-0,301	97,1%
Анемия	-0,224	96,9%
СД	0,426	94,2%
Возраст > 70 лет	0,911	90,9%
Пол (женщины)	0,962	78,5%
ХОБЛ	2,017	76,8%

Таблица 5

Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной “эффективность” при использовании различных β-АБ

Независимые переменные (x)	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
МА	-0,317	-0,283	-0,273
анемия	-0,230	-0,228	-0,247
СД	0,442	0,424	0,448
ХОБЛ	2,043	2,005	2,022
Пол (женщины)	0,965	0,959	0,959
ХПН	-0,543	-0,549	-0,501
Возраст > 70 лет	0,934	0,907	0,936

Таблица 6

Анализ эффективности различных β-АБ в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии.

Независимые переменные (x)	Р (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
ХПН	2,15	2,35	2,00
МА	2,68	3,05	2,51
Анемия	2,92	3,22	2,57
СД	5,56	6,00	5,02
Возраст > 70 лет	8,78	9,37	7,93
Женщины	20,66	22,13	18,69
ХОБЛ	22,59	23,66	20,32

Таблица 7

Анализ эффективности различных β-АБ в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (без учета частоты развития побочных эффектов)

Независимые переменные (x)	Р (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
ХПН	4,15	4,35	7,78
МА	4,67	5,12	4,61
Анемия	3,92	4,24	4,57
СД	9,56	11,14	10,02
Возраст > 70 лет	12,76	13,24	17,42
Женщины	23,16	24,32	31,14
ХОБЛ	20,64	25,34	21,02

На основании полученных результатов был выполнен анализ рекомендаций по дифференцированному применению различных β-АБ в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (таблица 6).

При ориентации на клинико-демографические параметры для выбора β-АБ в большинстве случаев предпочтение следует отдавать бисопрололу. Однако при анализе, в котором при изучении эффективности препарата не учитывалась частота развития побочных эффектов, были получены несколько иные результаты (таблица 7).

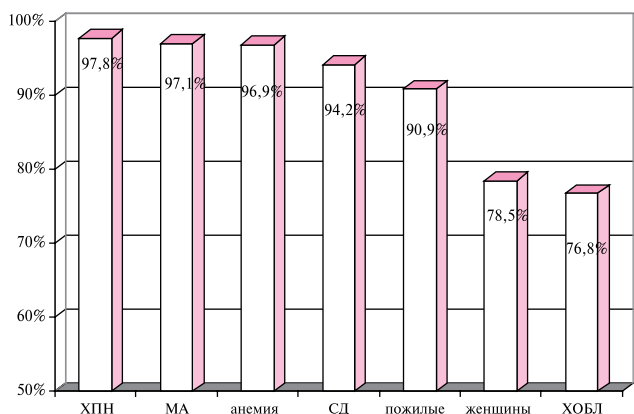


Рис. 3 Сравнительная значимость сопутствующей патологии и демографических характеристик в плане эффективности проводимого лечения.

Таким образом, после коррекции зависимой переменной “эффективность” показано, что небиволол является наиболее предпочтительным препаратом у пациентов с ХПН, анемией, пожилых больных и женщин. У всех остальных предпочтением пользуется бисопролол.

Был проведен отдельный анализ эффективности исследуемых β-АБ у женщин с сочетанием других независимых переменных (таблицы 8, 9).

С увеличением количества исследуемых независимых переменных эффективность терапии β-АБ у женщин с ХСН по данным регрессионного анализа повышается. Этот парадокс очевидно связан с относительно невысокими размерами выборки. При сравнении с общими показателями эффективности (таблица 6), у женщин применение β-АБ ассоциировано с более высокой эффективностью при всех переменных, включая ХПН. Наличие у женщины МА и анемии сопряжено с наименее выраженным ответом на лечение по сравнению с другими независимыми составляющими. И, напротив, наличие СД и ХОБЛ было сопряжено с наилучшей терапевтической реакцией на лечение. С учетом профиля переносимости препарата наибольшая эффективность у женщин отмечена при назначении бисопролола во всех подгруппах.

С учетом показателей “чистой эффективности”, т. е. без побочных эффектов препарата, наиболее высокая эффективность небиволола отмечена у всех больных, за исключением пациенток с СД (наибольшая эффективность в группе карведилола) и ХОБЛ (пре-

Таблица 8

Анализ эффективности различных β-АБ у женщин в зависимости возраста и сопутствующей патологии

Независимые переменные (x)	p (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
Женщины	20,66	22,13	18,69
МА+женщины	15,94	17,65	14,89
МА+анемия+ женщины	13,10	14,57	12,03
МА+анемия+СД+женщины	19,00	20,67	17,63
анемия +женщины	17,15	18,45	15,22
анемия+СД+женщины	24,36	25,69	21,95
СД +женщины	28,84	30,28	26,46
СД+ХОБЛ +женщины	75,76	76,33	73,11
СД +ХОБЛ +женщины+ХПН	64,50	65,06	62,22
ХОБЛ+женщины	66,77	67,85	63,45
ХОБЛ+женщины+ХПН	53,87	54,93	51,26
женщины +ХПН	13,15	14,10	12,22
женщины +пожилые	39,85	41,31	36,95
женщины +ХПН+пожилые	27,80	28,90	26,20

имущество бисопролола). Остальные качественные показатели и особенности распределения принципиально не менялись по сравнению с результатами предыдущего анализа (таблица 8).

Оценивалась также эффективность изучаемых β-АБ в зависимости от исходной концентрации нейrogормонов методом построения кривой функции шансов (рисков) (рисунок 4).

С повышением исходной концентрации альдостерона препаратом выбора служит небиволол, за ним по эффективности следует карведилол, и в последнюю очередь – бисопролол (критерий Лог Ранк 0,417). С ростом исходной концентрации норадреналина препаратом выбора является карведилол, за ним по эффективности следует бисопролол, и в последнюю очередь

Таблица 9

Анализ эффективности различных β-АБ у женщин в зависимости возраста и сопутствующей патологии (без учета частоты побочных эффектов)

Независимые переменные (x)	P (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
Женщины	23,16	24,32	31,14
МА+женщины	17,34	19,22	19,46
МА+анемия+ женщины	11,10	17,02	16,33
МА+анемия+СД+женщины	21,45	26,73	28,32
анемия +женщины	14,23	18,21	19,45
анемия+СД+женщины	22,28	23,14	23,21
СД +женщины	38,84	30,28	34,46
СД+ХОБЛ +женщины	75,12	74,26	79,14
СД +ХОБЛ +женщины+ХПН	67,32	65,37	69,11
ХОБЛ+женщины	66,77	67,85	67,45
ХОБЛ+женщины+ХПН	52,82	54,87	51,14
женщины +ХПН	10,11	12,12	16,92
женщины +пожилые	34,12	45,28	49,05
женщины +ХПН+пожилые	23,21	28,92	36,24

– небиволол (критерий Лог Ранк 0,702). С увеличением исходной концентрации про-МНП препаратом выбора служит небиволол, за ним по эффективности следует бисопролол, и практически отсутствует эффективность при приеме карведилола (критерий Лог Ранк 0,439).

Для решения вопроса о выборе β-АБ при различии результатов исследований концентраций альдостерона, норадреналина и про-МНП был выполнен пошаговый логистический бинарный регрессионный анализ с целью определения значимости вышеуказанных лабораторных исследований на эффективность терапии (таблица 10).

Основным лабораторным показателем, на который необходимо ориентироваться при выборе β-АБ, является альдостерон (самый высокий уровень

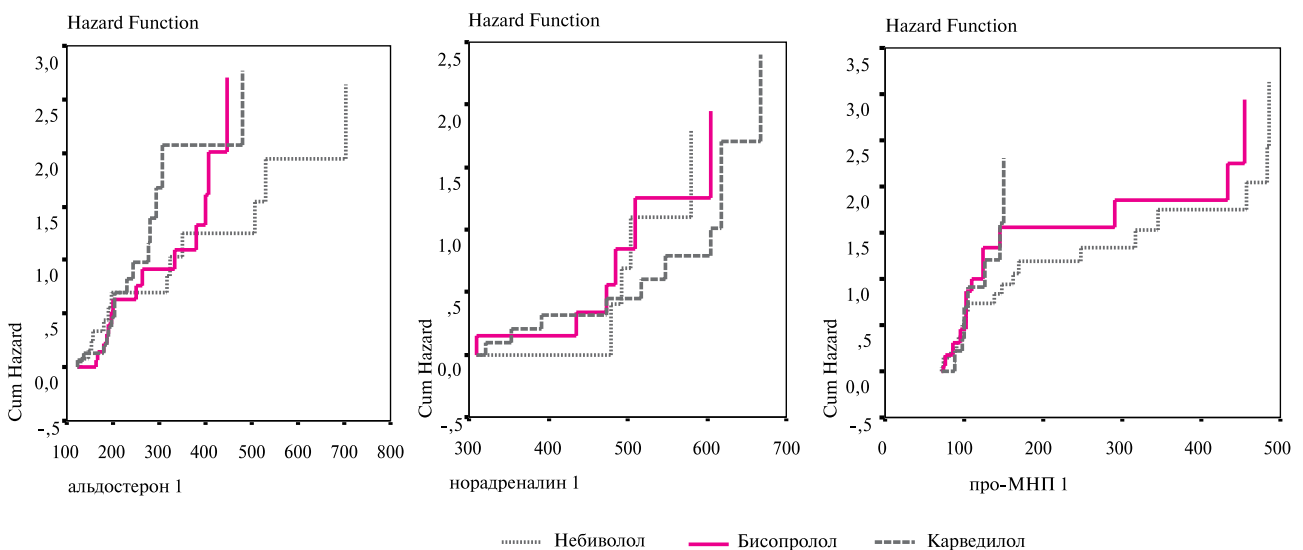


Рис. 4 Эффективность исследуемых β-АБ в зависимости от исходной концентрации нейrogормонов.

Таблица 10

Пошаговый регрессионный анализ эффективности изучаемых β -АБ в зависимости от исходных концентраций нейрогормонов.

	Переменная	Достоверность изменения p	Модель log	Вероятность изменения -2 Log
Step 1	Альдостерон	0,019	-2,751	5,502
	Норадреналин	0,999	0,000	0,000
	Про-МНП	0,997	0,000	0,000
Step 2	Альдостерон	0,013	-3,117	6,234
	Про-МНП	0,049	-1,932	3,863

Таблица 11

Алгоритм дифференцированного назначения β -АБ с ориентацией на сопутствующие заболевания, пол и возраст

	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
МА	-	+	-
Анемия	-	+	-
СД	+	+	-
ХОБЛ	-	+	-
Женщины	-	-	+
ХПН	-	-	+
Возраст > 70 лет	-	-	+

Примечание: + имеет преимущество перед другими препаратами, – другие препараты имеют преимущество.

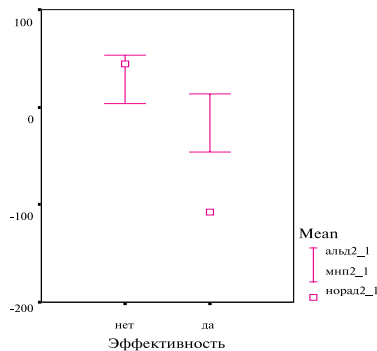


Рис. 5 Взаимосвязь между снижением концентрации нейрогормонов и эффективностью терапии β -АБ.

α -значимости 0,013), за ним следует про-МНП ($\alpha=0,049$) и не рекомендуется ориентироваться на норадреналин (практическое отсутствие значимости $\alpha=0,999$).

При оценке изменения концентраций норадреналина, альдостерона и про-МНП обнаружено, что выраженное снижение концентрации норадреналина четко сопряжено с эффективностью применяемой терапии (рисунок 5).

Выводы

Таким образом, у клиницистов существует возможность выбора – дифференцированный подход к назначению β -АБ в зависимости от исходных клини-

ко-демографических характеристик или исходных концентраций нейрогормонов. Учитывая, что определения уровней альдостерона, норадреналина и про-МНП не являются рутинными лабораторными методами, и широкое внедрение их в реальную клиническую практику сопряжено с определенными, в т.ч., экономическими сложностями, с успехом можно ориентироваться на наличие у пациента сопутствующих заболеваний, его пол и возраст (таблица 11).

Несмотря на то, что настоящее исследование, безусловно, имеет ограничения, связанные с его дизайном и особенностями формирования групп, в клинической практике возможно использование примерного алгоритма дифференцированного назначения β -АБ:

При использовании небиволола требуется более тщательный мониторинг показателей переносимости препарата по сравнению с карведилолом и бисопрололом.

Для обеспечения безопасности терапии ХСН с применением β -АБ необходимо выполнение ряда условий: параллельное применение ИАПФ или БАР; стабильное состояние пациента без необходимости во внутривенной инотропной поддержке и без признаков застойных явлений; индивидуальное титрование дозы β -АБ, своевременное выявление и устранение побочных эффектов [3].

Литература

1. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. Москва “Анахарсис” 2006; 72 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва “ГЭОТАР” 2006; 432 с.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Ж серд недостат 2007.

Пост упила 14/05-2009

О нетипичных вариантах дислипидемий при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии

Б.М. Липовецкий

Липидный центр Института мозга человека РАН. Санкт-Петербург, Россия

About atypical dyslipidemia variants in myocardial infarction and unstable angina

B.M. Lipovetsky

Lipid Centre, Human Brain Institute, Russian Academy of Science. St. Petersburg, Russia

Цель. Анализ нетипичных вариантов дислипидемий (ДЛП) при ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовались больные реабилитационного отделения стационара, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). За 5 лет были отобраны 78 больных с резко выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) или избирательным снижением антиатерогенной фракции липопротеидов. Больные с наиболее типичными для ИБС вариантами ДЛП (IIa, IIb фенотипы) в этом исследовании не участвовали. Средний возраст обследованных – 46 ± 1 лет. Все больные были разделены на три группы: со смешанной гиперлипидемией (ГЛП) за счет холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), но с преобладанием ГТГ – группа I (n=24); с изолированной ГТГ – группа II (n=23); с избирательно низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – группа III (n=31).

Результаты. Группа I характеризовалась выраженным повышением уровня ХС и экстремальным подъемом уровня ТГ – $6,8 \pm 0,5$ ммоль/л; группа II с изолированно высоким содержанием ТГ – $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л. В группе III отмечался избирательно низкий уровень ХС ЛВП – $0,82 \pm 0,02$ ммоль/л.

Заключение. Атеросклероз и его осложнения в ряде случаев могут развиваться не только на основе ГЛП IIa и IIb типов, но и вследствие ГТГ или избирательного снижения антиатерогенной фракции липопротеидов. Все первичные ДЛП наследственно обусловлены, но в большинстве своем связаны не с моногенными, а с полигенными дефектами, т. е. зависят от функционально значимых нуклеотидных полиморфизмов в составе генов-участников регуляции липидного обмена.

Ключевые слова: дислипидемия, гипертриглицеридемия, антиатерогенная фракция липопротеидов.

Aim. To analyse atypical variants of dyslipidemia (DLP) in coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included rehabilitation unit patients with myocardial infarction (MI). Over 5 years, 78 patients with severe hypertriglyceridemia (HTG) or selective decrease in anti-atherogenic lipoproteins were selected. The patients with the DLP phenotypes most typical for CHD (IIa, IIb) were not included in the study. Mean age of the participants was 46 ± 1 years. All participants were divided into three groups: with combined hyperlipidaemia (HLP) due to increased cholesterol (CH) and triglycerides (TG), but with prevalent HTG – Group I (n=24); with isolated HTG – Group II (n=23); with selective reduction in high-density lipoproteins (HDL) – Group III (n=31).

Results. Group I was characterised by substantial increase in the levels of CH and TG ($6,8 \pm 0,5$ mmol/l); Group II – by isolated increase in TG level ($4,1 \pm 0,4$ mmol/l); and Group III – by selective reduction in HDL-C/L concentration ($0,82 \pm 0,02$ mmol/l).

Conclusion. Atherosclerosis and its complications might develop not only in HLP IIa and IIb, but also due to HTG or decreased anti-atherogenic lipoprotein levels. All primary DLP are hereditary, but typically they are linked to polygenic defects – i.e., are dependent on functionally important nucleotide polymorphisms in genes regulating lipid metabolism.

Key words: Dyslipidemia, hypertriglyceridemia, anti-atherogenic lipoprotein fraction.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: borlip@mail.spbnit.ru

Тел.: (812) 234-13-90, факс: (812) 234-32-47

[Липовецкий Б.М. – главный научный сотрудник].

В сознании современного врача прочно сложилось стереотипное представление о том, что ведущим фактором риска (ФР) подавляющего большинства случаев ишемической болезни сердца (ИБС) является гиперхолестеринемия (ГХС). Это действительно можно считать правилом, но из него, очевидно, есть немало исключений. В самом деле, при исследовании липидного состава крови у больных ИБС чаще всего находят Ia или Ib типы гиперлипидемии (ГЛП) по классификации ВОЗ [6], т. е. изолированную ГХС или ГХС в сочетании с умеренно повышенным уровнем триглицеридов (ТГ).

Не редко приходится лечить больных ИБС, у которых имеет место IV тип ГЛП: значительное повышение содержание ТГ (в пределах 2,8-4,5 ммоль/л) при мало измененной концентрации холестерина (ХС).

Что касается I, III и V типов ГЛП, то они встречаются крайне редко, при этом вопрос о том, возникает ли ИБС при I и V типах ГЛП остается открытым, лишь III тип ГЛП характеризуется распространенным атеросклерозом, но в этом случае наблюдается одинаково высокий уровень как ХС, так и ТГ.

Поскольку многообразие дислипидемий (ДЛП) не исчерпывается типами ГЛП, предусмотренными классификацией ВОЗ, целью этой работы стал анализ тех вариантов ДЛП (кроме Ia и Ib), которые сравнительно часто можно встретить у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материалы и дизайн исследования

На протяжении 5 лет в липидном центре проводилось стандартизованное определение липидного состава крови и последующее консультирование больных, прошедших курс реабилитации после перенесенного ИМ или госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии (НС). За этот период были отобраны 78 больных с ДЛП, которая характеризовалась либо резко выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) >2,8 ммоль/л, либо отсутствием ГЛП, но наличием выраженного атерогенного сдвига за счет снижения антиатерогенной фракции – ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), т. е. гипоальфа-липопротеидемией (ГипоαЛП).

Из 78 больных (средний возраст 46±1,0 год) были 72 мужчины и только 6 женщин. По характеру липидного состава крови этих больных детерминировали на три группы. В группу I вошли больные со “смешанной” или комбинированной ГЛП за счет ХС – общий ХС (ОХС) >6,7 ммоль/л и ТГ, но в группу были включены только такие больные, у которых доминировал очень высокий

уровень ТГ. По отношению к норме концентрация ТГ у этих больных была повышена значительно больше, чем содержание ОХС. Эта особенность отличала данный вариант ГЛП от ГЛП Ib и III типов.

Следует отметить, что при уровне ТГ > 4,5 ммоль/л расчет ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и коэффициента атерогенности (КА) не проводили, т. к. при этом получаются заведомо ошибочные величины.

В группу II изолированной ГТГ были включены больные с ГТГ (ТГ>2,8 ммоль/л) без ГХС (ОХС <6,4 ммоль/л); это группа изолированной ГТГ.

Группа III включала больных с ГипоαЛП без ГЛП, с содержанием ХС ЛНП < 4,4 ммоль/л, уровнем ТГ < 2,8 ммоль/л и концентрацией ХС ЛВП <1,05 ммоль/л.

КА рассчитывали, когда это было возможно, по методу А.Н. Климова (ОХС – ХС ЛВП) / ХС ЛВП.

Результаты

В соответствии с указанными критериями отбора в группу I – с комбинированной ГЛП вошли 24 больных, в группу II – с изолированной ГТГ – 23, в группу III – с избирательной ГипоαЛП (без ГЛП) – 31 больной (таблица 1).

Из 24 больных группы I 14 перенесли ИМ, у 10 был синдром НС. В группе II ИМ перенесли 17 больных, 6 были госпитализированы по поводу НС. Группу III составили 24 пациента после ИМ и 7 – с синдромом НС.

Показатели липидного состава крови по группам представлены в таблице 1. Содержание ОХС было значимо повышено только в группе I (7,9±0,24 ммоль/л). В этой же группе самым высоким оказался средний уровень ТГ – 6,8±0,53 ммоль/л. Группа II характеризуется выраженным изолированным повышением уровня ТГ – 4,1±0,35 ммоль/л, хотя ГТГ была здесь менее выражена, чем в группе I, но значительно превышала норму и уровень ТГ в группе III. Еще одно отличие группы II от группы I связано с нормальным уровнем ХС крови у больных группы II. Группа III отличалась от I и II тем, что содержание ОХС и ТГ крови у больных этой группы не было повышенным, т. е. ГЛП отсутствовала, но при этом определялся выраженный атерогенный сдвиг за счет снижения ХС ЛВП – 0,82±0,02 ммоль/л. Это подтверждается высоким КА – 5,4±0,17 ед., который оказался почти таким же высоким, как и в группе II.

Убедительных отличий в тяжести клинического течения ИБС в дифференцированных группах не было, хотя доля больных НС в группе I была

Таблица 1

Липидный состав крови (ммоль/л) в трех группах больных ИБС с разными вариантами ДЛП

№ группы	Кол-во больных, n	ОХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛНП	КА, ед.
I	24	*7,9±0,2	*6,8±0,5	0,87±0,05	-	-
II	23		4,1±0,4	0,85±0,03	3,1±0,15	5,9±0,44
III	31	5,2±0,1	*1,8±0,1	0,82±0,02	3,6±0,08	5,4±0,17

Примечания: * – достоверные отличия показателей между группами I и II и группами I и III; ** – достоверные отличия показателя между группами III и II; I – комбинированная ГЛП; II – изолированная ГТГ; III – избирательная ГипоαЛП без ГЛП.

Сопутствующие ФР (%) в трех группах больных ИБС с разными вариантами ДЛП:
I – комбинированная ГЛП; II – изолированная ГТГ; III – избирательная Гипо α ЛП без ГЛП

ФР	Варианты ДЛП		
	I (n=24)	II (n=23)	III (n=31)
Курение	8%	13%	32%
АГ*	33%	48%	23%
СД-2	8%	4%	Нет
Ож	Нет	Нет	6%

Примечание: * – артериальное давление у больных АГ, за исключением 2, не превышало 150/90 мм рт.ст.

выше. 10 пациентов из 78 перенесли 2 ИМ, из них 2 – из I группы, 3 – из II и 5 из III.

Данные о сопутствующих ДЛП ФР ИБС: курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), ожирение (Ож) представлены в таблице 2. Больше всего куривших сигареты оказалось в группе III (32%), АГ чаще отмечена в группе II, однако только у 2 больных АГ превышала пределы 150/90 мм рт.ст. Что касается СД-2 (который компенсировался диетой) и избыточной массы тела (МТ), то они были отмечены лишь у нескольких больных.

Обсуждение

Нет никаких сомнений в том, что у всех наблюдавшихся больных ИБС ДЛП имела первичный характер. У тех 5 больных СД-2 или Ож I-II (таблица 2), скорее можно судить о сочетанной патологии.

Все первично возникающие ДЛП с современных позиций рассматриваются как генетически обусловленные, но ни у кого из наблюдавшихся в этом исследовании больных не было характерного семейного анамнеза и таких “специфических” маркеров, как липоидные дуги роговицы, ксантелазмы или ксантомы. Эти генетические детерминанты в основном характерны для моногенных форм ГЛП, в особенности для семейных ГХС, при которых генетический дефект определяется в так называемых главных генах регуляции липидного обмена [5]. Однако большая часть случаев первичных ДЛП – это результат функционально значимых нуклеотидных полиморфизмов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) во “второстепенных” генах, участвующих в регуляции липидного метаболизма. Эти видоизмененные гены называют генами, которые обуславливают подверженность данной патологии [2,3,5]. Это означает, что при определенных экзогенных или эндогенных условиях наличие подобных нуклеотидных полиморфизмов в цепочке ДНК конкретных генов может быть причиной того или иного варианта ДЛП [9].

Моногенные семейные формы ГХС ведут к Ia или Ib типам ГЛП. Такие больные в этом исследовании не участвовали. Для групп I и II в первую очередь была характерна ГТГ. По классификации, разработанной Европейским обществом по изучению атеросклероза [8], больные из группы I соот-

ветствуют смешанной или комбинированной ГЛП; больных из группы II следует отнести к изолированной ГТГ.

В указанной классификации дифференцируют также “ремнантную” ГЛП, которая ближе всего стоит к III фенотипу по классификации ВОЗ и по своим липидным характеристикам резко отличается у обследованных больных.

Нельзя объяснить ГЛП у пациентов и таким генетически обусловленным аутосомно-рецессивным дефектом, который связан с нарушением активности липопротеидной липазы крови. В этом случае ГТГ сопровождается высоким содержанием хиломикрон, которые у больных в плазме крови отсутствовали.

Совсем недавно идентифицирован еще один ген, участвующий в регуляции липидного метаболизма и обозначенный как USF (Upstream Stimulatory Factor). Этот ген был выделен при обследовании финских семей, в которых ИМ развивался в молодом возрасте на фоне комбинированной ГЛП [3]. Нельзя исключить того, что у некоторых больных виновником ГЛП является мутация или функционально значимые полиморфизмы в гене, кодирующем продукцию USF-фактора.

Гипо α ЛП без ГЛП, обнаруженная у больных группы III, достаточно часто служит основой для развития атеросклероза и его осложнений [1]. На это указывают и другие работы [4]. Каковы причины этой патологии?

Давно известна редко встречающаяся Танжерская болезнь – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, для которого характерно очень низкое содержание ХС ЛВП, гиперплазия миндалин, гепато-лиенальный синдром и помутнение роговицы. Установлено, что в основе этой патологии лежит мутация в гене, контролирующем продукцию транспортного белка, переносящего свободный ХС (ABCA-1). Эта мутация локализуется в длинном плече 9-й хромосомы [7] и сопровождается нарушением обратного транспорта ХС с периферии в печень. Это приводит к накоплению ХС в тканях и прогрессирующему атеросклерозу. Описанная выше клиническая симптоматика у больных отсутствовала, в Северо-Западном регионе России такое заболевание не встречается. Вместе с тем следует иметь в виду,

что гетерозиготные носители рецессивных дефектных генов подобного типа или носители функционально значимых полиморфизмов в составе таких генов могут привести к низкому содержанию ЛВП (без вышеописанных других развернутых клинических проявлений) с вытекающими последствиями [3].

Еще одна возможная причина низкого уровня ЛВП – генетически обусловленное нарушение продукции лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – главного энзима, эстерифицирующего свободный ХС, без которого невозможно образование зрелых форм ЛВП. Описаны 30 мутаций контролирующего ЛХАТ гена в длинном плече 16-й хромосомы, что вызывает нарушение функции ЛХАТ [7]. Однако при этой патологии не только снижается содержание ЛВП, но нарастает уровень ТГ, развиваются анемия и протеинурия, возникает сильное помутнение роговицы. Эти проявления у больных отсутствовали.

Наконец, значительная часть случаев низкого содержания ХС ЛВП, встречающихся в популяции, генетически детерминирована за счет дефекта продукции белков, вовлеченных в метаболизм ЛВП – дефицита СЕТР – белка, переносящего холестерин-эстеры, либо зависит от мутаций гена, контролиру-

ющего образование апопротеина А-I [7]. Очевидно, в основе большинства случаев ГипоαЛП лежат нуклеотидные полиморфизмы именно этих генов.

Совместное исследование клиницистов и генетиков, работающих на молекулярном уровне, должно быть продолжено, чтобы успешно решать проблемы клинической генетики, в частности связанные с ДЛП.

Выводы

Атеросклероз и ИБС могут развиваться не только при ГХС, но и при других нарушениях метаболизма липидов – при ГТГ и при ДЛП, протекающих с дефицитом ЛВП.

В основе патогенеза первичных ДЛП лежат не только моногенные дефекты, но чаще всего – функционально значимые нуклеотидные полиморфизмы генов, участвующие в метаболизме липидов, способные вызывать многообразные варианты ДЛП при дополнительном взаимодействии с другими неблагоприятными внешними или внутренними факторами.

Дифференцированная оценка вариантов ДЛП в клинике необходима для адекватного подбора наиболее эффективной терапии ДЛП и вторичной профилактики осложнений ИБС и атеросклероза.

Литература

1. Липовецкий Б.М. О дислипидемических состояниях, свойственных разным формам ИБС и цереброваскулярных поражений. Кардиология 2007; 47(8): 8-11.
2. Мандельштам М.Ю. Что дало изучение семейной гиперхолестеринемии для понимания генетики дислипидемий. Мед генетика 2003; 2(12): 509-19.
3. Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные болезни – недооцененная угроза здоровью населения. Мед академ ж 2008; 8(2): 3-13.
4. Никульчева Н.Г., Перова Н.В. Типы дислипопротеидемии в популяциях мужчин 40-59 лет Москвы и Ленинграда. В кн. Дислипопротеидемии и ишемическая болезнь сердца. Москва 1980; гл.10: 179-92.
5. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. Мед генетика 2003; 2(12): 498-508.
6. Beaumont J, Carlson L, Cooper G, et al. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bull Wld Hlth Org 1970; 43: 891-915.
7. Betteridge D, Morrell J. Clinicians' guide to lipids and coronary heart disease. London 2003; 368 p.
8. International Task Force for Prevention of CHD (EAS). Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 2: 113-56.
9. Miserez A, Miller P, Barella S, et al. Sterol-regulatory element-binding protein-2 contributes to polygenic hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002; 164(1): 15-26.

Поступила 21/11-2008

Ранние предикторы метаболического синдрома у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, имеющих избыточную массу тела

М.И. Дубровская¹, Ю.Г. Мухина¹, Н.Г. Гуманова², А.М. Олферьев², В.А. Метельская²

¹ ГОУ ВПО “Российский государственный медицинский университет Росздрава”; ² ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии”. Москва, Россия

Early predictors of metabolic syndrome in overweight children with upper digestive tract pathology

M.I. Dubrovskaya¹, Yu.G. Mukhina¹, N.N. Gumanova², A.M. Olferyev², V.A. Metelskaya²

¹ Russian State Medical University; ² State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить ранние предикторы метаболического синдрома (МС) у детей (n=200) в возрасте 10-15 лет с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, в зависимости от массы тела (МТ).

Материал и методы. Основную группу (ОГ) составили 127 детей (46 девочек и 81 мальчик) с превышением МТ разной степени. Группу сравнения (ГС) составили 73 ребенка (29 девочек и 44 мальчика) с нормальной МТ. В сыворотке крови, взятой натощак, исследовали показатели липидного спектра, концентрацию глюкозы, уровень базального инсулина, лептина и адипонектина, концентрацию конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO).

Результаты. У детей с избыточной МТ по сравнению с детьми, имеющими нормальную МТ, выявлен статистически значимый рост частоты инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, уровня лептина и повышение отношения лептин/адипонектин в сыворотке крови. Атерогенные сдвиги в липидном спектре и изменения показателя концентрации метаболитов NO отсутствовали. Полученные результаты могут свидетельствовать об обратимости формирования МС в детском возрасте.

Заключение. Активные лечебно-профилактические мероприятия, направленные на изменение пищевого поведения и образа жизни, могут привести к нормализации МТ и снижению риска формирования атерогенных метаболических нарушений у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Ключевые слова: метаболический синдром, избыточная масса тела, жировая ткань, заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, дети 10-15 лет.

Aim. To study early predictors of metabolic syndrome (MS) in 10-15-year-old children (n=200) with upper digestive tract pathology, in regard to their body mass (BM).

Material and methods. The main group (MG) included 127 children (46 girls, 81 boys) with increased BM. The control group (CG) consisted of 73 children (29 girls, 44 boys) with normal BM. Fasting serum levels of lipids, glucose, insulin, leptin, adiponectin, and final stable NO metabolites were measured.

Results. Compared to children with normal BM, overweight children had significantly higher prevalence of insulin resistance and hyperinsulinemia, as well as higher leptin levels and increased ratio of serum leptin/adiponectin. No atherogenic changes in lipid profile or NO metabolite concentrations were observed. The results obtained pointed to potential reversibility of MS in children.

Conclusion. Active treatment and prevention, aimed at diet and lifestyle modification, could normalize BM and reduce the risk of atherogenic metabolic disturbances in children with upper digestive tract pathology.

Key words: Metabolic syndrome, overweight, fat tissue, upper digestive tract pathology, 10-15-year-old children.

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: 8 (495) 628-94-17
e-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru

[¹Дубровская М.И. – доцент кафедры детских болезней №2, ¹Мухина Ю.Г. – заведующая кафедрой детских болезней №2, ²Гуманова Н.Г. – с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров, ²Олферьев А.М. – заведующий клинико-диагностической лабораторией, ²Метельская В.А. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров].

Метаболический синдром (МС), основными компонентами которого считают абдоминальное ожирение (АО), атерогенные сдвиги в спектре липопротеидов, повышенное артериальное давление (АД) и гипергликемия натощак, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), вялотекущим хроническим воспалением и дисфункцией сосудистого эндотелия. В литературе есть указания на то, что эти нарушения могут формироваться с детского возраста, особенно у детей с избыточной массой тела (ИзМТ) и ожирением (Ож) [1]. Своевременная диагностика МС чрезвычайно важна для выявления лиц с ИзМТ и Ож, у которых высока вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД), а также для активного проведения профилактических мероприятий. Распространенность Ож нарастает во всем мире и особенно интенсивно у детей [2], одновременно увеличивается частота диагностики МС. Согласно последним исследованиям, у > 2 млн. подростков, большинство из которых имеют ИзМТ, присутствуют признаки МС [3]. По результатам выборочных исследований, в России ИзМТ имеют не менее 30% населения и 25% страдают Ож. В детском возрасте Ож имеют 5,5%, проживающих в сельской местности, и 8,5% – в городской [4].

Развитие и рост организма ребенка в детстве и период пубертата сопровождаются закономерными анатомо-физиологическими и метаболическими изменениями; каждый период детства отличается своими особенностями как в норме, так и при различных заболеваниях. Использование критериев МС, принятых для взрослой популяции, у детей и подростков считается спорным [3]. Консенсус Международной Диабетической Федерации (МДФ) определил необходимость дальнейших исследований с целью поиска четких критериев диагностики детского МС. В настоящее время для детей в возрасте 10-16 лет МДФ утверждены следующие критерии МС: повышение в сыворотке крови содержания триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,03$ ммоль/л, повышение глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л [5].

На приеме у гастроэнтеролога дети с ИзМТ составляют до 30% пациентов [6]. Если у взрослых частота и тяжесть течения эзофагита, нарушения моторики, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни тесно коррелируют со степенью избытка МТ [7-9], то у детей в целом отсутствуют различия в частоте заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ [10-12]. Частота поражений пищевода по результатам эндоскопического исследования достигает 70% и не зависит от МТ [13].

Важными факторами формирования патологии верхних отделов пищеварительного тракта являются отягощенная наследственность по заболеваниям

пищеварительной системы, стрессы, нарушения пищевого поведения, приводящие к развитию ИзМТ и Ож [14,15]. Для детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и имеющих превышение МТ, характерно увеличение количества общего белка в рационе при дефиците белка животного происхождения при сниженном количестве потребления углеводов по сравнению с возрастной нормой [12].

Увеличение МТ (ИзМТ и Ож) является результатом хронического положительного энергобаланса и регулируется эндокринной и центральной нервной системами. Жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган с высокой метаболической активностью. Адипоциты продуцируют и секретируют протеины – адипокины, которые действуют как настоящие гормоны, регулирующие потребление и расход энергии. Многие из этих гормонов вносят существенный вклад в развитие атеросклероза и хронического воспалительного процесса [16] и рассматриваются как биомаркеры дисфункции основных метаболических систем организма.

Лептин – гормон, продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и изменяется при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, также циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме [17].

Содержание лептина в сыворотке крови с прогрессированием Ож возрастает у мужчин и женщин, но при любой степени Ож концентрация лептина в крови у женщин выше, чем у мужчин. Половой диморфизм лептина, циркулирующего в крови, не наблюдается ни в детстве, ни в раннем пубертате, но он становится очевидным в позднем пубертате, что предполагает наличие взаимосвязи между лептином, уровнем половых гормонов и индексом МТ (ИМТ) [18]. Высокий уровень лептина в сыворотке крови является независимым предиктором накопления факторов риска (ФР) ССЗ как у детей с нормальной или ИзМТ, так и в обследуемой группе в целом [19].

Еще один гормон, продуцируемый жировой тканью, адипонектин, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и противовоспалительным действиями. Концентрация адипонектина в сыворотке крови одна из самых высоких по сравнению с другими адипокинами. Адипонектин, вероятно, улучшает чувствительность рецепторов к инсулину, и ингибирует воспаление в стенке сосудов. При Ож уровень гормона снижен, а при уменьшении

МТ возрастает. Гипоадипонектинемия может способствовать развитию ИР и ускорять атерогенез при ИзМТ [16].

Одним из наиболее ранних проявлений атеросклеротических заболеваний считают дисфункцию сосудистого эндотелия; патофизиологически она связана с последующим прогрессированием атеросклероза и его клиническими осложнениями. Среди факторов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий кровеносных сосудов, следует назвать как хорошо известные ФР ССЗ, включая артериальную гипертензию (АГ), дислипотемию (ДЛП), ИР, сахарный диабет (СД), так и окислительный стресс, хроническое воспаление и продукцию жировой тканью проатерогенных адипокинов [20]. Дисфункция эндотелия при АО обусловлена снижением продукции оксида азота (NO) или его биодоступности [21].

NO опосредует целый ряд физиологических процессов, включая регуляцию сосудистого тонуса, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, формирование иммунного ответа и нейротрансмиссию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток [22]. Одновременно снижение концентрации NO, синтезирующегося в эндотелиальных клетках сосудистой стенки, считают одной из основных причин дисфункции эндотелия (ДЭ), имеющей место при таких патологических состояниях, как ДЛП, СД 2 типа, АГ, сердечная недостаточность [23]. ДЭ, обусловленная сниженной продукцией NO, считается одним из ранних маркеров атеротромбоза и ишемической болезни сердца [22,24].

Поскольку период полового созревания имеет свои анатомо-физиологические и ярко выраженные метаболические особенности, можно предположить существование ранних предикторов МС у детей с ИзМТ.

Цель настоящего исследования — изучить отклонения показателей функционирования основных метаболических систем организма у детей в возрасте 10-15 лет, с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, в зависимости от МТ.

Материал и методы

Обследованы 200 детей в возрасте 10-15 лет, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Основную группу (ОГ) составили 127 детей (46 девочек и 81 мальчик) с превышением МТ разной степени. Группу сравнения (ГС) составили 73 ребенка (29 девочек и 44 мальчика) с нормальной МТ. Все дети находились под наблюдением в отделении старшего возраста, поликлиническом отделении и консультативно-диагностическом центре ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова.

У всех детей в день исследования утром натощак осуществляли забор крови из локтевой вены. Сыворотку крови получали центрифугированием при 4°C в течение 15 мин при 2500 об/мин. Содержание ХС и ТГ в сыво-

ротке крови оценивали энзиматически на автоанализаторе "Airone-200" (Италия) с помощью наборов фирмы "Human" (Германия). Содержание ХС ЛВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) Na-солью фосфовольфрамовой кислоты. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на том же анализаторе и с использованием наборов той же фирмы.

Уровень базального инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов фирмы DSL, США. ИР оценивали по индексу НОМА, который хорошо коррелирует с данными эугликемического "клемп-теста". Индекс НОМА — это отношение произведения концентраций инсулина и глюкозы натощак к коэффициенту 22,5 [25]. ИР диагностировали при значении индекса НОМА > 3,2. Гиперинсулинемией (ГИ) считали повышение концентрации базального инсулина > 18 мкЕД/мл или выброс инсулина > 150 мкЕД/мл при проведении стандартного глюкозотолерантного теста с определением уровня инсулина в трех точках. Результаты оценивали по нормативам базального инсулина [26].

Уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови также определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов фирмы DSL, США (лептин) и BioVendor, Чехия (адипонектин).

Концентрацию конечных стабильных метаболитов NO (сумму нитратов и нитритов в сыворотке крови измеряли колориметрическим методом с помощью реактива Грисса в собственной модификации [27].

При статистическом анализе использовали статистический пакет NCSS-2004 и PASS-2005 (NCSS, США). Для анализа частоты ГИ и ИР применяли модуль NCSS/Commonly Used Procedures/Analysis /Two Proportions Test; нижняя граница доверительного интервала (ДИ) рассчитывалась по методу logarithm (Katz). Статистические характеристики уровней лептина и адипонектина определяли в модуле Descriptive Statistics. Поскольку гипотеза Н0 о нормальности выборки отвергалась, сравнение групп производили с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона (модуль Two-Sample Test Report).

Результаты и обсуждение

Группа обследованных детей с избыточным весом была разделена на 2 подгруппы в зависимости от ИМТ. В качестве критерия оценки степени превышения МТ у детей использовали рекомендованные ВОЗ величины SDS (Standard Deviation Score) (таблица 1). Для определения этого параметра применяли программу, которая вычисляет стандартное отклонение ИМТ (Growth Analyser 3.5, Dutch Growth Foundation).

Таблица 1
Оценка МТ в зависимости от SDS ИМТ

МТ	SDS по ИМТ
Нормальная	-0,99–0,99
Избыточная	1,0–1,99
Ож Умеренное	2,0–2,49
Морбидное	> 2,5

Таблица 2

Показатели спектра липопротеидов (Ме) в сыворотке крови детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ

Показатель	Норма	ОГ n=34	ГС n=24
ХС, ммоль/л	Мальчики 3,08 – 5,23	4,40	4,45
	Девочки 3,21 – 5,20		
ТГ, ммоль/л	Мальчики 0,36 – 1,41	0,95	0,89
	Девочки 0,42 – 1,48		
ХС ЛВП, ммоль/л	Мальчики 0,96 – 1,91	1,12	1,28
	Девочки 0,96 – 1,91		
ХС ЛНП, ммоль/л	Мальчики 1,66 – 3,44	2,66	2,62
	Девочки 1,76 – 3,52		

В ОГ ИзМТ (SDS = 1,07-1,99) имели 82 ребенка, 45 детей страдали Ож (SDS = 2,02-3,52). Установлено, что по показателю SDS различия достоверны на уровне значимости $p \leq 0,01$, а по возрасту и росту различия отсутствуют; иными словами, по этим показателям группы были однородны.

С целью выявления ранних предикторов МС у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ изучали содержание показателей тех метаболических систем, нарушение которых сопряжено с развитием МС у взрослых, в первую очередь, спектр липопротеидов, показатели ИР, уровень конечных стабильных метаболитов NO в сыворотке крови.

Анализ липидного профиля был выполнен у 34 детей из ОГ (13 девочек и 21 мальчик) с ИзМТ (SDS=1,8) и 24 детей из ГС (10 девочек и 14 мальчиков) с нормальной МТ (SDS=0,39). Различия в содержании липидов сыворотки крови у детей с ИзМТ и нормальной МТ отсутствовали; показатели липидного спектра в обеих группах не превышали значений, принятых за норму для детей соответствующего возраста и пола (таблица 2). Полученные данные согласуются с итогами Боголусского исследования, в котором показано, что положительная корреляция между МТ и уровнем ХС ЛНП появляется лишь в возрасте > 22 лет, у младших участников корреляция отсутствовала [28].

Ранняя диагностика нарушения обмена углеводов у детей и подростков позволяет, в большинстве случаев, предупредить развитие СД в молодом воз-

расте. В таблице 3 представлены результаты анализа частоты нарушений углеводного обмена у детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ. Из ОГ в анализ включены 56 детей (23 девочки и 33 мальчика) с ИзМТ (SDS=1,83); ГС составили 20 детей (7 девочек и 13 мальчиков) с нормальной МТ (SDS=0,2).

Согласно проведенному анализу, у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ уровень глюкозы натощак не превышал физиологической нормы и был одинаков в обеих группах. ГИ по базальному инсулину и ИР у детей с ИзМТ выявлялись статистически значимо чаще, чем у детей из ГС.

Анализ уровня в сыворотке крови конечных стабильных метаболитов NO как показателей функциональной активности сосудистого эндотелия не выявил различий между детьми, страдающими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта с ИзМТ и нормальной МТ: значения Ме и Мин-Макс составили: 64 (34,15-302,87) мкМ суммарных нитратов и нитритов в ОГ (n=32) и 67,5 (35,3-253,67) мкМ в ГС (n=24), соответственно.

Результаты определения концентрации важнейших маркеров функциональной активности жировой ткани – лептина и адипонектина – в сыворотке крови детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ представлены в таблице 4. Из ОГ в анализ вошли 28 детей (12 девочек и 16 мальчиков) с ИзМТ (SDS=1,71); ГС составил 21 ребенок (8 девочек и 13 мальчиков) с нормальной МТ (SDS=0,09). Концентрация лептина в сыворотке крови детей с ИзМТ достоверно выше по сравнению с показателями у детей с нормальной МТ. У детей с ИзМТ обнаружена значимая корреляционная связь между степенью превышения МТ и уровнем лептина ($r=0,82$).

Были проанализированы зависимости уровня лептина в сыворотке крови детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта от пола и МТ. Хотя объем выборок не позволяет оценить уровень значимости различий медианы в подгруппах девочек и мальчиков, следует отметить, что у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ отсутствует половой диморфизм концентрации лептина в сыворотке

Таблица 3

Нарушения обмена углеводов у детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ, Ме

Показатель	ОГ n=56	ГС n=20	Критерий χ^2	Нижняя граница 95%ДИ
Глюкоза крови натощак, < 5,6 ммоль /л	4,8	4,8	$p > 0,05$	-
ИР НОМА >3,2	54%	15%	$p < 0,001$	1,4
ГИ по базальному инсулину >18 мкЕД/мл	38%	5%	$p < 0,002$	1,3

Содержание лептина, адипонектина и их соотношение в сыворотке крови детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, в зависимости от МТ

Группа	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	Лептин/Адипонектин
	Ме (Мин-Макс)	Ме (Мин-Макс)	Ме (Мин-Макс)
ОГ n=28	16,8 (0,7–70)	8,4 (2,4–18)	$2,5 \cdot 10^{-3}$ (0,2–15,86)·10 ⁻³
ГС n=21	2,6 0,2–33	10,4 (2,8–19)	$0,25 \cdot 10^{-3}$ (0,02–4,25)·10 ⁻³
p между группами	< 0,01	0,04	< 0,01

крови (Ме лептина у девочек – 18 нг/мл, мальчиков – 15,2 нг/мл), в то время как у детей из ГС половой диморфизм сохраняется (Ме лептина у девочек – 8,3 нг/мл, мальчиков – 0,9 нг/мл).

Концентрация адипонектина в группе детей с ИзМТ оказалась достоверно ниже, чем в ГС, хотя показатели гормона не выходят за пределы существующих норм. Для мальчиков 6–12 лет нормальный уровень адипонектина составляет $10,8 \pm 3,3$ мкг/мл, для девочек 6–12 лет – $12,3 \pm 4,5$ мкг/мл [19]. В 13 лет Ме нормального уровня адипонектина в сыворотке крови у мальчиков составляет 8,6 мкг/мл, у девочек – 10,4 мкг/мл. В 16 лет – 7,9 и 9,9 мкг/мл соответственно [29].

Доказано, что лептин и адипонектин обладают про- и антиатерогенными свойствами, соответственно, а величина отношения лептин/адипонектин рассматривается как новый маркер атеросклероза [30] и дополнительный компонент МС при тяжелом Ож у взрослых пациентов [31].

Рассчитано отношение лептин/адипонектин в сыворотке крови детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от МТ; полученные результаты представлены в таблице 4. У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и с ИзМТ величина отношения лептин/адипонектин, как показателя функциональной активности жировой ткани, статистически значимо выше, чем у детей с нормальной МТ.

Таким образом, в работе выполнен комплексный анализ показателей важнейших метаболических систем, нарушения которых лежат в основе ряда хронических неинфекционных заболеваний у взрослых. Оценка обмена углеводов показала, что ИР, оцениваемая и как ГИ, и по индексу НОМА, обнаруживали достоверно чаще у детей с ИзМТ по сравнению с детьми с нормальной МТ. До настоящего времени единые критерии оценки ИР, особенно у детей и подростков, отсутствуют. Трактовка ее у подростков противоречива и затруднительна, поскольку в период пубертата вследствие снижения чувствительности рецепторов к инсулину, это состояние расценивается как физиологическое. У детей с ИзМТ и не имеющих заболеваний пищеварительного тракта, ИР при-

сутствует с той же частотой ~ 47%, что и в настоящем исследовании [32]. Полученные результаты позволяют предположить, что причиной нарушения углеводного обмена у детей с избыточной МТ в большинстве случаев является алиментарный фактор, а формирование патологии пищеварительной системы вторично и, как правило, служит следствием нарушения пищевого поведения, диетических погрешностей и развивающихся метаболических нарушений. В предыдущих исследованиях [33] частота выявления ИР у детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и имеющих превышение МТ, не зависела от степени ее превышения ($p > 0,05$). Отмечено отсутствие корреляционной связи ($r = 0,1$) между уровнем базального инсулина и степенью превышения МТ (ИзМТ и Ож). Согласно литературным данным имеет место тесная корреляция между превышением МТ и развитием ИР [34], однако эти исследования проводились среди детей старшего возраста и среди взрослых. Возможно, отсутствие корреляции между степенью превышения МТ и ИР является особенностью более раннего детского возраста.

Анализ компонентов, наличие которых у взрослых позволяет диагностировать МС, среди группы детей с экзогенным Ож (средний возраст $10,1 \pm 2,3$ лет) показал, что чаще всего встречается увеличение окружности талии, как свидетельство АО, и АГ, а самыми редкими признаками МС оказались ДЛП и базальная ГИ. При этом значения индекса НОМА и степени базальной ГИ как показателей ИР статистически значимо возрастали ($p < 0,05$) при наличии ≥ 3 компонентов МС [35].

Работы, выполненные на крысах, показали, что при отсутствии ограничений в диете у животных развивалась гиперлептинемия, лептинорезистентность, ГИ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, СД и ДЛП [5]. Исследователи, опираясь на данные, полученные в эксперименте и при клинических работах, предположили, что скорее гиперлептинемия, чем ГИ может играть ключевую роль в генезе ССЗ [3].

У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта концентрация лептина в сыворотке крови зависит от МТ, при этом половой

диморфизм гормона нарушается у детей с ИзМТ. Согласно данным литературы у мальчиков уровень лептина статистически значимо ниже ($p=0,0006$), чем у девочек, а у детей с ИзМТ концентрации лептина статистически значимо выше ($p=0,0001$), чем у детей с нормальной МТ [36]. Исследование, проведенное среди здоровых школьников 10-18 лет, показало, что уровень лептина зависит как от пола, так и от степени полового созревания ребенка (оценка по Таннеру I→V). Среднее значение уровня лептина у девочек препубертатного возраста (Таннер I) $7,15\pm 7,03$ нг/мл, а у девочек периода зрелого пубертата (Таннер V) $9,78\pm 5,97$ нг/мл ($p>0,05$); корреляция между содержанием лептина и уровнем полового развития по Таннеру отсутствовала. Ме лептина в группе 80 девочек в возрасте 10-16 лет составляла 6 нг/мл. У мальчиков, наоборот, получено снижение уровня циркулирующего лептина в период полового созревания с $5,13\pm 4,61$ нг/мл (Таннер I) до $2,23\pm 2,31$ нг/мл (Таннер V), хотя различия статистически незначимы. Ме лептина в группе 95 мальчиков в возрасте 10-16 лет составляла 2 нг/мл. Количество жировой массы коррелировало ($r=0,85$, $p<0,0001$) с уровнем лептина. Различия в концентрации лептина у детей зависят от количества жировой ткани, ИМТ и пола ребенка. Поскольку у девочек и мальчиков состав тела в период пубертата изменяется неодинаково, уровень лептина отражает эти половые отличия [18]. Одновременно, в другом исследовании у девочек с нормальной МТ отмечалось равномерное нарастание уровня лептина в сыворотке крови в течение периода полового созревания с $2,51$ нг/мл (Ме) Таннер I до $6,24$ нг/мл (Ме) Таннер V. У мальчиков с нормальной МТ, наоборот, максимальный уровень лептина в сыворотке крови имел место в начале периода полового созревания $2,19$ нг/мл (Ме) Таннер II, снижаясь до $0,71$ нг/мл (Ме) Таннер V [37]. Достижение пороговой величины жировой МТ является необходимым для инициации процессов полового созревания и поддержания фертильности у женщин. Вероятно, лептин является медиатором между жировой массой (аккумуляция энергии) и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью у человека. У самок мышей лептин стимулирует половое развитие и репродуктивную функцию [18].

Полученный уровень гиперлептинемии по Ме близок к показателям лептина у детей 10-18 лет,

страдающих Ож, у которых отсутствовал половой диморфизм лептина, а уровень гормона составлял $18,1-18,9$ нг/мл [19]. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень лептина в сыворотке крови у детей с ИзМТ и Ож практически одинаковый. Это, по-видимому, свидетельствует о раннем развитии гиперлептинемии уже у детей с ИзМТ при достижении “критического уровня” жировой ткани, продуцирующей лептин.

У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ уровень адипонектина достоверно ниже, а величина отношения лептин/адипонектин достоверно выше, чем у детей с нормальной МТ. В работах последних лет, посвященных изучению ФР ССЗ у страдающих Ож детей и подростков, снижение уровня адипонектина рассматривается как независимый предиктор МС и фактор высокого риска развития ССЗ [19,38].

В настоящей работе у детей в возрасте 10-15 лет с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и ИзМТ по сравнению с детьми, имеющими нормальную МТ, были обнаружены значительные метаболические изменения: статистически значимое возрастание частоты ИР, уровня лептина и повышение отношения лептин/адипонектин в сыворотке крови.

В совокупности, результаты данного исследования позволяют предположить, что нарушения, предшествующие формированию МС в детском возрасте, обнаруживают у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта не только при сформировавшемся Ож, а уже при ИзМТ. Вероятно, именно достижение определенного количества жировой ткани – “критической массы”, способствует развитию ИР, нарушению продукции лептина и адипонектина и, в итоге, развитию комплекса аномалий, предшествующего МС и СД. Полученные результаты позволяют рассчитывать на то, что активные лечебно-профилактические мероприятия, начинающиеся с детского возраста, и направленные, прежде всего, на изменение пищевого поведения и образа жизни, помогут нормализовать МТ и снизить риск формирования атерогенных метаболических нарушений у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Литература

1. Martos R, Valle M, Morales RM, et al. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. *Metabolism* 2009; May 27 [Epub ahead of print].
2. Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med* 2002; 346: 854-5.
3. Pietrobelli A, Malavolti M, Battistini NC, Fuiano N. Metabolic syndrome: a child is not a small adult. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3(Suppl 1): 67-71.
4. Петеркова В.А., Ремизов О.В. В кн.: “Ожирение” (под ред. акад. РАН, РАМН И.И. Дедова и член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко). Москва “МИА” 2004: 312-30.
5. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. (IDF Consensus Group). The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (5): 299-306.
6. Elitsur Y, Lawrence Z. The prevalence of obesity and elevated liver enzymes in children at a university gastroenterology clinic. *W V Med J* 2004; 100(2): 67-9.

7. Fisher B, Pennathur A, Mutnick J. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2290-4.
8. Lauren B, Gerson LB. The impact of body mass index, GERD symptom duration, tobacco and alcohol consumption and family history on a Barrets esophagus prediction. *Dig Dis Week* 2003; M1760.
9. El-Serag H, Graham D, Satia J. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243-50.
10. Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Юрьев В.В. Особенности питания подростков с различным трофологическим статусом, страдающих хроническим гастродуоденитом. *Вестник СПб Мед академ. И.И. Мечникова. СПб* 2007; 3: 48-53.
11. Гурьева Е.Н., Корнеев Д.В., Ковалева А.В. и др. Сопутствующая гастродуоденальная патология у детей с метаболическим синдромом. *Вопр детской диетол* 2007; 5 (1): 41-2.
12. Карян Г.Л. Особенности метаболического и психологического статуса у детей с патологией верхних отделов ЖКТ и превышением массы тела. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 2008.
13. Цветков П.М. Алгоритм эндоскопической диагностики заболеваний пищевода у детей. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 2002.
14. Ogden C, Yanovski S, Carrol M, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087-100.
15. Timlin MT, Pereira MA, Story M, Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics* 2008; 121 (3): e638-45.
16. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity Res* 2004; 12 (6): 962-71.
17. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 67-80.
18. Brand o CMA, Lombardi MT, Nishida SK, et al. Serum leptin concentration during puberty in healthy nonobese adolescents. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (10): 1293-6.
19. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. Adipokines and the Prediction of the Accumulation of Cardiovascular Risk Factors or the Presence of Metabolic Syndrome in Elementary School Children. *Circ J* 2008; 72(11): 1874-8.
20. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14 (5): 365-9.
21. Taddei S, Ghiadoni L, Salvetti G, et al. Obesity and endothelial dysfunction. *G Ital Cardiol (Rome)* 2006; 7 (11): 715-23.
22. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
23. Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 562-71.
24. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 572-9.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
26. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек подростков. Методические рекомендации № 42 ЭНЦ РАМН 2005; 15 с.
27. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. *Клин лабораторн диагн* 2005; 6: 15-8.
28. Parizkova J, Hils A. Childhood obesity: Prevention and treatment. *USA* 2001; 422 p.
29. Punthakee Z, Delvin EE, O'Loughlin J, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (6): 2119-25.
30. Teta D, Maillard M, Halabi G, Burnier M. The leptin/adiponectin ratio: potential implications for peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S112-8.
31. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, et al. UCP1 -3826 AG+GG genotypes, adiponectin and leptin/adiponectin ratio in severe obesity. *J Endocrinol Invest* 2009. [Epub ahead of print].
32. Ооржак У.С. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности апоптоза адипоцитов у детей с ожирением. Автореф диссер канд мед наук. Красноярск 2006.
33. Дубровская М.И., Карян Г.Л., Усачева Е.М., и др. Особенности метаболического и психологического статуса детей, страдающих заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и имеющих избыточную массу тела. *Вопр современ детск диетол* 2008; 6 (6): 5-10.
34. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, et al. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism* 1990; 39 (5): 452-9.
35. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, et al. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2006; 62 (2): 125-33.
36. Venner AA, Doyle-Baker PK, Lyon ME, Fung TS. A meta-analysis of leptin reference ranges in the healthy paediatric prepubertal population *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 65-72.
37. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (9): 2904-10.
38. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189(2): 401-7.

Поступила 29/06-2009

Оценка индивидуальной динамики variability сердечного ритма кардиальных больных в процессе лечения

Е.Я. Парнес

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Individual dynamics of heart rate variability in treated cardiac patients

E.Ya. Parnes

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Найти показатели, наиболее полно отражающие динамику variability сердечного ритма (ВСР) в процессе лечения кардиальных больных.

Материалы и методы. Отобраны 145 пар измерения ВСР за 24 ч у больных, лечившихся по поводу артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии. В анализ включены наиболее часто используемые показатели ВСР: SDNN, SDNNindex, r-MSSD, треугольный индекс, LF (низкочастотный спектр ВСР), HF (высокочастотный спектр ВСР), общую мощность (ОМ) спектра ВСР. Параметры исследовали за сутки, за периоды бодрствования и ночного сна. Изменение параметра ВСР считали в том случае, когда он при повторном измерении отличался от предыдущего более чем на 5%.

Результаты. Однонаправленность изменения всех показателей ВСР за 24 ч, за день и ночь была установлена только в 8 (7,8%) случаях. Корреляционный анализ по Спирману показал, что высокая связь ($r > 0,6$) с изменением других показателей ВСР чаще всего наблюдалась у показателей SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄. Однонаправленное изменение SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄ отмечено в 68,9% случаев. Однонаправленное изменение этих параметров имело место в 87,4% случаев; SDNNindex₂₄ и r-MSSD₂₄ – в 71,8% случаев; r-MSSD₂₄ и OM₂₄ – в 81,5% случаев.

Заключение. Если использовать один показатель ВСР, то для оценки динамики ВСР лучше исследовать SDNNindex₂₄, т. к. процент совпадения динамики временных и спектральных параметров ВСР за 24 ч с динамикой этого показателя составил 71%, для r-MSSD₂₄ – 67% и OM₂₄ – 70%.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, variability сердечного ритма, параметры.

Aim. To identify the best markers of heart rate variability (HRV) dynamic in treated cardiac patients.

Material and methods. In total, 145 pairs of 24-hour HRV measurements were selected from the treated patients with arterial hypertension, coronary heart disease, and hypercholesterolemia. The analysis included the most widely used HRV parameters, such as SDNN, SDNN index, r-MSSD, triangular index, LF (low-frequency spectre of HRV), HF (high-frequency spectre of HRV), and total power (TP) of HRV spectre. All parameters were assessed throughout 24 hours, during day-time activity and night-time sleep. HRV parameters were regarded as being changed if the difference between two subsequent measurements was over 5%.

Results. The same direction of changes in all HRV parameters during 24 hours, day-time and night-time was observed only in 8 cases (7,8%). Spearman's correlation analysis demonstrated a strong correlation ($r > 0,6$) between SDNN index₂₄, r-MSSD₂₄, OM₂₄ and changes in other HRV parameters. Unidirectional changes for SDNN index₂₄, r-MSSD₂₄ and OM₂₄ were observed in 68,9% of the cases; for SDNN index₂₄ and OM₂₄ – in 87,4%; for SDNN index₂₄ and r-MSSD₂₄ – in 71,8%; and for r-MSSD₂₄ and OM₂₄ – in 81,5%.

Conclusion. In assessing HRV dynamics, SDNNindex₂₄ was the most informative parameter, since its dynamics coincided with the temporal and spectral HRV parameter dynamics in 71%. For r-MSSD₂₄, this percentage reached 67%, and for OM₂₄ – 70%.

Key words: Coronary heart disease, heart rate variability, parameters.

Метод оценки variability сердечного ритма (ВСР) относится к высокоинформативным методам (класс I) определения прогноза в плане внезапной коронарной смерти с уровнем доказательности А [1].

Учитывая, что показатели ВСР каким-то образом связаны с механизмами, определяющими плохой прогноз, вполне естественно, что исследователи пытаются использовать динамику параметров ВСР с целью оценки качества лечения. При этом предполагают, что адекватная терапия должна уменьшить патологическое влияние факторов, определяющих плохой прогноз, а в результате этого должна улучшиться ВСР.

В предыдущих работах было показано, что использование для оценки динамики ВСР спектральных показателей за 5 мин неправомерно, т. к. даже при соблюдении строгих условий проведения исследования, колебания значений ВСР были очень существенны, различаясь иногда в 20–50 раз в течение 1 ч [2]. Следовательно, с целью оценки динамики ВСР необходимо исследовать кардиоинтервалы в течение не менее 2 ч, при этом наиболее воспроизводимым является исследование ВСР за 24 ч [2]. Тем самым были подтверждены рекомендации, изложенные в руководстве по использованию ВСР в клинике [3].

Однако при анализе ВСР используется не менее 7 временных показателей и 4 спектральных [3,4]. Часто изменение этих показателей ВСР происходит не однонаправлено. В связи с этим возникает вопрос, какой показатель наиболее четко отражает динамику ВСР; на основании изменения каких параметров можно судить об улучшении или ухудшении ВСР?

Материал и методы

Для решения этой задачи были отобраны 145 пар измерений ВСР за 24 ч у 86 больных, лечившихся по поводу артериальной гипертензии (АГ) (n=8), ишемической болезни сердца (ИБС) (n=51), гиперхолестеринемии (ГХС) (n=27). Больные АГ получали β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), индапамид, амлодипин. Больным ИБС назначали β-АБ, ИАПФ, аспирин, статины. Больные с ГХС обследованы до и после назначения статинов.

В анализ включили наиболее часто используемые показатели ВСР: стандартное отклонение от среднего всех R-R интервалов синусового происхождения (SDNN); средняя 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных за исследуемый интервал времени (SDNNindex); квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (r-MSSD); триангулярный индекс (Три); LF (низкочастотный спектр ВСР); HF (высокочастотный спектр ВСР); общую мощность (OM) спектра ВСР. Динамика временных показателей прослежена во всех 145 парах измерения, спектральные показатели – в 103 парах. Параметры исследовали за сутки (24 ч), за период бодрствования (д) и период ночного сна (н). Изменение параметра ВСР считали в том

случае, когда оно при повторном измерении отличалось от предыдущего более чем на 5%.

При статистическом анализе данных использовали программу Microsoft Excel, корреляционный анализ по Спирману. При корреляционном анализе сопоставляли отношение результатов первого измерения ВСР к повторному.

Результаты

Однонаправленность изменения всех показателей ВСР за 24 ч, за день и за ночь была установлена только в 8 случаях (7,8%). Если учитывать временные и спектральные показатели только за 24 ч, то однонаправленное их изменение наблюдалось в 18 случаях (17,5%). Однонаправленность изменения только спектральных показателей за 24 ч была в 40 (38,8%), а временных показателей за 24 ч в 41 (28,3%) случае.

Таким образом, настоящее исследование свидетельствует о том, что однонаправленное изменение показателей ВСР происходит достаточно редко.

Корреляционный анализ по Спирману продемонстрировал, что высокая связь ($r > 0,6$) с изменением других показателей ВСР чаще всего наблюдалась у SDNNindex₂₄ с r-MSSD₂₄ ($r=0,84$; $p > 0,001$), с SDNNindex_н ($r=0,83$; $p > 0,001$), с SDNNindex_д ($r=0,83$; $p > 0,001$), с OM₂₄ ($r=0,81$; $p > 0,001$), с r-MSSD_н ($r=0,74$; $p > 0,001$), с r-MSSD_д ($r=0,72$; $p > 0,001$), с OM_д ($r=0,69$; $p > 0,001$), с OM_н ($r=0,65$; $p > 0,001$); r-MSSD₂₄ с r-MSSD_д ($r=0,87$; $p > 0,001$), с r-MSSD_н ($r=0,86$; $p > 0,001$), SDNNindex₂₄ ($r=0,84$; $p > 0,001$), SDNNindex_н ($r=0,79$; $p > 0,001$), с OM₂₄ ($r=0,76$; $p > 0,001$), с SDNNindex_д ($r=0,67$; $p > 0,001$), с OM_д ($r=0,64$; $p > 0,001$), с OM_н ($r=0,62$; $p > 0,001$), с HF₂₄ ($r=0,63$; $p > 0,001$), с HF_д ($r=0,62$; $p > 0,001$), а также у показателя OM₂₄ с OM_н ($r=0,86$; $p > 0,001$), с SDNNindex_н ($r=0,82$; $p > 0,001$), с SDNNindex₂₄ ($r=0,81$; $p > 0,001$); с OM_д ($r=0,81$; $p > 0,001$), с r-MSSD₂₄ ($r=0,76$; $p > 0,001$), с r-MSSD_н ($r=0,71$; $p > 0,001$), с SDNNindex_д ($r=0,64$; $p > 0,001$), с r-MSSD_д ($r=0,62$; $p > 0,001$).

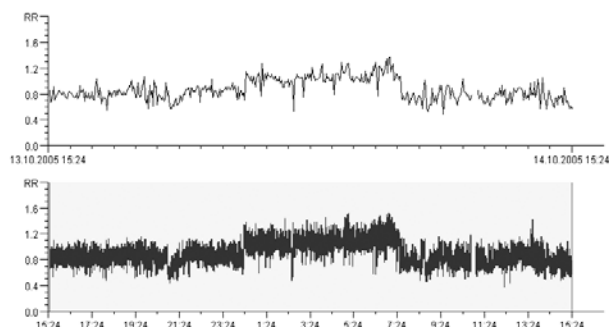
Важно отметить, что изменение только этих трех показателей коррелировало с изменением всех других изученных параметров ВСР. При этом наименьшая корреляционная связь изменения SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄ отмечалась с LF_д ($r=0,30$; $p > 0,002$); ($r=0,28$, $p > 0,005$); ($r=0,28$, $p > 0,004$) соответственно.

Не обнаружили преимущества выделения показателей ВСР в ночное или дневное время. Оказалось, что хуже всего использовать для оценки динамики ВСР SDNN₂₄, т.к. отсутствовала связь его изменения с динамикой спектральных показателей LF_д и HF_д, а также спектральные показатели ВСР LF_д и HF_д, т. к. наибольшая корреляционная связь изменения LF_д достигала $r=0,36$, $p > 0,0023$ с динамикой показателя r-MSSD_д, при этом не было установлено связи с динамикой показателей SDNN₂₄, Три₂₄,

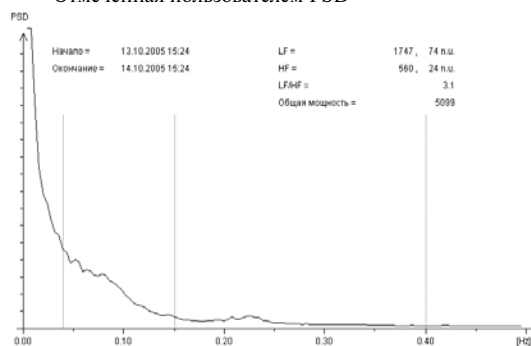
Статистика variability ЧСС

Время начала	13.10.2005 15:24
Время окончания	14.10.2005 15:24
CLV (Cycle Length Variability, SDRR):	155 ms
r-MSSD (root mean square):	37 ms
SDSD:	37 ms
SDANN:	156 ms
SDNNIDX:	71 ms
pNN50 шт...:	8444
pNN50:	8.5 %
Всего сокращений:	101814
Нормальных сокращений:	99563
HRVti	41

Тахограмма



Отмеченная пользователем PSD

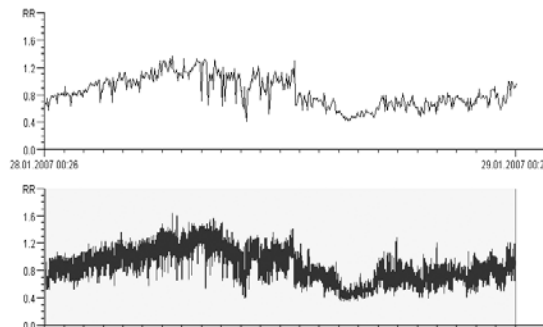


А.

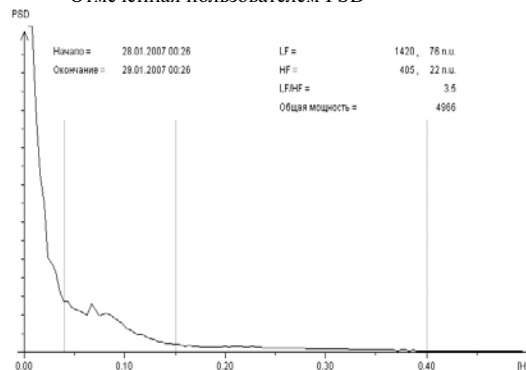
Статистика variability ЧСС

Время начала	28.01.2007 00:26
Время окончания	29.01.2007 00:26
CLV (Cycle Length Variability, SDRR):	217 ms
r-MSSD (root mean square):	33 ms
SDSD:	33 ms
SDANN:	212 ms
SDNNIDX:	71 ms
pNN50 шт...:	7720
pNN50:	7.2 %
Всего сокращений:	110472
Нормальных сокращений:	107248
HRVti	51

Тахограмма



Отмеченная пользователем PSD



Б.

Рис. 1 Показатели ВСР у здорового человека, выполненные с интервалом 1 год и 3 мес. А. Во время СМ ЭКГ движения ограничивались в основном сидением в кресле перед компьютером. Б. Во время СМ ЭКГ совершалась длительная лыжная прогулка.

HF₂₄, SDNN_д, HF_д, SDNN_н, Три_н, r-MSSD_н, HF_н. А динамика HF_д была тесно связана только с динамикой r-MSSD_д (r=0,56; p>0,0001) и отсутствовала связь с изменением SDNN₂₄, Три₂₄, LF₂₄, LF_д, SDNN_н, Три_н, LF_н.

Таким образом, наиболее согласованно изменяющимися показателями ВСР за 24 ч наблюдения являются SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄.

Для того чтобы решить вопрос, надо ли использовать эти три показателя в совокупности, или можно выбрать только один с целью оценки динамики ВСР, сопоставили заключения (увеличилась, снизилась, без изменений) у каждого больного по исследованным параметрам ВСР.

Если использовать все 3 указанных показателя ВСР – SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄, то эти пока-

затели однонаправленно изменялись в 68,9% случаев. Если исследовать только SDNNindex₂₄ и OM₂₄, то в 87,4% случаев. Если SDNNindex₂₄ и r-MSSD₂₄, то в 71,8% случаев. А при использовании r-MSSD₂₄ и OM₂₄, в 81,5%.

Таким образом, при использовании 2 показателей ВСР для оценки ее динамики целесообразно исследовать SDNNindex₂₄ и OM₂₄.

Если использовать один показатель ВСР, то лучше SDNNindex₂₄, т. к. процент совпадения динамики временных и спектральных параметров ВСР за 24 ч с динамикой этого показателя составил 71%, для OM₂₄ – 70% и для r-MSSD₂₄ – 67%.

При исследовании параметров ВСР изучены 7 результатов мониторинга у одного здорового человека на протяжении 7 лет, при этом двигатель-

ная активность в разные дни исследования существенно отличалась. Оказалось, что больше всего варьировали показатели ОМ ($\sigma=0,39$), пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек., к общему количеству NN интервалов (pNN50) ($\sigma=0,37$), HF ($\sigma=0,35$), LF ($\sigma=0,27$). Меньше всего были подвержены колебаниям SDNNindex₂₄ ($\sigma=0,14$) и ТрИ ($\sigma=0,17$). Вариабельность средних значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки при этом была не очень высока ($\sigma=0,14$).

Обсуждение

Известно, что показатель SDNNindex₂₄ отражает вегетативное влияние на синусовый ритм, в основном определяющееся парасимпатическим воздействием и адекватностью проведения парасимпатического стимула к клеткам-пейсмейкерам синусового узла [4-8]. При этом существенную роль в усилении сигнала, поступающего по парасимпатическим волокнам, играет синтезируемый в нервных окончаниях оксид азота (NO) в результате активации нейрональной NO синтазы (nNOS), расположенной, главным образом, в предсердиях, коронарных артериях, синоатриальном и атриовентрикулярном узлах [8]. Было показано, что nNOS находится в единичных миоцитах синусового узла и определяет NO-зависимый холинэргический ответ [6]. NO нейронального и эндотелиального происхождения модулирует нервную регуляцию работы сердца в норме, в результате потенцирования парасимпатических эффектов, уменьшая ЧСС у интактных животных [4-6]. Известно, что наличие факторов риска (ФР) ИБС ассоциировано с возникновением эндотелиальной дисфункции (ЭД), в т.ч. в результате нарушения функции NOS [9-11].

В связи с этим существует гипотеза, что плохой прогноз больных ИБС, который определяется низкими значениями показателей ВСР, в существенной мере обусловлен снижением парасимпатического компонента ВСР в результате утраты способности NO осуществлять парасимпатическую регуляцию сердечного ритма, которую в нормальных физиологических состояниях сообща выполняют nNOS в сердечных ганглиях и эндотелиальная NOS (eNOS) в кардиомиоцитах [12].

С другой стороны, известно, что резкое снижение проведения парасимпатических импульсов на синусовый узел, получившее в литературе название "снижение парасимпатической защиты", способствует возникновению злокачественных нарушений ритма, а вследствие этого аритмической смерти [13-15].

Предыдущие исследования показали, что с увеличением числа ФР ИБС, а также в зависимости от тяжести течения ИБС показатели ВСР прогрессивно снижаются. При этом в первую очередь снижается парасимпатическое влияние. Иными словами

у практически здоровых людей, но курящих и/или с ГХС, ожирением, показатели γ -MSSD и HF оказались значительно ниже, чем у здоровых без ФР, при этом другие параметры ВСР значимо не различались [16]. Таким образом, можно сделать вывод, что если именно эти показатели в первую очередь снижаются при патологии, то они же должны в большей степени повышаться при адекватном лечении.

К сожалению, показатели ВСР, отражающие преимущественно парасимпатическое влияние на ритм сердца, существенно зависят от ЧСС во время мониторингования. В настоящем исследовании изменение γ -MSSD и HF было тесно связано с изменением средней ЧСС ($r=0,57$, $p>0,001$ и $r=0,47$, $p>0,001$), соответственно. Поэтому использование этих показателей для оценки лечения, динамики состояния больного нецелесообразно из-за большой чувствительности к внешним воздействиям, приводящим к изменению ЧСС.

С другой стороны, известно, что на параметры ВСР, отражающие общую вариабельность, существенное влияние оказывает ультранизкочастотные и очень низкочастотные составляющие спектра ВСР, которые, в первую очередь, определяются колебаниями пульса в течение суток и связаны с особенностями жизнедеятельности пациента во время исследования. Таким образом, показатели общей ВСР, в первую очередь, такие как SDNN, SDANN и ТрИ, только частично отражают внутреннее состояние обследованного пациента.

В качестве подтверждения этих рассуждений приводятся тахограммы одного и того же здорового человека при разных режимах физической активности во время суток (рисунок 1). На одной тахограмме (А) во время суточного мониторингования (СМ) движения ограничивались в основном сидением в кресле перед компьютером. На второй тахограмме (Б) во время СМ совершалась длительная лыжная прогулка. Тахограммы и результаты анализа ВСР показали, что наиболее существенно отличались показатели SDNN – изменение на 40%, SDANN – 36%, HF – 38%, ТрИ – 24%, LF – 23%. В меньшей степени изменились γ -MSSD (12%) и pNN50% (15%). Практически не изменились ОМ – 2,6% и SDNNindex – 0%.

Таким образом, наиболее информативными и воспроизводимыми показателями, пригодными для оценки ВСР в динамике, являются SDNNindex и ОМ за сутки. Учитывая, что адекватная терапия сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается повышением активности NOS, косвенным подтверждением чему является улучшение функции эндотелия [17-20], естественно предположить, что это должно сопровождаться повышением проведения парасимпатических импульсов на синусовый узел. В связи с этим, динамика SDNNindex является наиболее адекватным параметром индивидуальной изменчивости ВСР в процессе лечения.

Литература

1. Priory SG, Aliot E, Blomstorm-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
2. Парнес Е.Я. Методологические особенности использования спектральных показателей ВСР в оценке состояния больного ИБС. Седьмая научно-практическая конференция. Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. Москва 2005; 98-106.
3. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinic use". Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
4. Malik M, Bigger J, Camm A, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
5. Balligand JL, Kobzik L, Han X, et al. Nitric oxide-dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 14582-5.
6. Elvan A, Rubart M, Zipes D. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. *Am J Physiol* 1997; 272: H263-71.
7. Han X, Kobzik L, Severson D, Shimoni Y. Characteristics of nitric oxide-mediated cholinergic modulation of calcium current in rabbit sino-atrial node. *J Physiology* 1998; 509(3): 741-54.
8. Takimoto Y, Aoyama T, Tanaka K, et al. Augmented expression of neuronal nitric oxide synthase in the atria parasympatically decreases heart rate during acute myocardial infarction in rats. *Circulation* 2002; 105: 490-6.
9. Ursell PC, Mayes M. Anatomic distribution of nitric oxide synthase in the heart. *Int J Cardiol* 1995; 50: 217-23.
10. Омеляненко М.Г., Краснова Л.Г., Полятыкина Т.С. и др. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин. *Кардиоваск тер профил* 2002; 1: 47-52.
11. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 111-6.
12. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al. 3rd. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *JACC* 1997; 29(2): 308-17.
13. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand J-L. Nitric Oxide and Cardiac Function. *Circ Res* 2003; 93: 388.
14. Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, et al. Patients with uncomplicated coronary disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart* 2000; 83(3): 290-4.
15. Manfrini O, Pizzi C, Trere D, et al. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1560-6.
16. Singer DH, Martin GJ, Magid N, et al. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 1988; 21 Suppl: S46-55.
17. Парнес Е.Я. Клиническое значение variabilityности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2007.
18. Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Явелов И.С., Аверков О.В. Нестабильная стенокардия. Влияние правастатина на результаты суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрических тестов. *Кардиология* 2001; 41(5): 4-8.
19. Pelat M, Dessy C, Massion P, et al. Rosuvastatin Decreases Caveolin-1 and Improves Nitric Oxide-Dependent Heart Rate and Blood Pressure Variability in Apolipoprotein E-/- Mice In Vivo. *Circulation* 2003; 107(19): 2480-6.
20. Pliquet RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 95(2): 700-4.

Поступила 26/11-2008

От коррекции эндотелиальной дисфункции к улучшению макрогемодинамики у больных хроническим легочным сердцем

В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, А.М. Щикота, О.И. Нестеренко, К.А. Алдушина, Т.М. Терехова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

From endothelial dysfunction correction to macrohemodynamics improvement in patients with chronic cor pulmonale

V.S. Zadionchenko, I.V. Pogonchenkova, A.M. Shchikota, O.I. Nesterenko, K.A. Aldushina, T.M. Terekhova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить особенности функционального состояния эндотелия, апоптоза, микро- и макрогемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложненной хроническим легочным сердцем (ХЛС) и оценить влияние высокоселективного β_1 -адреноблокатора (β_1 -АБ) небиволола на вышеперечисленные показатели.

Материал и методы. Выполнено комплексное обследование 38 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС (26 – с декомпенсированным ХЛС, 12 – с компенсированным ХЛС) в возрасте 46-77 лет. На ряду со стандартной терапией ХОБЛ и ХЛС, все пациенты получали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и небиволол 2,5-5,0 мг/сут. однократно в течение 6 мес.

Результаты. У больных ХЛС имеют место значительные нарушения эндотелиальной функции (ЭФ) в виде патологической гиперпродукции оксида азота (NO) в плазме крови и выдыхаемом воздухе, увеличения концентрации фактора Виллебранда, нарастания апоптоза. Выявлены признаки гиперкоагуляции, повышение агрегационной способности тромбоцитов, а также нарушение систолической и диастолической функций желудочков сердца. На фоне терапии небивололом было отмечено ограничение гиперпродукции NO в плазме крови до $13,34 \pm 1,44$ мкМ ($p < 0,01$) – при компенсированном ХЛС, до $18,86 \pm 1,23$ мкМ ($p < 0,001$) – при декомпенсированном ХЛС; выдыхаемом воздухе – до $11,4 \pm 1,07$ мкМ ($p < 0,001$) и до $24,57 \pm 1,14$ мкМ ($p < 0,001$), соответственно. Зафиксировано уменьшение содержания фактора Виллебранда, активности патологического апоптоза, улучшение реологических свойств крови и показателей центральной гемодинамики.

Заключение. Формирование ХЛС у больных ХОБЛ утяжеляет течение заболевания и во многом предопределяет неблагоприятный прогноз. Нарушение ЭФ – один из основных механизмов формирования и прогрессирования ХЛС. Небиволол в комплексной терапии ХЛС позволяет улучшить показатели центральной гемодинамики и реологические свойства крови, уменьшить степень эндотелиальной дисфункции и ограничить активность патологического апоптоза, что замедляет прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, оксид азота, небиволол.

Aim. To investigate the features of endothelial function, apoptosis, micro- and macrohemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic cor pulmonale (CCP), as well as to study the effects of a highly selective beta-1-adrenoblocker (B-1-AB) nebivolol on these parameters.

Material and methods. The study included 38 COPD patients with CCP (26 and 12 with CCP decompensation and compensation, respectively), aged 46-77 years. All participants received not only COPD and CCP therapy, but also an ACE inhibitor nebivolol (2.5-5 mg once a day) for 6 months.

Results. CCP patients were characterised by substantial endothelial dysfunction (ED), pathological NO hyper-

production, elevated level of Willebrand factor, and increased apoptosis. Additionally, hypercoagulation, platelet hyper-aggregation, and heart systolic and diastolic dysfunction were observed. Nebivolol therapy was associated with reduced NO hyper-production: in plasma – to $13,34 \pm 1,44$ mkm ($p < 0,01$) in CCP compensation and to $18,86 \pm 1,23$ mkm ($p < 0,001$) in CCP decompensation; in exhaled air – to $11,4 \pm 1,07$ mkm ($p < 0,001$) and $24,57 \pm 1,14$ mkm ($p < 0,001$), respectively. Reduced Willebrand factor levels and pathological apoptosis activity, as well as improved blood rheology and central hemodynamics, were also observed.

Conclusion. CCP in COPD patients aggravates the clinical course and the prognosis of the disease. ED is one of the main mechanisms of CCP development and progression. Nebivolol therapy, as a part of complex CCP management, improves central hemodynamics, blood rheology, endothelial function, decreases pathological apoptosis activity and therefore reduces CCP progression.

Key words: Chronic cor pulmonale, endothelial function, apoptosis, NO, nebivolol.

Медико-социальная значимость проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы неуклонно растет. Формирование хронического легочного сердца (ХЛС) является наиболее тяжелым ее осложнением. Неуклонно прогрессируя, ХЛС предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания и занимает третье место по частоте летальных исходов после инфаркта миокарда и артериальной гипертензии (АГ) [8,25].

Все большее значение в патогенезе ХЛС придается изменениям на клеточном и субклеточном уровнях, в частности, нарушениям функциональных свойств эндотелия и активизации процессов апоптоза, нарастающим по мере прогрессирования заболевания. При этом изменению эндотелиальной функции (ЭФ) легочных сосудов нередко отводится основная роль в формировании легочной гипертензии (ЛГ) и сердечной недостаточности (СН) у больных с ХЛС [1,14,22].

Рассматривать эндотелий сосудов как самостоятельный эндокринный орган стали после открытия простациклина – биологически активного агента, вызывающего вазодилатацию и препятствующего активации тромбоцитов путем повышения выработки циклического аденозинмонофосфата. Эндотелий избирательно реагирует на циркулирующие в крови биологически активные вещества. Эндотелиоциты участвуют в метаболизме эйкозаноидов, модулируют иммунорегуляторные процессы, могут оказывать разнонаправленное влияние на процессы коагуляции [17]. Следует подчеркнуть значение эндотелия легочных сосудов, который является источником вазоактивных агентов, таких как эндотелины, тромбоксан А₂, фактор активации тромбоцитов, эндопероксиды, оксид азота (NO) [7,23].

В настоящее время NO рассматривают как основной вазоактивный агент, секретлируемый эндотелием и осуществляющий местную регуляцию сосудистого тонуса. Он представляет собой свободный радикал, образующийся из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, которой приписывают патологические эффекты при СН. Индуцибельная NO-синтаза вызывает выработку больших концентраций NO в результате чего происходит расслабление сосудов, тормозятся пролифе-

рация и миграция гладкомышечных клеток, образование коллагена, стимулируется их апоптоз. NO препятствует функциональным изменениям рецепторов тромбоцитов, экспрессии Р-селектина, снижает активность макрофагов [5,13].

Недостаточную секрецию NO эндотелием или его повышенный распад, рассматривают как один из основных патогенетических механизмов развития АГ, стенокардии, атеросклероза, диабетической ангиопатии и др. Однако для ряда других заболеваний ведущим звеном патогенеза является не недостаток, а, наоборот, избыток NO с развитием его цитотоксических эффектов: различные виды шока, гипоксические состояния, бронхиальная астма.

В этом случае основное значение придается стимулированному “лавинообразному” сверхсинтезу NO, который оказывает повреждающее действие на клетку за счет высокотоксичного пероксинитрита. Последний ингибирует белки митохондриальной дыхательной цепи, что снижает образование аденозинтрифосфатазы и нарушает кальциевый гомеостаз, угнетает антиокислительные ферменты и повышает образование активных форм кислорода [5,20].

Установлено, что гибель эндотелиальных клеток, вызванная гипоксией, наблюдаемой при ХЛС, преимущественно опосредована механизмами апоптоза. В патологических условиях апоптоз перестает быть адаптивной реакцией и формирует одно из звеньев патогенеза СН при ХЛС, снижая сократительную функцию миокарда [10]. Индукторы апоптоза: фактор некроза опухоли α , активные формы кислорода, NO в высоких концентрациях, связываются с так называемыми “рецепторами смерти” на поверхности кардиомиоцита, запуская многоэтапный внутриклеточный процесс, реализуемый при помощи каспаз специфически активирующихся в апоптозных клетках и детерминирующих запрограммированную гибель клетки [2,6,7,15,21].

Нарушение регуляторной ЭФ ведет к формированию гемореологических изменений, характерных для больных ХЛС. Компенсаторный эритроцитоз, полицитемия, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии сочетаются со структурными и функциональными изменениями важнейших клеточных элементов крови (тромбоциты, эритроци-

ты). Наблюдаются набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных и, в т.ч. вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения. Нарушается кислородотранспортная функция крови, еще более возрастает гипоксия [11,18].

Поиск новых, более эффективных терапевтических подходов к проблеме ХЛС и появление высокоселективных β_1 -адреноблокаторов (β_1 -АБ) сделало возможным применение данного класса препаратов в комплексной терапии больных ХОБЛ, осложненной ХЛС [8,16,19]. В качестве препарата с β -блокирующей активностью у пациентов с ХЛС был использован небиволол. Данный выбор обусловлен, прежде всего, его высокой эффективностью при лечении хронической СН ишемического генеза [3,4,6,24]. Небиволол оказывает модулирующее действие на выработку NO эндотелием, что делает перспективным его назначение с целью коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с ХЛС [5,9,12].

Целью исследования явилось изучение особенностей ЭД и апоптоза, реологии крови, тромбоцитарного гемостаза и параметров центральной гемодинамики в генезе ХЛС, с определением корреляционных зависимостей между ними, с оценкой влияния высокоселективного β_1 -АБ — небиволола на вышеперечисленные показатели у данной категории больных.

Материал и методы

Было выполнено комплексное обследование 38 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС: 26 пациентов — с декомпенсированным, 12 — с компенсированным ХЛС. Среди пациентов 30 мужчин и 8 женщин в возрасте 46-77 лет. Средняя длительность ХОБЛ составила $21,6 \pm 8,1$ лет. Диагноз “хроническое легочное сердце” у всех пациентов был верифицирован данными клинико-инструментального и лабораторного обследования.

В течение предшествующих исследованию 2-3 нед. исключались гипертермия и инсоляция, за 3 дня до определения уровня метаболитов NO в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха прекращали прием нитратов, пищевых продуктов, которые могли содержать нитраты и нитриты: корнеплодов, копченостей, консервов, колбасных изделий.

Все больные получали общепринятую терапию ХОБЛ и ХЛС, а также небиволол 2,5-5 мг/сут. однократно. Общий срок наблюдения за больными составил 6 мес.

Для оценки функционального состояния эндотелия изучался суммарный уровень конечных метаболитов NO (нитритов и нитратов) в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха, с использованием реакции Грисса. Определялось содержание фактора Виллебранда при помощи лазерного агрегометра БИОЛА. Интенсивность апоптоза оценивали по уровню активности каспаз в лимфоцитах периферической крови.

Для определения реологических свойств венозной крови и плазмы использовался ротационный вискозиметр АКР-2. Определяли индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ)

и индекс деформации эритроцитов (ИДЭ), свидетельствующий о способности эритроцитов к деформации в потоке. Агрегация тромбоцитов изучалась на лазерном агрегометре НПФ БИОЛА 230 турбодинамическим методом Борна.

Эхокардиографическое исследование выполняли в двухмерном и М-модальном режимах.

Оценивали вентиляционную способность легких (ВСЛ) на бодиплетизмографе волнометрического типа “Master Lab” с регистрацией петли поток-объем, с компьютерным расчетом основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

Обработку полученных результатов проводили, используя пакет компьютерных программ Excel 7.0 для Microsoft, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализов. При статистической обработке высчитывали t — коэффициент Стьюдента, а затем определяли p — достоверность различий между средними показателями сравниваемых вариационных рядов. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по методу Пирсона. Характер и тесноту связи различных показателей определяли с помощью вычисления коэффициента корреляции r для простых вариационных рядов. При этом связь считали слабой при r 0-0,29, средней — 0,30-0,69, сильной — 0,70-1,0. Если коэффициент корреляции превышал свою ошибку не менее чем в 3 раза, он считался достоверным.

Результаты и обсуждение

При определении суммарной концентрации метаболитов NO в плазме крови было обнаружено повышение их уровня в группе компенсированного ХЛС до $19,04 \pm 1,19$ мкМ. У больных с декомпенсированным ХЛС уровни нитратов и нитритов возрастали более чем в 2 раза ($\Delta\% = +119,1$, $p < 0,001$). При оценке локального синтеза NO выявлены схожие изменения: у больных с компенсированным ХЛС уровни нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха были повышены до $21,87 \pm 1,29$ мкМ, при декомпенсации ХЛС они увеличивались на 150,2% ($p < 0,001$) (таблица 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что патогенетическим субстратом ЭД при ХЛС, в отличие от ишемической болезни сердца [1], является не истощение синтеза NO, а его локальная и общая гиперпродукция как ответ на гипоксию. При компенсированном ХЛС подобная реакция организма носит частично адаптивный характер, тогда как при декомпенсации ХЛС можно предполагать цитотоксическое действие высоких концентраций NO. Наиболее вероятным механизмом резкого увеличения синтеза NO является активация индуцибельной формы NO-синтазы в условиях ее стимуляции провоспалительными цитокинами, эндотоксинами и гипоксией, и уменьшение активности собственной эндотелиальной NO-синтазы. При этом базальный синтез небольших концентраций NO практически полностью перекрывается стимулированным, “лавинообразным” синтезом

Таблица 1

Показатели ЭФ и апоптоза у больных с ХЛС			
Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ%
Уровень нитритов/нитратов в плазме, мкМ	19,04±1,19	41,71±4,14***	+119,1
Уровень нитритов/нитратов в выдыхаемом воздухе, мкМ	21,87±1,29	54,73±4,7***	+150,2
Фактор Виллебранда, %	120,70±13,7	133,70±9,6	+10,8
Уровень каспаз, Нг/мкг	6,84±0,23	13,09±1,95**	+91,4

Примечание: **p<0,01, ***p<0,001; Δ – изменение показателя (%).

NO, что приводит к прямому токсическому действию на миокард, патологической вазодилатации, активации процессов фиброза, апоптоза, отрицательному инотропному действию [7].

Другим подтверждением ЭД при ХЛС является повышение содержания фактора Виллебранда в плазме крови – гликопротеина, который активно синтезируется базальной мембраной эндотелиоцитов при их повреждении [11]. Этот показатель также был выше у пациентов с декомпенсированным ХЛС.

Отмечено выраженное увеличение активности каспаз, более выраженное при декомпенсации ХЛС. В свете приведенных выше данных подобные результаты вполне прогнозируемы: в условиях воздействия высоких концентраций NO растет интенсивность процессов апоптоза, усугубляющих морфо-функциональные расстройства в тканях и органах.

При исследовании показателей тромбоцитарного гемостаза у больных с декомпенсированным ХЛС отмечено достоверное увеличение среднего радиуса агрегантов при спонтанной агрегации на 2-й мин. на 15,5% (p<0,001), а также при индуцированной 5 мкМ аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов на 13,05% (p<0,001). Выявлена тенденция к увеличению среднего радиуса агрегантов и величины первой волны при индуцированной 0,5 мкМ АДФ агрегации тромбоцитов. При исследовании вязкостных свойств крови у больных с компенсированным ХЛС большая часть показателей находилась в пределах нормы. В группе декомпенсированного ХЛС наблюдалось достоверное повышение вязкости крови на всех скоростях сдвига: V200 – на 26,8% (p<0,001), V100 – на 39,1% (p<0,001), V20 – на 28% (p<0,001), и увеличение вязкости плазмы на 8,2% (p<0,001). При декомпенсации ХЛС возрастал ИАЭ на 8,5% (p<0,001), при этом снижался ИДЭ в потоке на 11% (p<0,001), что еще раз подтверждало нарушение реологических свойств крови в сторону гиперкоагуляции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения реологии крови и тромбоцитарного гемостаза в большей степени характерны для декомпенсированного ХЛС, они проявляются увеличением вязкости крови и плазмы, повышением агрегационной способности тромбоцитов и определяют

высокий риск развития тромботических осложнений у данной категории больных.

При ультразвуковом исследовании сердца, наряду с увеличением правых его камер, наиболее характерным изменением у всех больных с ХЛС являлось повышение уровня среднего давления в легочной артерии (СрДЛА). У больных с компенсированным ХЛС данный показатель был умеренно повышен (28,7±0,46 мм рт.ст.), в группе декомпенсированного ХЛС достоверно нарастал (Δ% = +27,8 (p<0,001)). Подобная динамика еще раз подтверждает тот факт, что ЛГ, возникающая как компенсаторная реакция в ответ на гипоксию, в дальнейшем является главным пусковым механизмом формирования и прогрессирования ХЛС.

По мере декомпенсации ХЛС отмечалось прогрессивное ухудшение систолической и диастолической функций правого желудочка (ПЖ): уменьшалось значение соотношения пассивного и активного наполнения ПЖ на 12,5% (p<0,01), увеличивалось время выброса ПЖ на 14,3% (p<0,01). Одновременно были обнаружены признаки нарушения систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ): снижалась фракция изгнания (ФИ) на 7,6% (p<0,001), уменьшался показатель соотношения фаз пассивного и активного наполнения ЛЖ на 17,3% (p<0,001). Это позволяет говорить о том, что при декомпенсации ХЛС структурно-функциональные нарушения имеют место, как в правых, так и в левых отделах сердца.

При исследовании показателей ФВД у больных ХЛС были обнаружены изменения, характерные для ХОБЛ: нарушение ВСЛ происходило в основном по смешанному типу, имели место, как рестриктивные расстройства, так и уменьшение бронхиальной проходимости. У больных с декомпенсированным ХЛС снижение ВСЛ закономерно было более значительным.

Были изучены корреляционные связи между показателями ЭФ и другими параметрами. При оценке корреляционных зависимостей уровня метаболитов NO в плазме крови отмечена средней силы положительная связь с активностью фактора Виллебранда в обеих группах больных, усиливающаяся при декомпенсации ХЛС, что отражает нарастание ЭД при прогрессировании заболевания.

Корреляционные связи между уровнем нитритов/нитратов плазмы крови и рядом исследуемых показателей

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС
Фактор Виллебранда	+0,44***	+0,63***
Уровень каспаз	+0,29*	+0,47**
Спонтанная агрегация тромбоцитов 2'	+0,28	+0,45**
Индук. 0,5 мкМ АДФ агрегация тр-тов (1 волна)	+0,33**	+0,40***
Вязкость крови V200	+0,33*	+0,53***
Вязкость крови V20	+0,71***	+0,90***
ИДЭ	-0,43***	-0,70***
СрДЛА	+0,57***	+0,66***
ФИ	-0,42**	-0,64***
LVET	+0,44**	+0,46**
RVET	+0,46**	+0,81***
VE/VA ПЖ	-0,39*	-0,49**

Примечание: LVET – время изгнания из ЛЖ, RVET – время изгнания из ПЖ, VE/VA ПЖ – показатель соотношения фаз пассивного и активного наполнения ПЖ; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В группе декомпенсированного ХЛС обнаружена умеренной силы положительная корреляционная связь между уровнем метаболитов NO и активностью каспаз, отсутствующая при компенсации ХЛС. Это может быть свидетельством того, что ведущим индуктором патологического апоптоза при декомпенсированном ХЛС является “сверхсинтез” высоких концентраций NO. Положительные корреляционные связи средней и высокой степени прочности между уровнем нитритов/нитратов плазмы крови и большинством параметров агрегации тромбоцитов, вязкости крови на различных скоростях сдвига свидетельствуют о том, что высокие концентрации NO не обладают антиагрегационными и антитромботическими свойствами, характерными для низких его концентраций, а, напротив, способствуют ухудшению реологии крови. Данные закономерности усиливались при декомпенсации ХЛС (таблица 2).

Определена умеренная положительная взаимосвязь уровня метаболитов NO со СрДЛА, увеличивающаяся в группе больных с декомпенсированным ХЛС и подтверждающая нарастание степени ЭД по мере усиления гипоксии, формирования стойкой ЛГ и прогрессирования ХЛС. Корреляция уровня метаболитов NO с показателями систолической и диастолической функций ЛЖ и ПЖ обнаруживает единство центральных и периферических механизмов прогрессирования СН при ХЛС, связь нарушений центральной гемодинамики и гиперпродукции NO.

Таким образом, при анализе корреляционных зависимостей ряда изученных показателей обнаружена достаточно тесная взаимосвязь между различными звеньями патогенеза ХЛС, такими как ЭД, патологический апоптоз, нарушения центральной и периферической гемодинамики, приводящая к их взаимному усилению и дальнейшему прогрессированию заболевания.

На фоне 6-месячной терапии небивололом отмечены следующие особенности: в условиях изначальной гиперпродукции NO наблюдается ограничение синтеза NO как в плазме крови: до $13,34 \pm 1,44$ мкМ ($p < 0,01$) – для компенсированного ХЛС, до $18,86 \pm 1,23$ мкМ ($p < 0,001$) – для декомпенсированного ХЛС, так и в выдыхаемом воздухе – $11,4 \pm 1,07$ мкМ ($p < 0,001$) и $24,57 \pm 1,14$ мкМ ($p < 0,001$), соответственно. Таким образом, у пациентов, лечившихся небивололом, имело место достоверное ограничение избыточного синтеза NO, как общего, так и локального. Большая динамика отмечается в группе больных с декомпенсированным ХЛС, что объясняется изначалью более выраженной у них гиперпродукцией NO. Такое парадоксальное действие препарата в условиях повышенной выработки NO можно объяснить его влиянием на баланс синтаз NO с ограничением активности индуцибельной NO-синтазы и блокадой “лавинообразного” синтеза NO, активацией эндотелиальной изоформы NO-синтазы. В свете полученных результатов можно говорить о корригирующем влиянии препарата на выработку NO, и, соответственно, улучшении ЭФ на фоне его приема, наиболее выраженное при декомпенсации ХЛС. Коррекция ЭД подтверждается снижением содержания фактора Виллебранда, достигающим достоверных значений в группе с декомпенсированным ХЛС ($104,7 \pm 7,99\%$, $p < 0,05$).

Изменение уровня каспаз в лимфоцитах периферической крови указывает на замедление процессов патологического апоптоза на фоне лечения небивололом. Отмечается снижение их активности до $3,4 \pm 0,28$ Нг/мкг ($p < 0,001$) при компенсированном ХЛС и до $4,7 \pm 0,51$ Нг/мкг ($p < 0,001$) при декомпенсации ХЛС, что может служить прямым следс-

твием ограничения цитотоксического действия высоких концентраций NO.

При включении в терапию небиволола у больных с ХЛС наблюдались тенденции к уменьшению основных показателей агрегационной способности тромбоцитов и понижению вязкостных параметров крови и плазмы, также более отчетливые при декомпенсации ХЛС. Максимальный радиус агрегатов при спонтанной агрегации при назначении препарата уменьшался на 13% ($p < 0,05$), при индукции 0,5 мкМ АДФ – на 15,8% ($p < 0,05$). Радиус агрегатов при индуцированной 5 мкМ АДФ агрегации тромбоцитов на фоне лечения уменьшился достоверно на 13,4% ($p < 0,01$). Снизились вязкость крови на всех скоростях сдвига, индекс агрегации эритроцитов на 8,1% ($p < 0,05$), вязкость плазмы. Данный благоприятный эффект препарата, вероятно, связан с улучшением ЭФ микрососудов на фоне его приема, и клинически значим, поскольку является профилактикой микротромбоза, риск развития которого у больных ХЛС крайне высок.

При оценке параметров центральной гемодинамики после 6 мес. приема небиволола зафиксировано выраженное снижение степени ЛГ как в группе компенсированного на 20,7% ($p < 0,001$), так и декомпенсированного ХЛС на 15,1% ($p < 0,001$). Одновременно выявлено достоверное улучшение параметров систолической и диастолической функций ПЖ и ЛЖ в обеих группах; ФИ увеличилась на 12,7% ($p < 0,001$) при компенсированном ХЛС и на 13,9% ($p < 0,001$) при декомпенсации ХЛС. Полученные результаты подтверждают эффективность β -АБ в терапии СН [2], в данном случае при ХЛС.

При исследовании ФВД отсутствовали достоверные изменения объемных и скоростных показателей при включении в комплексную терапию

небиволола, доказывающие правомочность применения высокоселективных β -АБ у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС.

Ослабление большинства корреляций между показателями ЭД и параметрами центральной гемодинамики на фоне лечения свидетельствует о разобщении некоторых механизмов развития и прогрессирования ХЛС, которое подтверждает патогенетическую значимость использования высокоселективной β_1 -адреноблокады в лечении этой патологии.

Выводы

У больных ХЛС обнаружены признаки выраженного нарушения ЭФ в виде патологической гиперпродукции NO и повышения содержания фактора Виллебранда в плазме крови, а также увеличения активности каспаз в лимфоцитах, характеризующего рост интенсивности апоптоза.

У пациентов с ХЛС имеют место выраженные нарушения центральной гемодинамики, гемореологии и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, нарастающие по мере прогрессирования заболевания.

Тесные корреляционные связи между содержанием метаболитов NO в крови и выдыхаемом воздухе, уровнем фактора Виллебранда, активностью каспаз, параметрами центральной и периферической гемодинамики, сила которых увеличивается при декомпенсации ХЛС, отражают прогрессивно нарастающую взаимозависимость между различными звеньями патогенеза этого заболевания.

Использование небиволола в составе комплексной терапии ХЛС позволяет не только улучшить показатели центральной гемодинамики, но уменьшить степень ЭД и ограничить активность патологического апоптоза, улучшить реологические свойства крови у больных ХЛС, что замедляет прогрессирование заболевания.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. *Cons Med* 2001; 3(2): 61-5.
2. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность. *Серд недостат* 2002; 3(11): 27-8.
3. Атрошенко Е.С., Микулич Е.К., Кошлатая О.В. Перспективы применения небиволола (небилета) у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рецепт* 2003; 6(32): 57-8.
4. Бичан Н.А., Быкова Е.Ф., Горбатовский Я.А. др. Опыт применения суперселективного β -адреноблокатора III поколения небиволола в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда. *Клин мед* 2004; 8: 57-60.
5. Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А. и др. Состояние эндогенной защитной системы "NO – HSP70" у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета-блокаторами. *РКЖ* 2002; 6(38): 72-8.
6. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терешенко О.И. и др. Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. *РКЖ* 2004; 4(48): 45-8.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. *Клин мед* 2004; 82(8): 8-14.
8. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Использование β -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Кардиология* 2004; 3: 102-5.
9. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2000; 12: 69-71.
10. Мальшев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск. 2000; 4-11.
11. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Укр ревматол ж* 2000; 1: 13-7.

12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Небиволол – супер-селективный бета-адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов. Кардиология 2001; 7: 96-104.
13. Baldus S, Castro L, Freeman B. Is NO news in acute. Am J Respir Crit care Med 2001; 163(2): 308-18.
14. Barbera J, Peinado V, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 892-905.
15. Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. J Clin Invest 2002; 109(4): 437-42.
16. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. JACC 2001; 37: 1950-6.
17. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. Vase Med 2000; 5: 49-53.
18. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of neбиволол on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38(6): 922-9.
19. Golbasi Z, Camsari A, Avan C, et al. The safety of beta-blocker treatment in ischaemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J 2001; 22: 301-9.
20. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. Physiol Rev 2000; 80: 200.
21. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 407: 770-6.
22. Hida W, Tun Y, Kiruchi Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Recent advances in pathophysiology and management. Respirology 2002; 7: 3-13.
23. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. Int J Cardiol 2000; 72: 175-86.
24. Shibata M, Flather M, Bohm M, et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. Int J Cardiol 2002; 86: 77.
25. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89: 225-30.

Поступила 11/11-2008

Применение статинов при остром коронарном синдроме

О.М. Драпкина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Statins in acute coronary syndrome

O.M. Drapkina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Представлен обзор современной литературы, непосредственно касающейся снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), при раннем назначении терапии статинами. Важное место в нем отведено обсуждению результатов последних мета-анализов и официальных рекомендаций. Наибольшую доказательную базу при ОКС имеет аторвастатин.

Ключевые слова: статины, острый коронарный синдром, аторвастатин

The article reviews the current evidence on reducing the risk of cardiovascular events and death in acute coronary syndrome patients (ACS) by early administration of statins. The results of the latest meta-analyses and official clinical recommendations are discussed. The statin with the strongest evidence on its benefits in ACS is atorvastatin.

Key words: Statins, acute coronary syndrome, atorvastatin.

Повышенный уровень циркулирующего холестерина (ХС) играет существенную роль в патогенезе ранних стадий множества патологических состояний, включая атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Наличие взаимосвязи между повышенным уровнем ХС плазмы крови и ССЗ предполагали более 50 лет назад. В дальнейшем результаты таких исследований, как Фремингемское (Framingham Study), MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial), The Seven Countries Study подтвердили гипотезу, что снижение уровня ХС плазмы крови, главным образом липопротеинов низкой плотности (ЛНП), может уменьшить частоту развития ССЗ. В результате было разработано множество терапевтических подходов, направленных на снижение уровня ХС.

В последнее десятилетие было четко доказано уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ССЗ атеросклеротической этиологии при лечении статинами [1,10]. Тем не менее, вопрос о том, могут ли статины, назначенные больным с острым коронарным синдромом (ОКС) в короткий срок после поступления в клинику, влиять на прогноз, остается открытым. ОКС – группа клинических состояний, отражаю-

щая период обострения течения ишемической болезни сердца (ИБС), позволяющая подозревать развитие инфаркта миокарда (ИМ) (с зубцом Q и без) или нестабильной стенокардии (НС). В данной статье будет использован термин ОКС в узком смысле как понятие, объединяющее НС и ИМ без зубца Q.

Ряд авторов отмечает, что уменьшение распространенности ССЗ и смертности от них при применении статинов оказывается большим, чем можно было ожидать от изолированного снижения уровня ХС ЛНП [2]. В дополнение к положительному влиянию на показатели липидного спектра статины обладают плеiotропными эффектами, такими как увеличение биодоступности оксида азота, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антиромботическое, мягкое антигипертензивное, антиаритмическое, антиокислительное и иммуномодулирующее действия, способность к улучшению эластичности артерий и эндотелиальной функции [2].

Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС.

© Драпкина О.М., 2009
e-mail: drapkina@dk.ru
Тел.: 8-910-454-11-32

[Драпкина О.М. - заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.Василенко]

Немаловажно, что плеiotропное действие статинов при ОКС развивается в течение первых дней после назначения [3], что создает предпосылки для успешного их применения [9,12]. Важно отметить, что лица с осложненным коронарным атеросклерозом представляют группу наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, у которых статины должны быть наиболее эффективными.

Оптимальная тактика лечения пациентов с ОКС всегда была одной из самых актуальных медицинских проблем. В связи с этим, предположение об эффективности статинов в лечении ОКС тщательно проверяли с использованием мощных инструментов доказательной медицины: двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований и мета-анализов.

Первым крупномасштабным исследованием возможностей интенсивной терапии статинами у пациентов со «свежим» ОКС, было MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [4]. В рамках данной работы пациенты с НС или ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) (n=3086) в течение 24-96 ч после поступления в клинику случайно распределялись в группы применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут. (без титрования) либо плацебо. По прошествии 16-недельного срока наблюдения первичной конечной точки достигли 228 (14,8%) пациентов в группе аторвастатина и 269 (17,4%) в группе плацебо. Первичными конечными точками в исследовании MIRACL были: смерть, нефатальный острый ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, а также рецидив ишемии миокарда с выраженной клиникой, доказанный при срочной повторной госпитализации. Таким образом, разница в абсолютном риске составила 2,6%. При оценке относительного риска (ОР) аторвастатин оказался на 16% эффективнее плацебо (RR=0,84; CI 0,7–1,0; p=0,048). Тем не менее, при сравнении аторвастатина и плацебо не было получено достоверной разницы в частоте развития нефатального ИМ, остановки сердца с последующей реанимацией, а также смерти; при этом аторвастатин снижал на 26% риск рецидива ишемии миокарда с выраженной клиникой, доказанного при срочной повторной госпитализации. Данный показатель внес основной вклад в 16% снижение ОР достижения конечных точек при использовании аторвастатина.

Средний уровень ХС ЛНП включенных пациентов составлял 124 мг/дл, что представляется весьма низким. На фоне терапии аторвастатином значение ХС ЛНП снизилось до 72 мг/дл, т.е. до уровня более низкого, чем достигнутый в исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) и CARE (Cholesterol And Recurrent Events). Интересно, что снижение риска достижения конечных точек на фоне лече-

ния аторвастатином в исследовании MIRACL не зависело от исходного уровня ХС ЛНП или иных показателей липидограммы, что служит косвенным свидетельством значимости плеiotропных эффектов.

Необходимо обратить внимание на то, что аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут.) хорошо переносился пациентами с ОКС. В ходе исследования не было отмечено тяжелых побочных эффектов с частотой возникновения > 1%, а также ни одного случая развития миозита. Уровни «печеночных» трансаминаз повышались > 3-х норм у 38 (2,5%) пациентов в группе аторвастатина и у 9 (0,6%) пациентов в группе плацебо.

Дизайн исследования MIRACL включал оценку развития вторичных конечных точек. Несмотря на то, что различия в их частоте на фоне лечения аторвастатином отсутствовали процедуры реваскуляризации, ухудшение течения стенокардии, развитие или прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и инсульт (МИ), при применении аторвастатина было достигнуто достоверное снижение риска фатального МИ на 50%, а нефатального – на 59%. В заключение авторы указывали на необходимость проведения новых исследований статинов при ОКС с большим объемом выборки для достижения более высокой статистической достоверности. Такие исследования вскоре были проведены.

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) с участием 4162 пациентов с ОКС, из них 36% – с подъемом сегмента ST (ОКС ↑ ST) сравнивалась высокоинтенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг/сут.) со «стандартным» режимом (правастатин 40 мг/сут.) [5]. Параллельно в исследовании оценивалась возможность фторхинолона гатифлоксацина, высокоактивного в отношении *Сl. pneumoniae*, улучшать прогноз пациентов с ОКС.

Спустя двухлетний период наблюдения, в группе интенсивной терапии аторвастатином комбинированной первичной конечной точки достигли 26,3% пациентов в группе правастатина и 22,4% – в группе аторвастатина, что обеспечило 16% снижения ОР (p=0,005; CI 5–26%). В исследовании PROVE IT-TIMI 22 первичными конечными точками служили смерть от любой причины, ИМ, документированное развитие НС, потребовавшее госпитализации, реваскуляризация миокарда, МИ. Кривые «конечная точка-время» для аторвастатина и правастатина начали расходиться достаточно рано, на 3-4 месяцах лечения. Анализ выявил превосходство аторвастатина у пациентов с НС и ОКС без подъема ST (ОКС ↓ ST) в сравнении с ОКС ↑ ST, у лиц < 65 лет и при исходном уровне ХС ЛНП ≥ 125 мг/дл. Отмеченная тенден-

ция к снижению общей смертности на фоне приема аторвастатина (OR=0,72) не достигла статистической значимости (p=0,07).

Средний уровень ХС ЛНП до включения в исследование составлял в обеих группах 106 мг/дл. На фоне терапии аторвастатином он снизился до 62 мг/дл в группе аторвастатина и до 95 мг/дл в группе правастатина.

Необходимо отметить, несмотря на то, что частота повышения трансаминаз выше 3 норм, уровней креатинфосфокиназы (КФК) или развития миалгии не превышали 3,3%, ко второму году ввиду развития нежелательных реакций или по другим причинам прием правастатина прекратили 33% пациентов, а аторвастатина – 30,4%. Случаев рабдомиолиза в исследовании не наблюдалось.

При сравнении исследований PROVE IT-TIMI 22 и A to Z (Aggrastat to Zocor) необходимо отметить, что в исследовании A to Z различия в уровнях ХС ЛНП между изучаемыми группами были меньшими, чем в исследовании PROVE IT-TIMI 22. Несмотря на то, что уровень ХС ЛНП достигнутый при агрессивной гиполипидемической терапии в обоих исследованиях был одинаковым, средний уровень ХС в группах «стандартной» терапии в исследовании A to Z составил 77 мг/дл в сравнении с 95 мг/дл в группе, принимавшей 40 мг/сут. правастатина в исследовании PROVE IT-TIMI 22. Таким образом, между 4 и 24 месяцами средняя разница между достигнутым в этих группах содержанием ХС ЛНП составляла ~ 14 мг/дл в исследовании A to Z (относительная разница в 18%) в сравнении с 33 мг/дл в исследовании PROVE IT-TIMI 22 (относительная разница в 33%). Такого рода различия могут частично объяснять меньшее снижение ОР в достижении первичных конечных точек (11% в исследовании A to Z) в сравнении с исследованием PROVE IT-TIMI 22 (16%, p<0,05). Эти наблюдения согласуются с последним анализом, включенным в NCEP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), в котором утверждается прямая пропорциональная зависимость между степенью снижения ХС ЛНП и уменьшением сердечно-сосудистого риска.

Ряд различий в результатах исследований, по всей видимости, может быть связан с выбором разных статинов. Например, в отличие от PROVE IT-TIMI 22 (аторвастатин, правастатин), в A to Z (симвастатин) не отмечалось снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) к 30-му дню, одновременно было отмечено повышение уровня КФК > 10 норм у 9 пациентов (0,4%), включая 3 больных с рабдомиолизом (при приеме симвастатина в дозе 80 мг/сут.). Аторвастатин, вероятно, является препаратом, у которого наиболее полно представлены полезные плейотропные эффекты. Крупные исследования, проводимые с использованием

аторвастатина, демонстрируют его положительное влияние за пределами «простого» снижения уровня ХС.

Статины при ОКС: результаты мета-анализов

Достаточно большое количество крупных и хорошо спланированных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) по изучению статинов при ОКС, вкуче с недостаточно высокой статистической мощностью работ и высокой актуальностью диктовали необходимость выполнения по этой проблеме мета-анализов. Рассмотрим 2 мета-анализа, результаты которых были опубликованы в наиболее авторитетных журналах Arch Intern Med (2006) [7] и Heart (2007) [8].

Мета-анализ [7] объединил результаты 13 РКИ с участием 17 963 пациентов, которым статины назначали в течение 14 дней после госпитализации по поводу ОКС. Было выявлено, что ранняя интенсивная терапия статинами статистически достоверно снижает риск смерти и сердечно-сосудистых катастроф на 19%, что прослеживается на протяжении ≥ 2 лет. Не было получено четких доказательств того, что степень снижения уровня ХС ЛНП оказывает влияние на эти результаты. На фоне общего уменьшения рисков сердечно-сосудистых катастроф отсутствовало снижение риска развития повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти.

Анализ кривых выживаемости показывает, что эти позитивные эффекты статинов проявляются между 4 и 12 мес. лечения и достигают статистической достоверности к 12 мес. Как и в опубликованном ранее мета-анализе [9], в данной работе не получено преимуществ статинов в течение первых 4 мес. после их назначения, и это можно объяснить длительностью времени, необходимого для развития стойкой стабилизации бляшек при приеме статинов.

В более поздний мета-анализ [8] вошли результаты 6 наиболее крупных и хорошо спланированных работ: A to Z, PROVE-IT TIMI 22, IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering), TNT (Treating to New Targets), VASCULAR BASIS (The Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering) (всего 110 271 пациенто-год), в которых сроки наблюдения составили 6 мес. Эти исследования включали пациентов со стабильной стенокардией и ОКС, которым была назначена интенсивная терапия статинами.

После статистической обработки показано, что интенсивная терапия статинами, назначенная вскоре после перенесенного ОКС, снижает смертность от всех причин с 4,6% до 3,5% (OR 0,75;

95% CI 0,61–0,93) при периоде наблюдения > 2 года. Следует отметить, что у пациентов со стабильной стенокардией интенсивное лечение статинами утрачивало положительный эффект в плане снижения общей смертности через 4,7 лет (OR 0,99; 95% CI 0,89–1,11). Общее снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф при назначении статинов составило 16%, а частота госпитализации для лечения СН – на 28%.

Известно, что при высоком соотношении эффективность/безопасность агрессивная терапия статинами сопряжена с ростом содержания «печеночных» трансаминаз > 3 норм (OR=1,96; 95% CI 2,11–6,58), а также с тенденцией к более частому развитию миопатий и рабдомиолиза (OR=1,96; 95% CI 0,50–7,63) [8].

Противовоспалительные свойства статинов реализуются через их способность к снижению уровня СРБ [11,13], маркера, учитываемого при определении прогноза ИМ по системе TIMI [14]. В исследованиях VASCULAR BASIS [15] и PROVE-IT TIMI 22 [5] аторвастатин в дозе 80 мг/сут. быстро снижал концентрацию СРБ с параллельным снижением числа сердечно-сосудистых катастроф в течение первых 4 недель.

Анализ подгрупп пациентов с наиболее высокими на момент рандомизации уровнями СРБ показал, что у этих больных преимущества от применения статинов наблюдаются уже в первые 7 дней после их назначения [16]. Напротив, в исследовании A to Z при применении симвастатина не наблюдалось ни снижения уровня СРБ, ни улучшения краткосрочного прогноза пациентов с ОКС, несмотря на значительное снижение уровня ХС ЛНП [6]. Наилучшим прогнозом в исследовании PROVE-IT TIMI 22 и наиболее низкими темпами прогрессирования атеросклероза в исследовании REVERSAL [17] обладали пациенты, достигшие параллельного уменьшения ХС ЛНП < 70 мг/дл и СРБ < 10–20 мг/дл.

Важно отметить, что прием статинов ассоциируется с лучшим прогнозом не только пациентов, получивших статины уже после диагностированного ОКС, но и больных, принимавших эти препараты до поступления в стационар с ОКС [18].

По всей видимости, улучшение прогноза у пациентов с ОКС при раннем назначении стати-

нов связано с достаточно быстро развивающимися плейоторопными эффектами, которые впоследствии сочетаются с положительным влиянием на показатели липидного спектра.

Таким образом, в настоящее время следует подчеркнуть не только оправданность, но и необходимость раннего применения статинов у большинства пациентов с ОКС — больных с осложненным атеросклерозом, требующих активного применения патогенетической антиатеросклеротической терапии. Важными клиническими проблемами остаются оправданность применения статинов у перенесших ОКС пациентов со сниженной фракцией выброса и у пожилых. В отношении выбора конкретного статина следует ориентироваться на препараты, имеющие при ОКС максимальную доказательную базу. В настоящее время наиболее эффективным и одновременно безопасным препаратом является аторвастатин.

Надо отметить, что для гиполипидемической терапии в целом характерны средний и низкий уровни приверженности. В то же время расчеты показывают, что если бы пациенты принимали гиполипидемические препараты в строгом соответствии с указаниями врача, то это позволило бы предотвратить 10,12% случаев коронарной смерти [21,22]. Одним из важных факторов, ограничивающих назначение статинов, является их стоимость, поэтому важно изменить структуру потребляемых статинов в пользу качественных, имеющихся на Российском рынке достойных дженериков, одним из которых является Липтонорм (ОАО «Фармстандарт-Лексредства» Россия). Фармакокинетические и клинические исследования показали соответствие Липтонорма оригинальному аторвастатину по фармакокинетическим параметрам и терапевтическому действию [23]. Липтонорм доказал свою эффективность при терапии ОКС. На фоне лечения прослеживалась тенденция к более благоприятному клиническому течению заболевания: уменьшению частоты госпитализаций по поводу обострения ИБС, урежению приступов стенокардии, что в целом соответствует литературным данным. Применение Липтонорма экономически выгоднее, что может улучшить приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
2. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109(23) (Suppl 1): III39-43.
3. Link A, Ayadhi T. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945-55.
4. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
6. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.

7. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814-21.
8. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914-21.
9. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046-56.
10. Bassand J-P. Guidelines for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation ACS. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
11. Anderson JL. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 50: 1-157.
12. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 556-62.
13. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356-63.
14. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 533-7.
15. Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, et al. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. *Circulation* 2005; 111: 1747-55.
16. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1107-12.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
18. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446-52.
19. Choudhry NK, Levin R and Winkelmayr WC. Statins in elderly patients with acute coronary syndrome: an analysis of dose and class effects in typical practice. *Heart* 2007; 93: 945-51.
20. <http://clinicaltrials.gov:80/ct2/show/NCT00214630>
21. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва, 2003.
22. Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
23. Р.Г. Оганов, Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова «Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин)» *Кардиоваск тер профил* 2006, 6, 95-107.

Поступила 02/07-2009

Животные белки и атеросклероз (гипотеза)

Е.Н. Николаева

Animal proteins and atherosclerosis: a hypothesis

E.N. Nikolaeva

Известно, что с конца 20-х годов XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза в экономически развитых странах приняли характер эпидемии, а в экономически неразвитых встречались в 25-30 раз реже [1-3]. Однако в последние десятилетия их частота увеличивается в Китае, в развивающихся странах Африки [4] и других регионах.

Рост благосостояния людей, прежде всего, меняет характер их питания. В развитых странах преобладает “западный” тип питания, характеризующийся большим содержанием в пище животных белков, жиров и простых углеводов, а в неразвитых странах – “восточный”, в котором преобладает растительная пища с небольшим добавлением животного белка и жира [68]. При переезде африканцев, китайцев, японцев в страны с “западным” типом питания гиперхолестеринемия (ГХС), внезапная смерть, инфаркты миокарда (ИМ), ишемические инсульты у них начинают появляться чаще и приближаются по частоте возникновения к характерной для местного населения [1,5-7]. Эти сведения дают основание считать, что возникновение атеросклероза связано с характером питания, о чем было высказано предположение более 100 лет назад [8]. Увеличение потребления мяса и дичи (статистические данные) способствует росту ССЗ во Франции.

В начале XX века отечественными учеными в опытах на кроликах было показано, что мясо, а также молоко и яйца способствуют развитию липоидоза аорты. В связи с тем, что на вскрытии у больных атеросклерозом в бляшках артерий находили в большом количестве холестерин (ХС), то развитие атеросклероза стали соотносить с ХС, содержащимся в указанных продуктах.

Получение липоидоза, сходного с развивающимся у человека, путем введения кроликам

с пищей чистого ХС (200 мг на 1 кг веса животного) закрепило создание модели экспериментального атеросклероза и позволило Н.Н.Аничкову в 1915г [9] сформулировать холестериновую теорию генеза атеросклероза, которая была и остается признанной многими учеными в разных странах. Однако по прошествии 85 лет “ни в одном эпидемиологическом исследовании не обнаружено достаточной корреляции между снижением уровня ХС в рационе и уменьшением смертности от ССЗ либо общей смертности” [4].

Необходимо подчеркнуть, что при кормлении кроликов мясом (экспериментальная работа [11]), содержание ХС в нем было недостаточно, чтобы вызвать у животных липоидоз и что “должна быть какая-то другая причина атерогенного действия мяса” [10]. О непонятной причине атерогенного влияния мясных продуктов упоминается в других работах [12]. Следует отметить, что при кормлении кроликов молоком [11] содержание ХС составляло лишь 23 мг на 1 кг веса животного, т. е. тоже было недостаточным для быстрого воспроизведения липоидоза.

Но мясо, молоко и яйца помимо ХС содержат также белки, жиры и другие соединения. Известные многочисленные эпидемиологические исследования показали, что животные жиры пищи повышают уровень ХС в плазме крови у больных атеросклерозом [13]. Введение не содержащих ХС насыщенных жирных кислот (ЖК), из которых преимущественно состоят животные жиры, вызывает в эксперименте ГХС и выраженный липоидоз, а введение ненасыщенных ЖК, из которых преимущественно состоят растительные жиры, не ведет к развитию ГХС [14]. Экспериментальные и эпидемиологические наблюдения показали, что животные белки, не содержащие ХС, способствуют развитию ГХС и липоидоза

[15-24], и тем самым подтвердили предположение об атерогенном действии мяса.

При содержании в суточном рационе кроликов 27% очищенного молочного белка казеина уровень ХС плазмы повышался до 313 мг/дл через 28 дней с начала кормления животных полусинтетическим бесхолестериновым кормом (декстроза – 60%, целлюлоза – 5%, смесь солей – 4%, патока – 3%, смесь витаминов – 0,2%), содержащим 1% кукурузного масла [23]. Продление эксперимента или удвоение дозы казеина сопровождались нарастанием ГХС и развитием выраженного липоидоза. ГХС наблюдалась и при замене казеина на белок яичного желтка [24] или на белок говядины [25]. Замена казеина на изолированный белок сои, других бобовых, овса, подсолнечника, кунжута, в том же процентном соотношении, к повышению ХС в плазме крови не приводила [23].

Уменьшение в рационе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) количества животного белка за счет растительного (15% соевого белка) снижало уровень ХС в крови [26,27]. Малобелковое питание сопровождалось значительным снижением уровня общего ХС (ОХС) и ХС β -липопротеидов (β -ЛП) в плазме крови [28]. У вегетарианцев, относящихся, по существу, к людям с “восточным” типом питания, уровень ХС плазмы составляет в среднем 150-170 мг/дл, ИБС у них возникает значительно реже [29-31].

На основе этих данных можно заключить, что животные жиры, а также животные белки, не содержащие ХС, способствуют развитию ГХС и липоидоза аорты у кроликов, а растительные жиры, а также растительные белки не вызывают повышения уровня ХС в плазме крови. Избыток в пище больших атеросклерозом людей животных жиров и животных белков увеличивает содержание ХС в плазме крови, а недостаток – уменьшает. По-видимому, это связано с различием химического состава растительных и животных продуктов.

Известно, что животные продукты имеют кислый зольный остаток, обусловленный, главным образом, содержанием фосфора [32]. Длительное употребление относительно большого количества животной пищи уменьшает буферную емкость крови и вызывает сдвиг ее кислотно-щелочного состояния (КЩС) в кислую сторону [33].

Растительные продукты имеют щелочной зольный остаток вследствие большого содержания калия, кальция, магния, натрия и устраняют тканевую ацидоз, способствуя снижению уровня ХС в плазме крови [34]. Входящие в продукты растительного происхождения соли органических кислот (лимонной, яблочной, щавелевой, янтарной и др.) расщепляются в процессе метаболизма до углекислого газа, который выводится легкими, а щелочные компоненты остаются в организме,

участвуя в образовании некоторого количества сильных оснований [35].

Уменьшение содержания ХС в плазме крови при употреблении большого количества овощей и фруктов отмечают и другие исследователи [36-39], связывая этот факт с действием антиокислителей, пектинов и клетчатки.

Известно, что в здоровом организме в процессе жизнедеятельности в норме за сутки образуется количество кислот, в 20 раз превышающее образование оснований [32]. Следовательно, увеличение содержания кислот за счет постоянного преобладания кислотообразующих продуктов питания будет закислять организм и затруднять нормальные обменные процессы. Хорошо известно, что для оптимального действия каждого фермента, гормона или другого активного вещества необходимо свое значение рН среды как внутри клетки и ее компартаментах, так и вне ее. Установлено, что буферные системы крови регулируют КЩС организма, поддерживая значение рН на относительно постоянном уровне 7,35-7,45, но буферная емкость крови может быть различной. Ее показатели (уровень буферных оснований, стандартных бикарбонатов, абсолютных бикарбонатов и др.) лучше характеризуют КЩС организма. Удаление избытка углекислоты из плазмы крови осуществляется легкими при усилении дыхания, а нелетучих кислот – почками. Выделение избытка кислот почками происходит сравнительно медленно (от нескольких часов до 2-3 суток) [32,33], что служит причиной периодического неблагоприятного воздействия кислот на весь организм при относительно избыточном употреблении кислотообразующих продуктов.

При разовом введении в желудок крыс животных белков (альбумина сыворотки марки Б из расчета 1 г на 100 г веса) [40] через 3 часа отмечено достоверное снижение уровня буферных оснований, стандартных бикарбонатов, рН и повышение уровня общих липидов в сыворотке крови на 100%. Введение крысам животных жиров и маргарина (1 г на 100 г веса) изменяло указанные показатели в кислую сторону и повышало уровень общих липидов в сыворотке крови на 64%. Введение растительного масла вызывало короткий недостоверный сдвиг показателей КЩС плазмы крови в кислую сторону, а уровень общих липидов в сыворотке крови практически не изменялся [41].

Таким образом, избыточное разовое введение крысам животного белка или жира не только сопровождается увеличением содержания общих липидов в сыворотке крови, но и приводит к сдвигу КЩС в кислую сторону. Однако введение кроликам ХС также приводит к сдвигу КЩС плазмы крови в кислую сторону. Этот факт был отмечен в 1961г [42] при воспроизведении обычного экспериментального холестеринового атеросклероза. При введении кроликам ХС в водной взвеси по 400 мг на 1

кг веса животного отмечено снижение рН крови с 7,46 в начале опыта до 7,2 через 4 нед. и до 7,1 через 8 нед. Содержание ХС в крови через 4 нед. опыта повысилось со 110 мг% до 1159 мг%, уровень фосфолипидов (ФЛ) – со 112 мг% до 525 мг%, индекс ХС/ФЛ увеличился с 0,98 до 2,2, уровень ЖК, не входящих в состав ФЛ – со 147 мг% до 1321 мг%, а общих липидов в плазме повысился с 288 до 2320 мг%. За время опыта животные потеряли в весе > 500 г. По мнению автора, все изменения липидного обмена в крови были связаны с нарушением КЩС. Сдвиг КЩС в сторону ацидоза и нарушения липидного обмена были отмечены и при других модификациях экспериментального атеросклероза [42]. Введение кроликам ежедневно на 1 кг веса ХС в количестве в 2 раза меньшем в 1 мл подсолнечного масла не уменьшало развития ГХС (1047 мг%) в аналогичные сроки опыта и не снижало веса животных [43]. Для всасывания поступившего с пищей ХС эпителиальными клетками тонкого кишечника необходимы ЖК [32], которые поступают из жировых депо в процессе обмена в печени вместе с желчью. В эксперименте [42] дополнительно жиры не вводились, животные худели. Расщепление жира при эндогенном и экзогенном поступлении приводило к сдвигу КЩС плазмы в кислую сторону вплоть до возникновения декомпенсированного ацидоза [41]. Хорошо известно, что через один месяц при введении кроликам ХС липоидоза в аорте еще нет, а выраженный ацидоз (рН 7,2), как показывают исследования [42], уже возник! При дальнейшем введении ХС нарастают ГХС и другие нарушения липидного обмена, развивается выраженный липоидоз на фоне прогрессирующего декомпенсированного ацидоза (рН 7,1).

На основе этих данных можно придти к заключению, что большое количество работ на модели холестеринного атеросклероза посвящено изучению изменений липидного обмена и других нарушений при кислотном сдвиге, который однако не учитывался.

Известно, что полное голодание сопровождается развитием ацидоза [32] и повышением уровня ХС плазмы крови. Отмечено увеличение содержания кетоновых тел в крови у кроликов через 3-5 дней голодания в 5 раз, а повышение уровня ХС в 3 раза. Причиной увеличения уровня ХС авторы считали гиперкетонемию [44]. ГХС у голодающих кроликов выявлена также и другими авторами [45].

Был констатирован тяжелейший атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов у нескольких десятков тысяч заключенных концентрационного лагеря Дахау [46]. Уже в первый месяц люди теряли в весе 15-20 кг, а в дальнейшем вес снижался до половины и ниже первоначального. Рацион же заключенных состоял почти исключительно из углеводов и содержал ~ 600-1000 ккал; экзогенный ХС, естественно, не поступал. Распро-

страненный атеросклероз обнаруживали уже в возрасте 17-30 лет. В миокарде определяли инфаркты различного срока давности, в сосудах – тяжелейшие атеросклеротические изменения и множественные тромбы.

По результатам этого исследования можно предположить, что практически полное голодание вело к быстрой потере веса вследствие расщепления собственных жиров, а затем и белков для образования высокоэнергетических ЖК, кетоновых тел и глюкозы (глюконеогенез из аминокислот), что способствовало поддержанию жизни узников. Однако в результате этого компенсаторного процесса возникал ацидоз и развивался тяжелейший атеросклероз с безболевыми ИМ, т. к. значительное уменьшение рН в организме снижает порог болевой чувствительности [32]. Был сделан вывод, что “не следует упрощать вопросы патогенеза артериосклероза <...> и сводить до рамок борьбы с ожирением и ограничением поступления холестерина...” [46].

Подводя итог, можно констатировать, что избыточное введение крысам животного белка без ХС или животного жира и маргарина изменяет КЩС плазмы крови в сторону ацидоза и сопровождается повышением уровня ХС в крови; введение кроликам ХС приводит к усиленному расщеплению эндогенного жира, что также способствует развитию ацидоза, нарушению липидного обмена и липоидозу. Полное голодание животных и людей усиливает распад жира, а позднее и белка, ведет к ацидозу, нарушению липидного обмена с развитием ГХС и атеросклероза.

Можно предположить, что в обычной жизни относительно избыточное потребление человеком животного жира и белка сопровождается сдвигом КЩС в кислую сторону и приводит к нарушению липидного обмена, развитию ГХС, атеросклероза, ИБС и т. д.

При прогрессирующей стенокардии и ИМ декомпенсированный ацидоз диагностирован в 58% случаев [47].

Однако надо отметить, что при атеросклерозе и ИБС окисление жира замедлено, и содержание кетоновых тел в крови снижено [48]. Следовательно, сдвиг КЩС в организме у больных ИБС атеросклеротического генеза связан не с кетоацидозом.

У больных ИБС вне стадии обострения наблюдается увеличение в крови содержания молочной кислоты в 2 раза по сравнению со здоровыми и уменьшение буферных оснований также в 2 раза [49]. Другие авторы отметили при атеросклерозе коронарных артерий вне стадии обострения повышение в крови уровня молочной кислоты в среднем на 23% по сравнению с контролем, при стенокардии напряжения и покоя – на 50%, при сочетании ИБС с приступами стенокардии и гипертонической болезнью с кризами – на 98%, при ИМ – на 68% [50]. У больных атеросклерозом мозговых сосудов

и цереброваскулярной недостаточностью в ~50% случаев имеет место декомпенсированный метаболический ацидоз: рН крови снижается до 7,26, а уровень молочной кислоты повышается в ~ 3 раза [51].

Сочетание атеросклероза с сахарным диабетом, как известно, увеличивает частоту ИМ в 3-5 раз, что, вероятно, связано с периодически наступающим кетоацидозом на фоне лактат-ацидоза.

На основании приведенных данных можно предположить, что атерогенное действие пищи связано с относительно избыточным длительным употреблением животного белка и развитием в организме в процессе его утилизации сдвига КЩС плазмы крови в сторону ацидоза, возникающего вследствие накопления молочной кислоты.

Известно, что метаболический ацидоз возникает при передозировке аминокислот при парентеральном питании [52]. Обнаружена также взаимосвязь кислотного сдвига КЩС крови и ГХС при введении кроликам азотистого соединения – гидроксида аммония (NH_4OH) [53]. При ежедневном через зонд введении по 40 мл 1% раствора гидроксида аммония уровень ХС в плазме крови постепенно возрастал до 250 мг%, а при увеличении дозы гидроксида аммония до 60-85 мл – до 350 мг%, соответственно. В работе подтверждается ацидоз, но не объясняется, почему он развивается при введении этого азотистого соединения. Наблюдали, что при введении гидроксида аммония происходит достоверное уменьшение щелочного резерва крови, определенного по методу Ван Слайка. При завершении введения NH_4OH аммониемия длилась всего несколько часов, а ацидоз обнаруживали через 24 ч и позже. Существует мнение, что гидроксид аммония является “отравляющим” веществом [54].

Можно предположить, что ацидоз в крови при длительном введении гидроксида аммония возникает в связи с гипераммониемией и токсическим действием аммиака из-за снижения резервной мощности функционирования орнитинового цикла образования мочевины. Давно установлено, что нейтрализация аммиака и синтез мочевины в основном происходят в печени. Но при гипераммониемии другие органы могут обезвреживать аммиак путем синтеза мочевины. При введении кроликам солей аммония наблюдался рост в ткани миокарда содержания аммиака, глутамина и мочевины [55]. Установлены синтез и выделение мочевины клетками миокарда у людей [55]. У части больных ИБС отмечено появление избытка мочевины в венозной крови миокарда, что рассматривается как компенсаторная перестройка азотистого обмена в сердечной мышце в ответ на недостаточную эффективность других механизмов нейтрализации аммиака, который является клеточным ядом. При обсуждении указанных положений подчерки-

вается, что этот защитный механизм выведения аммиака из сердца используется, когда обычные способы выведения уже не могут справиться с его притоком [56].

В норме орнитиновый цикл функционирует на ~ 60% от своей полной мощности. Запас мощности необходим для того, чтобы не возникала гипераммониемия при неизбежных колебаниях количеств потребляемого белка [32]. Иными словами, при относительно избыточном потреблении белка может развиваться гипераммониемия, сопровождающаяся токсическим действием аммиака. Аммиак блокирует активность ферментов окислительного декарбоксилирования α -кетокислот, окисление изоцитрата в 2-оксиглутарат в цикле трикарбоновых кислот [55], что, вероятно, в итоге ведет к накоплению молочной кислоты в клетках печени с изменением их рН [57].

Известно, что снижение рН внутри клеток и межклеточной жидкости ведет к ослаблению связи кислорода с гемоглобином в эритроцитах [32,58]. В такие клетки поврежденных тканей и, прежде всего, печени поступает больше кислорода, но он не усваивается ими и становится источником образования супероксидных радикалов [58,59]. Развивается перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран органелл клеток печени и увеличивается нарушение обмена в клетках. В результате клетки печени продуцируют окисленные липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), а выведение молочной кислоты из клеток в кровь сопровождается развитием лактат-ацидоза.

При ацидозе уменьшается использование углеводов в организме [60]. Введение глюкозы внутривенно на фоне кислотного сдвига вызывает выраженную гипергликемию; снижение уровня глюкозы было замедленным. Ацидоз сопровождался нарушением липидного обмена, что проявлялось увеличением общей концентрации липидов в печени на 250% [61].

Вероятно, диагностированное нарушение толерантности к глюкозе у значительной части больных атеросклерозом и ИБС может косвенно свидетельствовать о наличии у них изменения КЩС крови в кислую сторону в момент исследования [62-64].

Сдвиг КЩС крови в сторону ацидоза вызывали у людей разного возраста для определения уровня адаптационных возможностей однократным введением хлористого аммония (125 мг/кг); при этом отмечали изменения на электрокардиограмме: снижения сегмента ST и зубца T у молодых в 3 случаях из 10, у пожилых – в 7 из 10, а у стариков – в 9 из 10. У 3 старых людей возникла предсердная и желудочковая экстрасистолия. Известно исходное снижение рН плазмы крови при старении [65].

При велоэргометрии на высоте нагрузки у больных с коронарным атеросклерозом незави-

симо от стадии заболевания имел место компенсированный и субкомпенсированный метаболический ацидоз [66], что свидетельствует о нарушении обменных процессов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Установлена взаимосвязь сдвига КЩС организма в сторону ацидоза и нарушения сократительной функции миокарда при отсутствии сердечной недостаточности [7,67].

Таким образом, относительно избыточное употребление животного белка ведет к гиперамониемии, токсическому действию аммиака

на активность ферментов в цикле трикарбоновых кислот клеток печени. В результате в клетках накапливается молочная кислота, а закисление цитоплазмы способствует избыточному поступлению кислорода из крови в клетки. Кислород провоцирует образование свободных радикалов, ведущих к образованию ПОЛ мембран органелл клеток. Клетки печени вырабатывают окисленные ЛОНП, что служит иницирующим фактором развития атеросклероза. Накопление молочной кислоты в плазме крови также способствует его развитию.

Литература

1. Уайт П. Распространение коронарной болезни в США по 25-летним интервалам за последнее столетие (1866, 1891, 1959, 1966). В сб.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии 1967; 26-31.
2. Seftel H.C. The rarity of coronary heart disease in South African blacks. S Afr med J 1978; 54(3): 99-105.
3. Bertrand Ed. Le coeur noir africain. Ann Cardiol Angéiol 1987; 36(10): 533-6.
4. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза. Москва 1987; вып. 2: 37, 67 стр.
5. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiology studies on coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Am J Cardiol 1977; 39(2): 244-52.
6. Репин В.С., Смирнов В.Н. Лечение атеросклероза. В кн.: Фундаментальные науки против атеросклероза. Москва 1989; 41-56.
7. Gotto Y. Atherosclerosis in Japan. Atheroscl Rev 1977; 2: 201-5.
8. Huchard H. Traité clinique des maladies du coeur et des vaisseaux. Paris 1893; 79.
9. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии артериосклероза (атеросклероза). Русс врач 1915; 14(9): 207-11.
10. Климов А.Н., Липовецкий Б.М. Быть или не быть инфаркту. Москва "Медицина" 1981; 77 с.
11. Игнатовский А.И. К вопросу о влиянии животной пищи на организм кроликов. Известия Императорской военно-медицинской академии 1908; 16: 154-63.
12. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Ю.А.Владимиров, Коган Э.М. Холестериноз (Холестерин мембран. Теоретические и клинические аспекты). Москва "Медицина" 1983; 350 с.
13. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва "Медицина" 1965; 615 с.
14. Malmros H, Wigand G. Atherosclerosis and deficiency of essential fatty acids. Lancet 1959; 2: 749-51.
15. Недзвецкий С.В. Выступление в прениях. Труды конференции. Атеросклероз. Москва 1953; 150-1.
16. Sullivan IF. The effect of protein ingestion on alimentary lipemia. Am J Med Sci 1962; 243(6): 770-4.
17. Carrol KK. The role of dietary proteins in hypercholesterolemia and atherosclerosis. Lipids 1978; 13(5): 360-5.
18. Смолянский Б.Л. Влияние на организм избытка белка в питании. В кн.: Алиментарные заболевания 1979; 69-72.
19. Stallones RA. The rise and fall of ischemic heart disease. Sci Am 1980; 243(5): 53-9.
20. Carroll KK. Dietary protein in relation to plasma cholesterol levels and atherosclerosis. Nutr Rev 1978, 36: 1-5.
21. Мещерякова В.А., Самсонов В.А., Парамонова Э.Г. и др. Значение качественного состава пищевых белков в диетотерапии больных ишемической болезнью сердца. Вопр пит 1985; 6: 3-6.
22. Аронов Д.М., Егян Е.А. Сравнительная оценка характера питания здоровых, лиц с доклинической стадией ишемической болезни сердца и больных с выраженной ишемической болезнью сердца. Кардиология 1991; 6: 61-4.
23. Huff MW, Hamilton RMG, Carroll KK. Plasma cholesterol levels in rabbits fed low fat cholesterol-free semipurified diets: effects of dietary proteins, protein hydrolysates and amino acid mixtures. Atherosclerosis 1977; 28: 187-95.
24. Carroll KK. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein. Fed Proc 1982; 41(11): 2792-6.
25. Kritchevsky D, Tepper SA, Czarnicki TC, et al. Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets. Beef protein and textured vegetable protein. Atherosclerosis. In press. — цит. по Carroll K.K., 1982.
26. Sirtori CR, Gatti E, Kritchevsky D. Clinical experience with the soybean protein diet in the treatment of hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1979; 32: 1645-58.
27. Wolfè BM, Giovanetti P, Cheng DCh, et al. Soy protein lowers both triglycerides and cholesterol in hyperbetaipoproteinemic men. Circulation 1980; 62(Suppl III): 227.
28. Шорохов Ю.А. Изменения липидов сыворотки крови и состава β -липопротеинов при малобелковом питании. Вопр пит 1969; 2: 16-9.
29. Ильинский Б.В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза. Москва 1977; 165 с.
30. Burslem J, Schonfeld G, Howald MA, et al. Plasma apoprotein and lipoprotein lipid levels in vegetarians. Metab Clin Exp 1978; 27: 711-9.
31. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза. В кн.: Превентивная кардиология 1977; 266-322.
32. Николаев А.Я. Биологическая химия. Москва "МИА" 1998; 495 с.
33. Капланский С.Я. Кислотно-щелочное равновесие. БМЭ 1959; 12: 857-62.
34. Петровский К.С. Овощи. БМЭ 1961; 21: 414-9.
35. Меньшиков В.В. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Москва "Медицина" 1982; 560 с.
36. Паутс В.М. Об углеводном обмене и кислотно-щелочном равновесии в зависимости от питания у лиц физического и умственного труда в Эстонской ССР. Вопр пит 1984; 5: 19-21.
37. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-9.
38. Дим Курт. Антиоксиданты: возможности применения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Pharmedicum 1996, 2: 15-7.

39. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999, 1: 4-10.
40. Синеок Л.Л., Медовар Б.Я. Влияние различного уровня белка в пище на возрастные особенности азотистого обмена и кислотно-щелочного равновесия. В сб.: 3-й Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров. Киев 1976; 141-4.
41. Григоров Ю.Г., Синеок Л.Л. Влияние жиров различной природы на кислотно-щелочное равновесие у животных разного возраста. Вопр пит 1983; 6: 51-5.
42. Бало Й. Кормление кроликов водной взвесью холестерина. В сб.: Атеросклероз. Москва 1961; 98-104.
43. Николаева Е.Н. Влияние некоторых форм артериальных гипертензий на атеросклероз. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1970.
44. Недзвецкий С.В., Дубова А.С. О гиперхолестеринемии у голодающих животных. Арх патол 1950; 5: 34-8.
45. Якубовская В.И. Влияние голодания на обмен холестерина. Бюлл эксп биол мед 1960; 8: 87-9.
46. Блага Ф. О патогенезе артериосклероза. Арх патол 1963; 11: 13-21.
47. Синдеева М.Н., Давыдова М.В., Зайцева Л.А. Кислотно-щелочное состояние крови больных ИБС с аритмиями до и после лечения верапамилом. В сб.: Материалы областн. конф. кардиологов и терапевтов. Курск 1996; 144-7.
48. Сидельникова Т.Я. Содержание кетоновых тел в крови у больных атеросклерозом и изменение их содержания под влиянием лечения. В сб.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. Москва 1956; 176-84.
49. Панченкова Л.А. Изменение показателей кислотно-щелочного состояния у больных гипертонической болезнью и хронической коронарной недостаточностью при эргометрии. В сб.: Результаты экспериментальных и клинических исследований. Москва 1976; 56-7.
50. Боринский Ю.Н., Шляпников В.Н. Ионы водорода, важнейшие окислительно-восстановительные системы и жиры в проблеме атеросклероза и ИБС. Кардиология 1981; 21(5): 82-5.
51. Шкробот С.И. Изменения кислотно-щелочного равновесия крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Врач дело 1980; 8: 66-70.
52. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Показатели кислотно-щелочного состояния. Биохимические анализы в клинике (справочник). Москва "МИА" 1998; 246-54.
53. Banga J, Schuler D, Laszlo J. Change of elastase inhibitor in the blood of ammonium hydroxide treated rabbits. Acta Physiol Acad Sci Hung 1954; 1-2(5): 1-6.
54. Baló J. Die mit Ammoniumhydroxydvergiftung erzeugbare experimentelle Arteriosklerose. Frankf Ztschr F Pathol 1938; 52(2): 205-20.
55. Смирнов В.Н., Асафов Г.Б., Черпаченко Н.М. и др. Нейтрализация аммиака и синтез мочевины в сердечной мышце. В кн.: Метаболизм миокарда. Москва 1975; 123-57.
56. Чазов Е.И. Обсуждение. В кн.: Метаболизм миокарда. Москва 1975; 145-57.
57. Lowenstein JM. Ammonia Production in Muscle and Other Tissues: the Purine Nucleotide Cycle. Physiol Rev 1972; 52: 382-414.
58. Culcasi M, Pietri S, Cozzone PJ. Use of 3,3,5,5-Tetramethyl-1-pyrroline-1-oxid spin trap for the continuous flow ESR monitoring of hydroxyl radical generation in the ischemic and reperfused myocardium. Biochem Biophys Res Commun 1989; 164(3): 1274-80.
59. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. Clin. Res. 1987, 35; 1: 13-20.
60. Василенко В.Х. Ацидоз. БМЭ 1957; 2: 1250-1.
61. Долгова З.Я. Изменение углеводного и жирового обмена в организме при разных типах кормления животных. В кн.: Вопросы биологической и медицинской химии. Иваново 1968; 37-9.
62. Epstein FH. Hyperglycemia: a risk factor in a coronary heart disease. Circulation 1967; 36(3): 609-19.
63. Островская Т.П. Нарушенная толерантность к углеводам и ишемическая болезнь сердца. В сб.: Эпидемиология ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Москва 1971; 79-101.
64. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Бабин В.П., Малютина С.К. Распространенность ишемической болезни сердца у лиц с гиперинсулинемией (популяционное исследование). Кардиология 2001; 1: 12-5.
65. Коркушко О.В., Белый А.А., Фелько Г.П. Возрастные особенности реакции сердечно-сосудистой системы на изменение кислотно-основного состояния. Врач дело 1985; 11: 60-4.
66. Кугаевская А.А. Кислотно-щелочное равновесие и сердечный выброс в условиях физической нагрузки у больных ранними стадиями сердечной недостаточности. В сб.: Современные методы исследований в кардиологии. Москва 1974; 148-51.
67. Гольберг Я.С. Сократительная функция миокарда и ее взаимоотношение со сдвигами кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных облитерирующим эндартериитом. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 1983.
68. Уилкоккс БДж, Уилкоккс ДКр, Судзуки Макото. Программа жизни острова Окинава. Москва 2005; 540 стр.

Поступила 01/06-2009

Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус

В.П. Лупанов*, А.Н. Самко, Г.Н. Бакашвили

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

How real is a threat of late thrombosis for drug-eluting stents? Stent comparison and focus on everolimus

V.P. Lupanov*, A.N. Samko, G.N. Bakashvili

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Введение в практику стентов, выделяющих лекарства (СВЛ), является важным достижением интервенционной кардиологии. Эти стенты демонстрируют хорошие клинические результаты, высокую эффективность и безопасность. Несмотря на снижение случаев рестеноза при их применении, процент неблагоприятных коронарных событий остался на прежнем уровне, т. е. достоверно не отличается от стандартных металлических стентов. Однако для больных с поражением артерий малого диаметра, с рестенозом после баллонной ангиопластики или стентирования, у больных сахарным диабетом, у пациентов с протяженными поражениями коронарных артерий, они могут успешно применяться. Рассматриваются работы по сравнению различных СВЛ, вопросы антитромбоцитарного лечения и ведения больных после ЧКВ. Особое внимание уделено новому стенту, покрытому эверолимусом, показавшему свои преимущества перед другими СВЛ.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, стенты, выделяющие лекарства, рестеноз, поздний тромбоз стента, антитромбоцитарная терапия, прогноз.

Introducing drug-eluting stents (DES) is an important achievement in interventional cardiology. These stents have demonstrated good clinical results, effectiveness and safety. Despite the decrease in restenosis incidence, the incidence of adverse coronary events remained the same as for standard metal stents. However, DES could be successfully used in patients with small artery disease, restenosis after balloon angioplasty or stenting, with diabetes mellitus, or disseminated coronary atherosclerosis. The studies comparing various DES are analysed. Anti-platelet therapy and patients' management after percutaneous coronary intervention are also discussed. The focus is on a new, everolimus-eluting stent, which has been proved more effective than other DES.

Key words: Percutaneous coronary intervention, drug-eluting stents, restenosis, late stent thrombosis, anti-platelet therapy, prognosis.

В 1977г впервые в мире Gruentzig AR успешно провел дилатацию стеноза передней межжелудочковой коронарной артерии (КА) при помощи баллонного катетера [1]. Это послужило началом развития рентгеноэндоваскулярной хирургии.

Более 20 лет назад в 1987г Sigwart U et al. [2] открыли эру эндопротезирования КА, имплантировав первые стенты в коронарное русло для предотвращения окклюзии и рестеноза после транс-

люминальной коронарной ангиопластики (ТБКА).

За последние годы роль и место эндоваскулярных методов лечения в кардиологической практике существенно изменились. Показания к их выполнению расширились, благодаря технологическому прогрессу, накопленному опыту исследователей и повышению их квалификации. Количество пораженных артерий, осложненная морфология не явля-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: lupanovvp@mail.ru
Тел.: (495) 414-63-06

[В.П. Лупанов (*контактное лицо) – вед. научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Самко А.Н. – рук. лаборатории рентгено-эндоваскулярных методов лечения, Бакашвили Г.Н. – аспирант].

ются препятствием к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Процедуры эндоваскулярного протезирования — одни из эффективных способов радикального устранения симптомов ишемии. Коронарные вмешательства с имплантацией стента получили широкое распространение на практике, при этом риск рестеноза, составлявший для баллонной ангиопластики (БАП) 30-45%, существенно снизился до 17-20% у больных после имплантации металлического стента.

Частота рестенозирования зависит от диаметра КА, локализации и протяженности поражения, наличия сахарного диабета (СД) и других факторов. Рестенозирование после БАП связано с обратным эластическим сужением сосуда (с уменьшением эластической отдачи — recall), предотвращением отрицательного ремоделирования сосуда, а также с неоинтимальной пролиферацией.

Одним из крупных достижений в интервенционной кардиологии является разработка металлических стентов без лекарственного покрытия, а затем и стентов, покрытых лекарствами (drug-eluting stents). Конструкция этих стентов эффективно предотвращает эластическое сужение и отрицательное ремоделирование сосуда [3-6]. Стентирование КА в настоящее время — наиболее часто применяемый метод реваскуляризации миокарда. Однако после имплантации стента нередко возникает внутрискелетный рестеноз из-за повреждения эндотелия сосуда и последующей гиперплазии неоинтимы, которая происходит преимущественно в первые 6 мес. после стентирования. Частота развития внутрискелетного рестеноза составляет 10-40% и зависит от характера поражения, клинического статуса пациента и вида вмешательства. За последние два десятилетия усилия по предотвращению рестенозирования с помощью системной фармакотерапии не увенчались успехом. Местное применение лекарств по сравнению с системным имеет очевидные преимущества: они доставляются точно к зоне поражения сосуда, можно достичь более высокой локальной концентрации их и избежать токсического воздействия на организм [7-9].

Стенты, выделяющие лекарства (СВЛ), состоят из металлической основы и полимерного слоя, на который нанесено лекарство или смешано с ним. Скорость выделения лекарства и его концентрация в нужном месте должны быть предсказуемыми и контролируруемыми. Применение на практике коронарных стентов — этих “внутрисосудистых протезов”, покрытых полимером, и способных высвобождать вещества сиролимус (Sirolimus) или паклитаксель (Paclitaxel), значительно снизило риск рестеноза до уровня < 5%. При этом полимер выполняет роль контейнера лекарственного агента и обеспечивает его дозированный выход. Даже у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с СД, для

которых характерен очень высокий риск рестеноза после БАП, использование СВЛ позволило значительно снизить потребность в последующей реваскуляризации целевого участка поражения (до ~7-10%) в зависимости от протяженности пораженного участка и диаметра сосудов.

С момента первой имплантации стента с лекарственным покрытием (СЛП) у человека и первого клинического рандомизированного исследования стентов этого типа RAVEL (the RAndomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx VELOCITY Ballon-Expandable Stent) [10] достигнутый успех непрерывно подтверждался; в связи с чем можно было бы заключить, что рестенозы, хотя и не были полностью устранены, больше не являются значимой проблемой для больных, подвергающихся имплантации СВЛ.

При мета-анализе 29 исследований у 9918 больных не было выявлено различий в смертности или частоте инфаркта миокарда (ИМ) после стентирования КА (СКА) и стандартной БАП [11,12]. Однако стентирование приводит к большему снижению частоты рестеноза, необходимости в повторных вмешательствах на КА.

В проспективных рандомизированных исследованиях положительные результаты ЧКВ были получены при изучении 3 препаратов (паклитакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). Частота основных сердечно-сосудистых исходов в течение 9 мес. после вмешательства с использованием СЛП и обычных металлических стентов составила 7,1-10,3% и 13,3-18,9% соответственно.

Стентирование сосудов и использование СЛП. Согласно рандомизированным исследованиям СЛП (паклитаксель, сиролимус, эверолимус) значительно улучшают результаты лечения, снижают риск рестеноза и неблагоприятных исходов, включая необходимость в повторной реваскуляризации целевой КА.

Тем не менее, в течение последних лет в научной литературе активно обсуждается проблема, касающаяся *позднего тромбоза СЛП*. Поводом для ее возникновения стали результаты некоторых аутопсийных исследований, в которых наблюдались замедленная реэндотелизация, отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками в области опорных участков стента, что может свидетельствовать о высоком потенциальном риске тромбоза [13]. Тромбоз может развиваться как во время процедуры или непосредственно после имплантации стента, так и в последующем отдаленном периоде.

Выделяют следующие типы тромбоза стента в зависимости от времени его развития [14]:

- Острый тромбоз (в течение первых суток после вмешательства) в большинстве случаев обусловлен техническими проблемами, например, диссекцией сосуда за пределами дистальной части протеза, которая не была адекватно устранилена.

- Подострый тромбоз (в период 1-30 суток после вмешательства).
- Поздний тромбоз – любой тромбоз стента, возникающий более чем через 30 дней до 1 года после имплантации стента.
- Очень поздний тромбоз > 1 года после вмешательства.

Выделяют следующие критерии тромбоза стентов:

Определенный тромбоз стента.

Считают, что произошел определенный тромбоз стента, если имеется ангиографическое или патологическое подтверждение:

Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), достаточно, если в пределах 48 ч выявлен хотя бы один из следующих критериев:

- новое острое появление симптомов ишемии в покое;
- новые ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), предполагающие острую ишемию;
- типичное повышение и последующее падение сердечных биомаркеров (тропонинов), как признак острого ИМ.

Патологическое подтверждение сравнительно недавнего тромбоза стента либо на аутопсии, либо при исследовании ткани, полученной посредством биопсии.

Вероятный тромбоз стента

Любая необъяснимая смерть в первые 30 дней после ЧКВ вне зависимости от времени после процедуры – любой ИМ, связанный с ишемией в территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой явной причины.

Возможный тромбоз стента

Любая необъяснимая смерть позже 30 дней после внутрикоронарного стентирования и до конца исследования.

Возврат симптомов заболевания (стенокардии) более чем через 6 мес. после успешной коронарной ангиопластики обычно связан с прогрессированием атеросклеротического процесса в другом сосуде и значительно реже является результатом рестеноза.

Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ.

На результат ЧКВ влияет адекватность проводимой медикаментозной терапии, направленной на уменьшение риска тромботической окклюзии КА как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах.

К основным препаратам, применяющимся для профилактики тромботических осложнений при выполнении ЧКВ, относятся: ацетилсалициловая кислота (АСК – Аспирин); производные тиенопиридинов – тиклопидин (Тиклид), клопидогрел

(Плавикс), празугрель (Эффидент); блокаторы P₂U₁₂ гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов – абциксимаб (Рео-Про), эптифибатид (Интегрелин), тирофибан (Аггростат), монафрам (Фрамон) [15].

АСК блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, нарушая синтез в них тромбоксана А₂. Таким образом, она необратимо подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, аденозиндифосфатом (АДФ) и тромбином. Тромбоциты являются одним из основных участников формирования тромба после разрушения атеросклеротической бляшки. Не исключается и дополнительный противовоспалительный эффект АСК [12].

Механизм антиагрегантного действия тиенопиридинов связан с подавлением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P₂U₁₂. Учитывая синергизм действия, обычно препараты тиенопиридиновой группы применяются в сочетании с аспирином. Празугрель в настоящее время проходит финальную стадию клинических испытаний и ожидается разрешение FDA (Food and Drug Administration, США) на его клиническое применение.

В конце 1990-х годов и в ряде последующих исследований [16-18] было наглядно продемонстрировано, что комбинация АСК с тиенопиридином способна снизить частоту развития тромбоза стента до уровня < 1%.

В настоящее время, согласно международным рекомендациям, при плановых ЧКВ всем больным заранее следует назначать двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию. При этом клопидогрел можно назначать: в нагрузочной дозе 300-600 мг (совместно с аспирином, доза которого будет зависеть от конкретной клинической ситуации) не менее чем за 6 ч до вмешательства; либо следует начать принимать клопидогрел в дозе 75 мг/сут. (совместно с аспирином в дозе 100 мг/сут.) за 5-7 дней до планируемого ЧКВ, что позволит достичь оптимального уровня подавления агрегации тромбоцитов. Адекватная антиагрегантная терапия перед проведением ТБКА включает: аспирин 75-125 мг/сут. (> 5 дней или 325 мг однократно) и клопидогрел 300-600 мг (за 5 дней по 75 мг/сут. или за 24 ч однократно). После ТБКА аспирин назначается в дозе 75-125 мг/сут. постоянно и клопидогрел 75 мг/сут. при имплантации непокрытых металлических стентов (НМС) в течение 4 нед., при имплантации СВЛ на срок не менее 2 лет.

У больных, находящихся на терапии варфаринном, при ЧКВ: до проведения вмешательства используется аспирин и клопидогрел; назначать антикоагулянты следует с учетом показателя международного нормализованного отношения (МНО), при МНО > 1,8 – профилактическая доза (эноксипарин 40 мг); при 1,4 < МНО < 1,8 – эноксипарин по 40 мг 2 раза в сут.; при МНО < 1,4

Таблица 1

Продолжительность комбинированной терапии двумя антитромбоцитарными препаратами и частота тромбоза стента в различных клинических исследованиях

Исследование	Аспирин + клопидогрел	0-30 дней	31-180 дней	Всего
Исследования с установкой стента "CYPHER"				
RAVEL	2 мес.	0,0%	0,0%	0,0%
SIRIUS	3 мес.	0,2%	0,2%	0,4%
E-SIRIUS	2 мес.	1,1%	0,0%	1,1%
C-SIRIUS	2 мес.	0,0%	0,0%	2,0 %
SORTAX Sirolimus	12 мес.	1,8%		1,8%
REALITY	2 мес.	0,4%		0,4%
Исследования с установкой стента "TAXUS"				
AXUS II MR	6 мес.	0,0%	0,0%	0,0%
TAXUS II SR	6 мес.	0,0%	1,0%	1,0%
TAXUS IV	4 мес.	0,3%	0,3%	0,6%
SIRTAX Taxus	12 мес.	1,0%		1,0%.
REALITY Taxus	6 мес.	1,8%		1,8%

Примечание: REALITY Taxus (Comparison Study of the Cypher Sirolimus-Eluting and TAXUS Paclitaxel-Eluting Stent System); E-SIRIUS и C-SIRIUS – европейский и канадский трайлы со стентом, покрытым сиролимусом.

терапевтическая доза (80 мг 2 раза в сут). После ТБКА у пациентов без острого коронарного синдрома (ОКС) продолжается терапия аспирином, клопидогрелом и варфарином (переход на варфарин с клексана осуществляется после достижения соответствующего значения МНО). При имплантации НМС – трехкомпонентная терапия продолжается 2-4 нед., далее клопидогрел с варфарином 12 мес., далее только варфарин. При имплантации СВЛ трехкомпонентная терапия продолжается до 3-6 мес., далее клопидогрел и варфарин в течение 12 мес., после этого рекомендуется варфарин принимать постоянно [15,27,44].

СЛП оказались в центре внимания после исследования RAVEL и SIRIUS (SIRolimus-eluting stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in Native Coronary Artery). Пациенты были рандомизированы в группу с имплантацией стента, выделяющего сиролимус, либо группу с имплантацией НМС. Через 6 мес. частота бинарного рестенозирования составила 26% у больных с НМС vs 0% у больных со СВЛ. Не было отмечено подострого тромбоза стентов, выделяющих сиролимус, при приеме двойной комбинации антитромботических средств (аспирин+клопидогрел). Через 1 год частота серьезных осложнений в группе с НМС составила 29% vs 5,8% в группе с имплантацией СВЛ. Через 3 года в рамках этого же исследования было отмечено, что за этот период повторная реваскуляризация стентированного сосуда понадобилась у 11,4% больных со СВЛ и 33,6% больных с НМС [19].

Какова частота тромбоза СВЛ? В таблице 1 представлены данные о частоте тромбоза, установленной в ходе рандомизированных клинических исследований при применении стентов "Cypher"

или стентов "TAXUS" (the polymer-based paclitaxel-eluting stent).

В большинстве исследований с установкой стентов, покрытых *сиролимусом*, двойная антитромбоцитарная терапия продолжалась в среднем 2 мес., за исключением исследования SIRTAX, в котором все больные получали терапию в течение 12 мес. В этих сериях наблюдений частота острого и подострого тромбоза стента находилась в интервале 0,2%-1,1%.

В рандомизированных клинических исследованиях с установкой стентов, покрытых *паклитакселем*, продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии была больше и составляла в среднем 6 мес., за исключением исследования SITRAX-TAXUS (12 мес.). Частота острого и подострого тромбоза колебалась от 0,3% до 1,8%.

Гораздо меньше информации существует о частоте позднего тромбоза стента (> 30 дней от вмешательства). Через 1 мес. от имплантации стента частота позднего тромбоза очень низкая (<1%), причем максимальные значения (1%) были зафиксированы лишь в одном исследовании TAXUS II SR. В исследовании ENDEAVOR (стент, покрытый зотаролимусом) [20] с участием 1197 пациентов поздние тромбозы коронарного стента отсутствовали.

Научная группа из Роттердама [21] опубликовала результаты серии наблюдений 2602 пациентов (998 со стентами "Cypher" и 1202 со стентами "TAXUS"), согласно которым поздний тромбоз развивался у 15 чел. (0,23%). Учитывая современный уровень ЧКВ, можно предполагать, что при установке СВЛ частота тромбозов за 3-летний период будет превышать аналогичный показатель при имплантации НМС (таблица 2).

Таким образом, первичные наблюдения показывают, что частота позднего тромбоза стента явля-

Результаты 10 исследований с участием 2110 пациентов с установленным функционирующим коронарным СЛП [21]

	Сиролимус	Паклитаксель	Всего тромбозов
<30 дней	4	5	9
1-6 мес.	1	2	3
6-12 мес.	1	2	3
Всего:	6/998	9/1202	15/2602
Частота тромбоза	0,56%	0,71%	p=0,47

ется относительно низкой, однако, это осложнение характеризуется крайне неблагоприятным исходом (9-месячный уровень смертности составил 49%).

Следует подчеркнуть, что острый или подострый тромбоз стента относительно просто диагностировать в стационаре, поскольку изменение клинической ситуации потребует проведения дополнительной коронарной ангиопластики (КАП), которая способна подтвердить наличие тромба. Диагностика значительно затрудняется при развитии отдаленных клинических осложнений, при которых роль тромбоза стента определить достаточно сложно.

Типичные ранние осложнения после имплантации стента:

- внезапная смерть (ВС);
- остановка сердца по коронарным причинам;
- ИМ в области, кровоснабжаемой сосудом, в который был имплантирован стент.

При увеличении времени от проведения ЧКВ диагностика тромбоза затруднена; например, если пациент внезапно умирает через 15-16 мес. после процедуры. При отсутствии аутопсийного исследования не представляется возможным определить, связано ли это событие с тромбозом стента или оно обусловлено, главным образом, прогрессированием ИБС и коронарного атеросклероза. Таким образом, все еще остается некоторая неопределенность в отношении позднего тромбоза стента, несмотря на то, что его частота не является высокой (0,23%-0,35%). Тромбоз стента служит одной из основных причин ИМ, экстренной операции коронарного шунтирования (КШ), повторного ЧКВ и летального исхода.

Проблеме позднего тромбоза стента недавно было посвящено исследование BASKET LATE (Basel Stent cost-effectiveness trial – late thrombotic events trial) [22]. Цель его – сравнительная оценка частоты поздних тромбозов у больных с имплантацией СВЛ или НМС после прекращения терапии клопидогрелом. В этом исследовании участвовали 743 пациента (у 433 был установлен СВЛ, у 244 – НМС). Через год после вмешательства потребность в реваскуляризации пораженного сосуда была достоверно ниже в группе с имплантацией СВЛ (4,5% vs 6,7%). Тем не менее, частота дополнительных событий, связанных с тромбозом стента, имела тенденцию к повышению у больных с имплантацией СВЛ, чем у больных с импланта-

цией НМС (2,6% vs 1,3 %). Эта зависимость не была статистически достоверной, вероятно, в связи с малым числом наблюдений и недостаточной “мощностью” исследования. Другими словами, на каждые 100 больных с имплантацией СВЛ приходится 3 случая смерти или ИМ, в то же время, такое вмешательство позволяет предотвратить 5 случаев повторной реваскуляризации пораженного сосуда. Данный компромисс имеет большое клиническое значение, если большинству больных имплантируют СЛП.

До наступления эры применения СВЛ в исследовании CREDO (The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [23] (5% больных с ОКС и 25% – со стабильной стенокардией) было установлено, что антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут. поддерживающая доза) должна проводиться на протяжении 1 года. Это согласуется с рекомендациями Европейского Общества кардиологов [11], где указывается, что профилактическая терапия аспирином и клопидогрелом должна продолжаться в течение 1 года. В рекомендациях по вторичной профилактике коронарного атеросклероза в США 2006, длительность двойной антитромбоцитарной терапии после установки стента, покрытого сиролимусом, должна составлять 3 мес., а после установки стента, покрытого паклитакселем, 6 мес. [24]. В настоящее время эти сроки значительно увеличены, однако отсутствуют новые данные для обоснования более длительной (> 1 года) двойной антитромбоцитарной терапии [25]. Тем не менее, результаты клинической практики подсказывают, что есть несколько исключений из этих рекомендаций. У больных с низким риском кровотечений следует продолжать двойную антитромбоцитарную терапию в течение 12 мес. и более.

В таблице 3 представлены предикторы тромбоза СВЛ (drug-eluting stents) с учетом применения длительной, двойной, антитромбоцитарной терапии.

Если больному для профилактики стеноза в области стента проводили сосудистую брахитерапию (интракоронарное облучение), а затем с целью коррекции рестеноза был имплантирован СВЛ, то двойную антитромбоцитарную терапию

Таблица 3

Клинические и ангиографические предикторы тромбоза СВЛ при длительной двойной антитромбоцитарной терапии [25]

Клинические	Ангиографические
Пожилой возраст	Длинные стенты
ОКС	Множественные поражения
СД	Частично покрывающие стенты
Низкая ФВ	Устьевое или бифуркационное поражение
Предварительная брахитерапия	Мелкие сосуды
ПН	Субоптимальные результаты стентирования

Примечание: ПН – почечная недостаточность.

следует использовать на всем протяжении последующей жизни. Исследования показывают, что после сосудистой брахитерапии практически никогда не происходит реэндартализации в области стента, в связи с чем крайне важно для сохранения жизни таких больных постоянно принимать комбинацию аспирина и клопидогрела. Представляется логичным увеличить длительность комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с имплантацией СВЛ в связи с дистальным стенозом левой основной КА. Это вызвано двумя причинами: поражение в области бифуркации является одним из факторов, определяющих риск тромбоза стента, и тромбоз в этой области практически всегда приводит к немедленной смерти. Больные СД также могут рассматриваться в качестве кандидатов на более продолжительное профилактическое лечение. СД является высоко “тромбогенным” состоянием, и, несмотря на то, что пока еще отсутствует более точная информация, представляется логичным продлить комбинированную антитромбоцитарную терапию на несколько больший период (> 1 года) у этой категории больных. Представленные выше положения требуют дополнительного подтверждения в рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ), которые должны продемонстрировать не только пользу такой терапии, но и риски кровотечения, а также оценить ее экономическую эффективность.

Нерешенные проблемы антитромбоцитарного лечения у больных ИБС. Несмотря на очевидные доказательства высокой клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и хронической ИБС при ЧКВ, в некоторых исследованиях – CREDO, PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) [23,26] неблагоприятные кардиоваскулярные события все же регистрировались.

Среди причин указанной ситуации выделяют резистентность к действию антитромбоцитарных средств. У пациентов с резистентностью к дезаг-

регантам сохраняется высокий риск внутрисосудистого тромбоза и кардиоваскулярных осложнений [27]. Сегодня этот термин используется для описания нескольких явлений: клинического феномена – неспособности дезагрегантов предотвращать атеротромботические события, и лабораторного – неспособность подавлять функцию тромбоцитов до желаемой степени. Можно предположить, что между сниженной чувствительностью тромбоцитов к дезагрегантам и повышенным риском кардиоваскулярных событий существует взаимосвязь [28].

Из-за важности двойной антитромботической терапии АСК и тиенопиридином после имплантации стента, особенно если это касается СВЛ, лечащим врачам следует убедиться в том, что пациент может следовать предписаниям двойной антитромботической терапии продолжительностью 1 год. Пациентов следует проинструктировать о необходимости проконсультироваться со своим лечащим врачом перед прекращением любого антитромботического лечения, поскольку резкая остановка его может сопровождаться риском тромбоза стента – события, которое может привести к ИМ, или даже смерти [25]. Врачам других специальностей следует отложить плановые хирургические процедуры до истечения 12 мес. после имплантации СВЛ. Если хирургическое вмешательство должно быть выполнено быстрее, чем до истечения 12 мес., пациенту следует оставить поддерживающую терапию АСК и минимизировать перерыв в приеме тиенопиридинов [12].

Недавно появились доказательства того, что между больными ИБС существует значительная вариабельность в реагировании на клопидогрел с широким спектром ингибирования агрегации тромбоцитов после определенной дозы [29]. У больных, перенесших коронарную реваскуляризацию, частота подострых тромбозов стента была существенно выше в группе лиц с низкой чувствительностью к клопидогрелу [30].

Среди причин вариабельности антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Клинические факторы резистентности к дезагрегантам включают: низкую приверженность больных лечению; нарушения абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте (характерно для аспирина в виде таблеток с защитным покрытием); период обострения ИБС (в связи с повышенным содержанием в крови агонистов тромбоцитов и высокой активностью воспаления); период декомпенсации сердечной недостаточности, множественные факторы сердечно-сосудистого риска – гиперлипидемия, курение, ожирение, СД; конкурентные взаимодействия препаратов с другими лекарственными средствами – нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы

ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статины.

Клеточные факторы, объясняющие сниженную чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам, включают: недостаточное подавление дезагрегантами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1); повышенную экспрессию в тромбоцитах ЦОГ-2; образование 8-изопростагландина F₂; активацию тромбоцитов через альтернативные пути; повышенную активность воспалительных реакций.

Генетические факторы варибельности анти-тромбоцитарного эффекта дезагрегантов могут быть связаны H2 гаплотипом P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, полиморфизмом генов ЦОГ-1, гликопротеиновых рецепторов Пб/IIIa, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [27].

В европейских странах в настоящее время используют более 20 видов СЛП: сиролимусом “Cypher”, Cordis/J&J/; паклитакселем “Taxus” (Boston Scientific) и “Co star” (Conor); зотаролимусом “Endeavor” (Medtronic) и “Zoraxx” (Abbot); биолимусом A9 (biolimus A9); эверолимусом “XIENCE V” (Abbot) и др.

Эверолимус – аналог сиролимуса, его действие (иммуносупрессивное и антипролиферативное) также связано с блокированием и выраженным ингибирующим действием на пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и интимальных элементов стенки сосуда в ответ на травму и инородное тело [31-33]. Этот эффект обусловлен замедлением активации киназы mTOR (Target Of Rapamycin) – точка воздействия рапамицина, что в конечном счете вызывает блокирование клеточного цикла пролиферации ГМК в фазе G₁ [34].

Стент “XIENCE V” (“PROMUS”, Boston Scientific) начали применять в Европе и Азиатско-Тихоокеанском регионе в 2006г. В настоящее время стент проходит клинические испытания (SPIRIT III) в США и Японии, разрешение на применение стента “XIENCE V” получено в РФ.

В исследовании FUTURE-1 (First Use to Underscore Restenosis Reduction with Everolimus) были включены 42 пациента, которым имплантировали эверолимус-покрытый стент Challenge (Biosensors International Newport Beach CA, США) с биоадсорбирующим полимером [31,35]. В группе эверолимуса по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования (УЗИ) отмечалось значительное уменьшение потери диаметра сосуда – 0,11 мм по сравнению с 0,85 мм в группе с установкой простого металлического стента ($p < 0,001$), а также отмечалось уменьшение неоинтимальной гиперплазии.

В исследовании SPIRIT I (Comparison of a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent with a Bare-Metal Coronary Stent), в котором сравнивали стент “XIENCE V” с металлическим стентом

“MULTI LINK VISION”, в течение 2 лет последующего клинического наблюдения не было ни одного случая позднего тромбоза стента у пациентов со стентом “XIENCE V” [36]. Таким образом, исследование SPIRIT-I подтвердило эффективность стента с эверолимусом и инициировало проекты SPIRIT-II и SPIRIT-III.

В рамках Европейского клинического исследования SPIRIT II [37] компании Abbott Vascular наблюдение за 300 пациентами осуществлялось в течение года после стентирования. Результаты этого исследования показали, что количество тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) было на 71% меньше ($p=0,04$) у пациентов со стентом “XIENCE V” (2,7%) по сравнению с пациентами, которым имплантировали стент “TAXUS” (9,2%).

В клинических исследованиях SPIRIT II, выполненных Дублинским консорциумом академических исследований, частота поздних тромбозов стентов за один год составила 0% при использовании стента “XIENCE V” ($n=220$) и 1,3% для стента “TAXUS” ($n=76$). В обоих исследованиях риск внезапной сердечной смерти (ВСС), ИМ или повторного вмешательства в области пораженной КА у пациентов при использовании стента “XIENCE V” был ~ в 2-3 раза меньше, чем при использовании стента “TAXUS”.

В РКИ SPIRIT III [38] с участием 1002 пациентов сравнивали результаты использования коронарного стента нового поколения “XIENCE V” (с лекарственным покрытием эверолимусом) компании Abbott Vascular, США с коронарным стентом “TAXUS” (с лекарственным покрытием паклитакселем) компании Boston Scientific, США. Длина поражения коронарного сосуда не превышала 28 мм, диаметр сосуда составлял 2,5-3,75 мм. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась потеря просвета сегмента артерии. По истечении 8 мес. стент “XIENCE V” продемонстрировал свои преимущества, показав статистически значимое уменьшение поздней потери просвета по сравнению со стентом “TAXUS”: $0,14 \pm 0,41$ мм – “XIENCE V” и $0,28 \pm 0,48$ мм – “TAXUS” ($p=0,004$). Вторичной конечной точкой считали любые клинически значимые коронарные события в целевой КА, включая повторную реваскуляризацию, ВСС и повторные сердечные приступы. По истечении 9 мес. стент “XIENCE V” не уступал стенту “TAXUS”. Клинически значимые коронарные события в целевой КА у пациентов со стентом “TAXUS” наблюдались в 9,0% случаев, у пациентов со стентом “XIENCE V” – в 7,2%, на 21% меньше, чем у “TAXUS” ($p < 0,0001$). После того, как в исследовании SPIRIT III были достигнуты первичные и основная вторичная конечные точки, был проведен анализ развития за 9 мес. основных тяжелых ССО, таких как ВСС,

ИМ или реваскуляризация целевого сосуда. В результате стент "XIENCE V" продемонстрировал превосходство над стентом "TAXUS". Частота тяжелых ССО у пациентов со стентом "TAXUS" составляла 8,1%, а у пациентов со стентом "XIENCE V" – 4,6%, иными словами применение "XIENCE V" статистически значимо ($p=0,028$) уменьшало частоту развития тяжелых ССО на 44%.

Стент "XIENCE V", покрытый эверолимусом, по крайней мере, столь же эффективен при ЧКВ как и стент "СУРHER", покрытый сиролимусом [39,40]. Показанием к применению этих стентов является увеличение диаметра просвета КА у больных с симптоматической ИБС, обусловленной дискретным de novo стенозом (поражением) длиной ≤ 30 мм в артерии с диаметром от $\geq 2,5$ мм до $\leq 3,75$ мм. Таким образом, стент "XIENCE V" сочетает в себе хорошую клиническую эффективность, безопасность и хорошее размещение для получения оптимальных результатов в т.ч. в сосудах малого диаметра.

В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий проводится работа по сравнению двух указанных видов СЛП. Предварительные результаты показывают их безопасность и эффективность. При этом риск развития рестеноза и вероятность повторных вмешательств у больных ИБС с разными типами поражения КА очень малы.

Стойкий клинический эффект в отдаленном периоде выражается в отсутствии приступов стенокардии, увеличении толерантности к физической нагрузке (ТФН), снижении необходимости аортокоронарного шунтирования (АКШ) и приема антиангинальной терапии. У больных без ОКС, с постепенным формированием хронической окклюзии, как правило, развивается коллатеральное кровоснабжение постокклюзионного русла. У пациентов с формированием хороших коллатералей нагрузочные тесты не всегда показывают признаки ишемии миокарда, поэтому целесообразность инвазивного лечения в этом случае остается достаточно спорным моментом.

Восстановление нормальной проходимости КА в настоящее время является основным методом лечения ИБС, позволяющим эффективно улучшить качество жизни пациента и отдаленный прогноз. В России за последние несколько лет количество стентирований неуклонно увеличивается, тем не менее, выполняемые ежегодно 15 тыс. эндоваскулярных операций составляют лишь малую часть от реальной потребности в этом виде лечения [41-44]. Высокие заболеваемость и смертность от ССЗ свидетельствуют о том, что потребность в этом виде помощи полностью не удовлетворяется. По расчетам, в РФ необходимо в год выполнять > 70 тыс. операций КШ из расчета 500

операций на 1 млн. населения, при этом число КАП, как показывает зарубежный опыт, должно превышать число операций КШ. В 2006г в стране были выполнены 21163 КАП и 15 379 операций АКШ [41]. В Москве в 2006г проведено 6832 КАП со стентированием.

Операции АКШ, баллонной дилатации и стентирования КА занимают важное место в лечении ИБС, но они не могут заменить собой другие методы лечения. Антиангинальные и антиишемические средства часто служат необходимым дополнением к хирургическому лечению как до, так и после него. Наряду с прогрессом в улучшении непосредственных результатов эндоваскулярного лечения применение коронарных стентов значительно увеличило сохранность эффекта процедуры в отдаленные сроки [45-47].

Во многих клинических исследованиях было показано, что общая частота повторных вмешательств с целью улучшения коронарного кровоснабжения после установки НМС и СВЛ со временем увеличивается; при НМС она выше, чем СВЛ (таблица 4).

Внутрисосудистое УЗИ (ВСУЗИ) позволяет судить о состоянии сосудистой стенки, размере и составе бляшки и ее распространенности, в т.ч. атером, не видимых на коронароангиографии. ВСУЗИ после ЧКВ дает возможность определить механизм расширения артерии, наличие диссекций, оценить состояние сосудистой стенки. Выполненные ВСУЗИ через 6 и 9 мес. после имплантации СВЛ показали низкую степень ($< 50\%$ поверхности стента) эпителизации эндопротезов стентированного сегмента КА по сравнению с НМС [48]. Высокая тромбогенность покрытых рапамицином стентов определяется несколькими составляющими: нерастворяющимся полимером, высокой антипролиферативной активностью лекарственного препарата (подавление эпителизации), выраженной воспалительной реакцией сосудистой стенки [44]. Большинство ангиографических лабораторий в США снабжены аппаратурой для проведения ВСУЗИ. Усовершенствование технических данных улучшило разрешающую способность метода.

Еще больший успех в визуализации сосудистой стенки был достигнут после внедрения в практику оптического когерентного внутрисосудистого ультразвука, разрешающая способность метода в несколько раз превышает показатели ВСУЗИ. Широкое использование данных методов внутрисосудистого исследования позволяет оптимизировать результаты эндоваскулярного лечения [49].

В нескольких исследованиях было показано, что риск позднего тромбоза СВЛ сохраняется на стабильном уровне в течение второго года после вмешательства [50-52]. При использовании НМС риск тромбоза стента практически ограни-

Частота повторных вмешательств после коронарного стентирования при применении различных стентов в клинических исследованиях [37]

Стент, исследование	от 4 до 6 мес.	1 год	2 года	3 года	4 года
Bare metal stent# (Palmaz-Schatz stent)		15,0%		17,0%	18,0%*
Bare metal stent (TAXUS II)	13,3%		15,5%		15,7%*
Sirolimus					
FIM	0%	3,3%	6,7%		6,7%
RAVEL	0%	0,8%		5,3%	10,3%*
SIRIUS	4,1%	4,9%	5,8%	6,8%	
ABT-578 (ENDEAVOR I)	1,0%	1,0%			3,1%
Biolimus A9 (STEALTH)	1,3%	1,3%			
Everolimus					
SPIRIT I	3,8%	7,7%			
SPIRIT II	3,8%		6,8%		
Paclitaxel					
TAXUS SR (Taxus II)	4,6%		5,5%		7,2%
TAXUS MR (Taxus II)	3,1%		3,9%		3,7%
Conor (30 day/10ug©) (PISCES)	0%	0%			
Conor (30 day/30ug©) (PISCES)	3,4%	6,9%			

Примечание: # – Bare metal stent – голометаллический стент; * – период наблюдения 5 лет; ug © – микрограмм; PISCES – the Paclitaxel in-Stent Controlled Elution Study.

чивался госпитальным периодом (7-10 дней), сокращаясь до минимума спустя месяц после имплантации. Широкое внедрение в клиническую практику СВЛ отмечено тенденцией к сохранению тромбогенности этих эндопротезов в более поздние сроки, что требует дополнительных исследований и поиска решений проблемы.

Оценка выживаемости больных после ЧКВ.

На протяжении последних 30 лет ЧКВ все чаще используется как начальная стратегия лечения больных стабильной ИБС, хотя современные руководства рекомендуют начинать лечение с коррекции факторов риска (ФР) и интенсивной медикаментозной терапии [11,24,53,54].

Известно, что ЧКВ снижает смертность и частоту развития ИМ при ОКС [26], но у больных стабильной стенокардией напряжения столь очевидной пользы не наблюдалось [55-58], хотя отмечено уменьшение частоты приступов стенокардии и кратковременное увеличение ТФН. Однако рестеноз стента ограничивает эффективность вмешательств на КА у больных стабильной коронарной болезнью сердца: реваскуляризацию целевого сосуда приходится проводить у 5-25% больных.

В 2007г опубликованы данные исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [56,57], результаты которого заставили усомниться в корректности только хирургической тактики ведения кардиологических больных со стенозами

КА. Подчеркнуто большое значение агрессивной медикаментозной терапии: статинов, ИАПФ, антитромбоцитарных препаратов и др., в снижении частоты осложнений и улучшении прогноза больных ИБС.

Специалистами по чрескатетерной кардио-васкулярной терапии (ТСТ, в 2007г) предложены рекомендации, когда не следует имплантировать СВЛ во избежание возможных осложнений [44,53]: если запланировано проведение любого хирургического лечения; имеется резистентность к клопидогрелу (Плавиксу) и Аспирину; пациент не сможет принимать Плавикс; при наличии у пациента искусственного клапана; при приеме антибиотиков из группы макролидов; при гиперчувствительности к полимеру; если запланировано бифуркационное стентирование; при размере сосуда > 3,5 мм; при стентировании аутовенозных шунтов; при стентировании устьевых стенозов; при низкой фракции выброса (ФВ); при остром ИМ; при почечной дисфункции; при стентировании кальцинированного поражения.

Был выполнен мета-анализ 38 рандомизированных, контролируемых исследований, включающих в целом 18032 больных [59], где сравнивали стенты, покрытые сиролимусом, паклитакселем и НМС. По данным 4-летнего наблюдения, по показателям смертности (общей смертности и смертности от сердечной патологии) статистически достоверной разницы между группами пациентов не зарегистрировано. ИМ возникал реже при

имплантации стентов, покрытых сиролимусом; в этой же группе пациентов был минимальный процент очень поздних тромбозов стента.

В России по данным исследования АТР-Survey (Angina Treatment Pattern) частота проведения коронарной ангиопластики со стентированием, а также операций АКШ не превышает 1-3% от количества нуждающихся. В странах Европы и Северной Америки данный показатель достигает 30-40% [60,61].

В исследовании, выполненном в ФГУ РКНПК [62], изучали судьбу больных ИБС, которым с марта 2002г по сентябрь 2004г проводили ЧКВ с имплантацией НМС (n=275) или стентов с СВЛ (n=338). К каждому больному осуществлялся индивидуальный подход: решение о необходимости вмешательства и его виде принимал лечащий врач на основании рекомендаций специалистов по инвазивной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В течение 3,5 лет наблюдения частота развития основных неблагоприятных событий: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или транзиторная ишемическая атака, достоверно не различалась – 10,7% и 12,4% соответственно. Частота развития поздних тромбозов стента в течение 3,5 лет наблюдения составила: после имплантации СВЛ – доказанных 0,89% и НМС 0,36%, вероятных – 3,3% и 2,9% соответственно (p>0,05). Потребность в повторной реваскуляризации миокарда (ЧКВ/КШ) при использовании СВЛ составила 10,9%, НМС – 21,5% с достоверным снижением относительного риска развития на 49% вследствие снижения частоты развития внутривенного рестеноза. По данным многофакторного анализа прямое стентирование и прекращение приема тиенопиридинов в течение 2 мес. после процедуры являлись основными ФР развития позднего тромбоза при использовании СВЛ. После стентирования к моменту окончания наблюдения (3,5 года) пациенты продолжали принимать: аспирин – 90%, β-адреноблокаторы – 80%, статины – 69%, ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина – 65%. Средний срок приема тиенопиридинов составил: в группе СВЛ – 8,7 мес., в группе НМС – 7,1 мес. Приверженность больных приему лекарственных препаратов оказывала влияние на отдаленный прогноз после инвазивного вмешательства.

Заключение

ЧКВ – эффективный метод лечения стабильной стенокардии. Оно показано при наличии соответствующей анатомии коронарного атеросклероза при недостаточной эффективности антиангинальной терапии. Остается проблема рестеноза после вмешательства, хотя его частоту удалось снизить путем использования СВЛ.

Основной причиной, которая может ухудшать прогноз пациентов с ИБС после имплантации СВЛ является поздний тромбоз. Наиболее вероятные механизмы, приводящие к увеличению его частоты: замедление процесса эндотелизации, реакция гиперчувствительности, развитие неполного прилегания стента к стенке сосуда.

Больные с имплантацией СВЛ должны получать в течение 1 года комбинацию антитромбоцитарных препаратов аспирина 100 мг/сут. и клопидогрела 75 мг/сут.

Через 1 год после имплантации СВЛ все больные должны продолжать принимать аспирин (или клопидогрел 75 мг/сут., если аспирин плохо переносится) на протяжении всей последующей жизни.

Если перед вмешательством врач предполагает повышение заболеваемости, возможные осложнения или недостаточную приверженность последующему антитромботическому лечению, следует рассмотреть целесообразность имплантации НМС стента (двойная антитромбоцитарная терапия проводится только в течение 1-3 месяцев), а не СВЛ.

Основная причина подострого или позднего тромбоза стента заключается в прекращении антитромбоцитарной терапии (даже через 1 год после вмешательства, когда больной принимает только аспирин). Одной из проблем применения антитромбоцитарной терапии у больных ИБС является развитие резистентности к указанным средствам.

Необходимо, чтобы врачи общей практики, хирурги и анестезиологи не прекращали антиромбоцитарную терапию, в т.ч. прием АСК, по различным причинам у больных, которые перенесли имплантацию СВЛ без консультации с кардиологом. Вопросы отказа от приема антиромбоцитарных препаратов у больных с имплантированными стентами требуют тщательного обсуждения с участием кардиологов, анестезиологов, хирургов и врачей общей практики.

Благодаря появлению коронарных СВЛ эндоваскулярные методы заняли лидирующие позиции в лечении ИБС. Достигнуто радикальное снижение частоты развития рестеноза стента, благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза (пакситакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). Наибольшее преимущество от использования СВЛ получают пациенты, страдающие СД, имеющие протяженные поражения КА и поражения в артериях малого диаметра, а также с рестенозом после ТБКА или стентирования, т. к. для этих пациентов характерна значительно более высокая частота осложнений и повторных реваскуляризий.

Литература

1. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovich V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
3. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J* 2004; 25: 895-7.
4. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: Part I. Survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007; 116: 316-28.
5. Hannan EI, Racz M, Holmes DR, et al. Comparison of coronary artery stenting outcomes in eras before and after the introduction of drug-eluting stents. *Circulation* 2008; 117: 2071-8.
6. Melikian N, Wijns W. Drug-eluting stents: a critique. *Heart* 2008; 94: 145-52.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.
8. Ли Ч, Серруйз П. Стенты с лекарственным покрытием. *Международный журнал интервенционной кардиологии* 2003; 1: 9-18.
9. Austin D, Pell JH, Oldroyd K.G. Drug-eluting stents: do the risks really outweigh the benefits? *Heart* 2008; 94(2): 127-8.
10. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
11. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
12. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Part V. *JACC* 2007; 50: 1-157.
13. Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *JACC* 2005; 45: 2088-92.
14. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.
15. Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах. *РФК* 2008; 3: 91-100.
16. Kelly RV, Steinhubl S. Changing roles of anticoagulant and antiplatelet treatment during percutaneous coronary intervention. *Heart* 2005; 91(Suppl III): 16-9.
17. Явелов И.С. Результаты применения стентов, выделяющих лекарства, и металлических стентов без лекарственного покрытия: объединенный сетевой метаанализ. *Cons Med* 2008; 10(5): 116-27.
18. King III SB. Applying drug-eluting stents in clinical practice. *Am J Cardiol* 2007; 100(Suppl): 25K-31.
19. Fajadet J, Morice M, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents (RAVEL trial). *Circulation* 2005; 111: 1040-4.
20. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *Euro Interv* 2005; 1: 157-64.
21. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. *Euro Interv* 2006; 2: 286-94.
22. The BASKET-LATE Study. Basel stent cost-effectiveness trial – late thrombotic events trial. *Herz* 2006; 31(3): 259.
23. Steinhubl SR, Berger PD, Mann III JT, et al. for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
24. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
25. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *JACC* 2007; 49: 734-9.
26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. The PCI-CURE study. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
27. Шалаев С.В., Кремнева Л.В. Комбинированная антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеротромбоз* 2008; 1: 37-44.
28. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-5.
29. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *JACC* 2005; 45: 246-51.
30. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemostasis* 2003; 89: 783-7.
31. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004; 109(18): 2168-71.
32. Finn AV, Nakazama G, Joner M, Virmani R. Everolimus eluting stents: beyond targeting restenosis. *Euro Interv* 2006; 26: 277-9.
33. Beijk MA, Piek JJ. XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4(1): 11-21.
34. Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V, et al. Modulation of apoptosis, proliferation, and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis* 2000; 153: 315-22.
35. Costa RA, Lansky A, Mehran R et al. Everolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the FUTURE trial. Presented at the 76th annual scientific sessions of the American Heart Association. Chicago 2003; IL, November 12.
36. Serruys P, AT O, Piek JJ, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *Euro Intervention* 2005; 1: 58-65.
37. Serruys PW, Ruygrok P, Pier JJ, et al. A randomized comparison of an everolimus eluting coronary stent with a paclitaxel eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Euro Interv* 2006; 2: 286-94.
38. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. (SPIRIT III Investigators). Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1903-13.
39. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Moretti C, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiologica* 2008; 56 (1): 55-65.
40. Xu B, Zhang Q, Yang EJ, et al. Sirolimus-eluting cobalt-chromium stents: two-year clinical results from first-in-man study on the Firebird 2 stent. *Clin Med J (Engl)* 2008; 121(6): 492-7.

41. Бокерия Л.А., Аликан Б.Г., Замярян Н.В., Стафиров А.В. Интервенционные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. В кн. "Болезни сердца: Руководство для врачей". Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. Москва "Литтерра" 2006; 578-648.
42. Честухин В.В., Павлов Н.А., Миронков А.Б. Инвазивная диагностика и интервенционное лечение ИБС: Современное состояние с точки зрения доказательной медицины. Москва "Принт-Ателье" 2006; 192 с.
43. Самко А.Н. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Москва "Медиа Медика" 2007; 504-19.
44. Савченко А.П., Руденко Б.А. Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца. Кардиолог вест 2008; III (XV) (1): 5-11.
45. Жамгырчиев Ш.Т., Фетцер Д.В., Першуков И.В. и др. Клиническая роль стентов, выделяющих лекарства. Тер архив 2007; 9: 79-84.
46. Bertrand M. Поздний тромбоз стента, покрытого лекарством: реальна ли угроза? Научно-практический анализ достижений в лечении ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца 2007; март: 1-2.
47. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institution cohort study. JACC 2008; 52(14): 1134.
48. Mintz G, Weissman N. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. JACC 2006; 48: 421-9.
49. Горгадзе Т.Т., Данилов Н.М., Савченко А.П., Чазова И.Е. Эндоваскулярные методы исследования и лечения в кардиологии: время юбилеев и сомнений. Систем гиперт 2008; 2: 67-70.
50. Bavy AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Med 2006; 119: 1056-61.
51. Буза В.В., Лопухова В.В., Левицкий И.В. и др. Поздние тромбозы после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием. Кардиология 2007; 47(6): 85-7.
52. Першуков И.В., Батыралиев Т.А. Тромбоз стентов, выделяющих лекарственные вещества, и его фармакологическая профилактика. Кардиология 2007; 7: 60-7.
53. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 172-209.
54. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Москва "Медиа Медика" 2007; 736 с.
55. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 346: 70-6.
56. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356 (15): 1503-16.
57. Аронев Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты. Кардиоваск тер профил 2007; 6(7): 95-104.
58. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. Атмосфера 2007; 3: 18-24.
59. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet 2007; 370: 937- 48.
60. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
61. Беленков Ю.Н., Матчин Ю.Г., Горгадзе Т.Г. и др. Применение сиролимус-покрытых стентов "Cypher" у больных ИБС с различными типами поражения коронарных артерий. Cons Med 2007; 19: 58-62.
62. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов: данные трехлетнего наблюдения. Кардиология 2008; 12: 34-41.

Поступила 21/01-2009

Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов

А.Н. Бритов¹, О.А. Гомазков^{2*}

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии;

²НИИ биологической и медицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН. Москва, Россия

Biochemical, structural and clinical analysis of statins' pleiotropic effects

A.N. Britov¹, O.A. Gomazkov^{2*}

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies;

²V.N. Orekhovich Research Institute of Biological and Medical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Предпринята попытка на основании анализа результатов клинических и экспериментальных исследований выстроить доказательную линию плейотропного действия статинов, которое подразумевает включение нескольких механизмов реализации их активности. Понятие плейотропности предполагает: (а) влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме; (б) дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени. Описаны патохимические механизмы эффектов статинов, как ингибиторов фермента редуктазы коэнзима А, с обоснованием того, что терапевтическое и побочное действия статинов не обязательно связаны с их влиянием на метаболизм липидов и снижением уровня холестерина.

Ключевые слова: статины, аторвастатин, симвастатин, холестерин, сосудистое воспаление, рабдомиолиз.

Based on the analysis of clinical and experimental studies, an attempt to explain pleiotropic effects of statins and their numerous action mechanisms has been performed. The pleiotropic effect concept includes: (a) medication effects on numerous targets, triggering various biochemical processes in the organism; b) the divergence of biochemical and pathophysiological processes triggered by one target. The pathochemical mechanisms of statins' effects as HMG-CoA reductase inhibitors are explained. The authors also justify the independence of therapeutic and adverse effects of statins from their lipid and cholesterol-related mechanisms of action.

Key words: Statins, atorvastatin, simvastatin, cholesterol, vascular inflammation, rhabdomyolysis.

В большой группе препаратов кардиоваскулярной терапии статины занимают особое место. Они относятся к числу эффективных средств первичной и вторичной профилактики заболеваний благодаря высокому гиполипидемическому эффекту. Современная медицина связывает риски развития инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ), ишемических инсультов (ИИ), почечной патологии и др. с высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и холестерина (ХС) ЛНП.

Получены многочисленные свидетельства весьма сложных патохимических изменений метаболизма липидов в организме, которые можно обозначить общим термином дислипидемии (ДЛП). В последней редакции Российских рекомендаций "Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза" [1] дается подробная характеристика основных классов липопротеидов — комплексов липидов и транспортных белков. Современные медикаментозная терапия и немедикаментозные подходы

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: (495) 938-07-36
e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

[¹Бритов А.Н. — вед.н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики, ²Гомазков О.А. (*контактное лицо) — главный научный сотрудник].

направлены главным образом на снижение концентрации ЛНП, а также на повышение концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП).

Клинические аспекты применения статинов

Исследование статинов, имеющее клинический опыт едва ли не более 20 лет, претерпело значительный прогресс в появлении новых препаратов этой группы и расширении профиля терапевтического воздействия и раскрытии биохимических и патофизиологических путей реализации их активности. Первым из препаратов этой группы был ловастатин, которому, согласно информации из PubMed, начиная с 1976г в реферируемых изданиях посвящено > 7 тыс. статей. В последние 5 лет интерес к ведущим статинам – симвастатину, аторвастатину, ловастатину, выравнивается, составляя > 700 публикаций в год (рисунок 1).

Клинический опыт применения статинов был обобщен в большой серии специальных исследований: ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack, Lipid-Lowering Therapy), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm, CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, WOSCOPS (West of Scotland COronary Prevention Study), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation), IDEAL (Incremental Decrease in endpoints trough Aggressive Lipid lowering), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), TNT (Treating to New Targets). Практически во всех исследованиях отмечается, что статинов характерен сходный профиль клинического применения, и их эффективность связывается, как правило, с доказанной способностью снижать уровень ХС в крови и тканях. Значительная часть клинических наблюдений, включая многоцентровые, рандомизированные исследования, подтверждает это положение [2].

Исследование 4S, выполненное на 4444 пациентах, продемонстрировало существенное снижение смертности и частоты осложнений при ишемической болезни сердца (ИБС). Выявлено также значительное уменьшение случаев нарушений мозгового кровообращения [3]. Из публикаций последнего периода можно отметить работы по аторвастатину (сравнительный анализ > 170 тыс. пациентов, включая больных сахарным диабетом (СД) [4]; розувастатину (исследования на пациентах с гиперхолестеринемией (ГХС) и высоким риском коронарной патологии [5,6]; симвастатину [7]. Серии исследований, выполненных с симвастолом

(“Gedeon Richter”), подтвердили его эффективность у пациентов с гиперлипопротеидемией (ГЛП) и ИБС [8,9]. Сведения об эффективности статинов при ДЛП и атеросклерозе стали в настоящее время хрестоматийными; не столь однозначна информация об их эффективности при другой сердечно-сосудистой патологии.

Примечательны данные об эффективности аторвастатина при сердечной недостаточности (СН). У 108 больных с патологией, не связанной с ИБС и с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35%, аторвастатин, применяемый в течение 12 мес., повышал ФВ ЛЖ с 0,33 до 0,37% (p=0,01) и статистически значимо снижал диастолический и систолический размеры полости ЛЖ. Благоприятные изменения показателей гемодинамики в группе лечения аторвастатином сопровождались снижением уровней маркеров воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и повышением активности эритроцитарной супероксиддисмутазы (СОД) [10]. В крупном, рандомизированном исследовании, посвященном вторичной профилактике заболеваний сердца у женщин в пре- и постменопаузе HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study), наблюдалось снижение показателей общей смертности пациенток при терапии статинами. Было показано, что успех терапии статинами связан главным образом с более низкой распространенностью и более редкими новыми случаями мерцательной аритмии (МА) у данной категории больных, который зависел, таким образом, не только от снижения уровня холестерина. Известно, что МА в данной ситуации – неразрывное клиническое проявление хронической СН (ХСН) [11].

Однако ряд других публикаций, связанных с применением розувастатина, не подтвердили существенной эффективности терапии у больных с ХСН неишемического генеза. Итальянские исследователи изучили эффективность и безопасность терапии розувастатином (10 мг/сут.) у больных с ХСН, отобранных в 357 кардиологических центрах. 2285 больным с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) к базовой терапии был добавлен розувастатин. Сравнение динамики госпитализации и смертности в течение 4 лет в этой группе больных и группе плацебо не выявило различий [12]. В рандомизированном исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) с участием 5011 пациентов (средний возраст 73 года) с ХСН II-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ < 40%, больные получали на фоне базовой терапии розувастатин. Через 33 мес. лечения не удалось обнаружить различий с аналогичной группой, получавшей плацебо, по первичным конечным точкам и по смертности от любой причины. Частота коро-

нарных событий – внезапная смерть, фатальный и нефатальный ИМ, коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, значимо не различались. Тем не менее, по двум конечным точкам: частоте последующих госпитализаций и нефатальных ишемических событий – ИМ и мозговой инсульт (МИ), имело место определенное преимущество терапии статинами [13].

Таким образом, несмотря на наличие противоречивых сведений, для большинства из разрешенных к клиническому применению статинов определяется чрезвычайно широкий спектр медицинского назначения. Аторвастатин, например, согласно базе данных Integrity, относится к терапевтической группе терапии не только нарушений липидного обмена и коронарной болезни (КБС), но и при аритмогенных расстройствах сердца, сосудистой деменции, рассеянном склерозе, лимфоме (но не лимфогрануломатозе), системной волчанке, офтальмологических нарушениях и др.

Публикации последних лет сообщают об успешных попытках терапии статинами первичного билиарного цирроза печени или хронического холестаза [14]. Клинические исследования демонстрируют позитивное действие статинов при ревматоидном артрите [15]. Аторвастатин и симвастатин уменьшали патологические проявления и снижали уровень СРБ в крови, генерализованного васкулярного маркера воспалительного процесса. У больных, леченых преднизолоном, снижалась потребность в гормоне и уменьшалось ограничение в подвижности суставов [16]. На большой когорте пациентов с ревматоидным артритом установлено благоприятное действие статинов, констатируемое по данным болевой симптоматики, а также снижению размеров суставной опухоли [17].

Многолетний анализ применения статинов у пациентов с болезнью Альцгеймера – 6992 случаев в течение 9 лет, в Rotterdam Study [18], позволил сделать вывод об их позитивном влиянии. Эффект статинов не ассоциировался с холестерин понижательной активностью, поскольку другие гиполипидемические препараты не снижали риски болезни Альцгеймера. Более ранние исследования, выполненные на 46 пациентах, показали значительное улучшение когнитивных показателей при 12-месячной терапии аторвастатином [19]. При сравнении эффектов лечения аторвастатином и ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом в рамках многоцентрового рандомизированного исследования LEADe (Lipitor's Effect in Alzheimer Dementia) [20] установлен преимущественный эффект аторвастатина (особенно в комбинации с донепезилом), констатируемый по тестам когнитивной шкалы болезни Альцгеймера. У пациентов с повышенным риском развития болезни Альцгеймера симвастатин способствовал улучшению когнитивной функции,

не влияя существенно на А-β42 и тау-белки, маркеры нейродегенеративных процессов [21].

Однако ряд других исследований не подтверждает этих заключений. В публикации, обобщающей Cache County Study на 5092 пациентах старшего возраста, делается вывод об отсутствии существенного влияния статинов на развитие деменции Альцгеймеровского типа [22]. Более позднее исследование на 929 пациентах с нейропатологией и нарушениями когнитивной функции, предпринятое с использованием 19 нейропсихологических тестов, не выявило эффективности статинов в случаях, относящихся к болезни Альцгеймера, изменений уровня когнитивных процессов или инфаркта мозга по данным биопсийного анализа [23].

Связь ГХС и опасности развития ИИ косвенно рассматривалась в большой серии специальных работ. На базе опыта > 40 тыс. пациентов с коронарной патологией установлено, что терапия статинами снижала риск фатального и нефатального МИ на 19–50%. Наибольший эффект констатировали для аторвастатина при использовании высоких доз препарата (исследование MIRACL). Как показал опыт исследования SPARCL, терапия аторвастатином была также эффективна при коррекции постинсультных осложнений или в случаях кратковременных транзиторных ишемических атак [2]. В рамках открытого исследования на 45 больных в возрасте 18–45 лет с рассеянным склерозом установлен позитивный эффект 6-месячной терапии симвастатином (80 мг/сут.), который констатировали по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ). Отмечено заметное снижение среднего числа и объема гадолиниевых меток, фиксирующих нейрональное повреждение [24]. Однако в обзоре [25], ретроспективно обобщающем результаты 41 исследования (~ 200. пациентов), не отмечено заметного влияния длительного (до 6 мес.) применения статинов на клинические показатели бокового амиотрофического склероза.

Первичные клинические исследования статинов ассоциировались с их остеопротективным действием. При описании отдельных клинических случаев и в рамках проспективных, рандомизированных исследований было установлено, что симвастатин позитивно влиял на минеральную плотность костей у пациенток с менопаузальной патологией [26]. Мета-анализ 21 исследования (2971 случай) подтвердил, что статины значительно увеличивают минеральную плотность бедренной кости и сустава при продолжительной терапии у женщин с постменопаузальным синдромом [27]. Однако есть данные, свидетельствующие, что у пациенток с выраженной ДЛП применение аторвастатина в течение 52 нед. не обнаружило существенной разницы с плацебо по данным плотности костной ткани для отростков поясничного отдела; также отсутствовали различия по уровням биомаркеров метаболизма костной ткани [28].

Позитивное действие статинов подтверждается исследованиями на модели костной резорбции, вызываемой у кроликов с тиро-паратиродэктомией, где было установлено эффективное торможение остеодеструктивных процессов [29]. Молекулярный анализ свидетельствует, что супрессия остеокластогенеза симвастатином обусловлена влиянием на сигнальные белки группы RANKL (Рецептор-Активатор NF-каппаВ Лиганд), ответственные за дифференцировку моноцитарных клеток в остеокласты [30].

Суммируя изложенные выше данные, следует отметить, что в связи с существенным расширением показаний к применению статинов все чаще стали использовать понятие “плейотропного” действия, которое подразумевает включение нескольких механизмов реализации их активности. Во избежание неточности толкований необходимо определить, что понятие “плейотропности” предполагает:

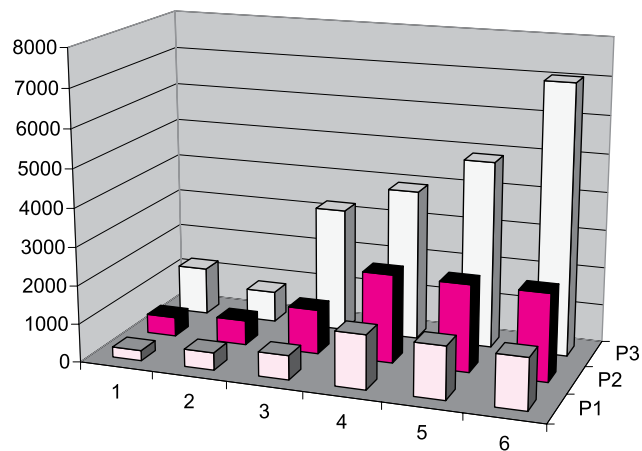
- влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме;
- дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени.

В данной статье предпринята попытка на основании анализа результатов клинических и экспериментальных исследований последнего времени выстроить доказательную линию плейотропного действия статинов.

Молекулярные и клеточные механизмы действия статинов

Изначально принято считать, что основной терапевтический эффект практически всех препаратов группы статинов связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы, фермента, катализирующего образование ЛНП, их окисленных форм и ХС ЛНП. Как следствие имеет место повышение экспрессии рецепторов к ЛНП в гепатоцитах и удалении предшественников ХС из циркулирующей крови. Этот первичный механизм объясняет способность статинов препятствовать развитию ГХС и понижать риск атеросклероза, предотвращая или нивелируя сосудистую патологию и ишемические повреждения сердца.

В 1996г впервые было высказано “одиозное” суждение, что действие статинов есть нечто большее, чем только снижение ХС (“statins do more than just lower cholesterol”) [31]. Идет накопление результатов клинических исследований, где показано, что статины снижают риски сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности у пациентов с невысоким уровнем ХС [32]. Исходно постулируется, что липид-нивелирующий и антихолестериновый эффекты статинов не только снижают риски атеросклероза и формирования атеросклеротических бляшек, но и корректируют связанные с этими



Примечание: 1 – правастатин; 2 – розувастатин; 3 – флувастатин; 4 – аторвастатин; 5 – симвастатин; 6 – ловастатин. P1 – данные за последний год; P2 – за 5 лет; P3 – за 10 лет. По оси ординат – общее число публикаций.

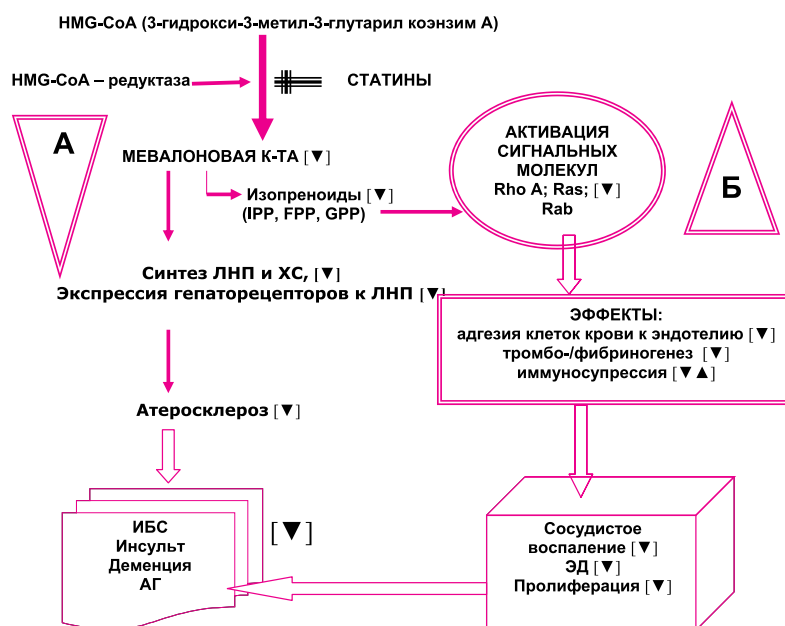
Рис.1 Число публикаций с упоминанием статинов по годам из базы данных PubMed.

событиями процессы сосудистого воспаления. Аторвастатин, назначаемый в течение 6 мес. больным с высоким риском коронарной патологии снижал уровень P-селектина, СРБ и других маркеров воспаления, препятствовал регрессии интимы коронарных сосудов и увеличивал сосудистую реакцию на ацетилхолин как показатель улучшения функции эндотелия [33]. 12-недельная терапия симвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут. снижала уровень биомаркеров: СРБ, матриксной металлопротеиназы-9, фактора NF-каппаВ, а также факторов окислительного стресса (ОС) [34].

В большом рандомизированном исследовании на 17802 пациентах с уровнем ХС ЛНП > 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) и повышенным содержанием СРБ розувастатин при применении в среднем в течение 2 лет снижал эти показатели на 37-50% [35]. Таким образом, вазопротективное действие статина оказывалось эффективным у пациентов без выраженной ГЛП.

Суммируя результаты 22 клинических исследований, в которых эффекты статинов могут быть не связаны непосредственно с их влиянием на уровень ХС [20], перечень заболеваний, где были успешно апробированы аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин включал: болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, острый ИИ, патологию костной ткани, хроническое заболевание почек и др. Рассмотрение специфичности и темпов патологического процесса позволяет во многих случаях говорить о соучастии других механизмов протективного действия статинов.

Многочисленные эксперименты in vitro доказывают непосредственное значение статинов в качестве противовоспалительных средств. Ловастатин тормозил мобилизацию лейкоцитов на модели воспаления; при этом кратковременная аппликация препарата тормозила активность ГМГ-



Примечание: PP и FPP = изопреноиды (изопренил/фарнезил-пирофосфаты). При соединении с гуанилтрифосфатом (GTP), реакция фамезилиации, при участии сигнального белка Ras запускаются процессы ОС. GPP = геранил-геранилфосфат. При взаимодействии с сигнальными белками Rho, Ras, Rab (реакция геранил-геранилиции) запускаются процессы ОК, опосредующие процессы миграции и пролиферации. Блокада этих процессов на уровне мевалоновой кислоты обуславливает плеiotропное терапевтическое действие статинов. А = препятствие образования ХС; Б = блокада сигнального пути действия изопреноидов. [▼] – ослабление эффекта. Расхождение во времени: эффект статинов: блокада изопреноидов – 20-30 ч; блокада синтеза ХС 6-7 дней.

Рис. 2 Плеiotропное действие статинов. Молекулярные механизмы.

КоА редуктазы в печени крыс, но не влияла на уровень ХС в крови [36]. Поскольку механизм сосудистого воспаления включает множественный каскад молекулярных факторов, влияющих на адгезию клеток крови и сосудов, было исследовано влияние статинов на эти процессы в модельных (in vitro) комбинациях. Исследования показали, что статины препятствовали адгезии за счет торможения экспрессии хемокинов (MCP-1) и цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) в активированных лейкоцитах и эндотелиальных клетках [37-39].

В недавних работах in vitro установлено влияние статинов на уровень факторов воспаления в эндотелиальных клетках пуповины человека в условиях провоцируемого воспаления. Было показано, что предобработка этих клеток симвастином нивелировала признаки воспаления, вызываемые добавлением СРБ или гомоцистеина, за счет снижения экспрессии фактора NF- κ B, внутриклеточного белка адгезии (ICAM-1), ИЛ-6, ФНО- α и др. [40-41]. Было установлено, что ловастатин, вносимый в суспензию эндотелиальных клеток, дозозависимо снижал синтез арахидоновой кислоты и тормозил активность фосфолипазы А [42]. Как следствие, отмечено уменьшение продукции простаглицина и торможение активности циклооксигеназы-1, компонентов, индуцирующих каскад процессов сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Симвастатин уменьшал также эндотелиальную адгезию моноцитов, вызываемую ангиотензином

II (АТII), и нивелировал уровень продуктов перекисного окисления – ОС [43]. В опытах in vitro с изолированными полиморфоядерными лейкоцитами и на пациентах с высоким риском ССЗ было установлено, что симвастатин и ловастатин подавляли экспрессию ангиотензиновых рецепторов АТ₁, препятствуя проокислительному и провоспалительному действию АТ II [44,45]. Эти данные указывают на то, что протективный эффект статинов в отношении сосудистого воспаления может быть реализован вне влияния на метаболизм липидов и ХС.

На изолированном сердце крысы симвастатин, добавляемый непосредственно в перфузионную среду в дозе 10 мкмоль/л, предупреждал нарушения сократительной функции (показатели +dP/dt_{max}), вызываемые 20-минутной ишемией и реперфузией. Важно отметить, что предварительная аппликация симвастатина не оказывала такого защитного действия [46]. Потребление аторвастатина с питьевой водой в течение 3 дней уменьшала размеры ИМ у крыс, вызываемые ишемией и реперфузией. Такой эффект аторвастатина был связан с активацией синтеза оксида азота (NO) в миокарде и противодействием ОС [47]. Недавние исследования, выполненные на клеточном и молекулярном уровнях показывают, что аппликация ловастатина изменяла конструкцию трабекулярных клеток цитоскелета, и этот механизм был сопряжен с экспрессией цитоплазматических G-белков, которые имеют немаловажное значение при нарушении

сократительной функции миокарда [48]. Ловастатин защищал стволовые мезенхимальные клетки от апоптоза, блокируя активность каспазного механизма и активируя экспрессию сигнальных антиапоптотических белков PI3K/Akt ERK1/2. Эти данные расцениваются как возможность использования статинов в трансплантационной кардиологии [49].

Пути и формы реализации плейотропных эффектов статинов

Приведенные сведения позволяют по-новому оценить биохимический механизм действия статинов, традиционно связываемого с торможением синтеза ЛНП и ХС. В последние годы появились публикации, в которых ставится под сомнение исключительно “антихолестериновый” принцип клинической эффективности статинов и на многих фактах обосновывается плейотропное (многофакторное) их действие. Например: “Эффекты иные, нежели липид-снижающее действие или его следствие определяют полезность статинов. Эти эффекты предполагают улучшение функции сосудистого эндотелия, ремоделирования миокарда, изменения реологии крови, антиоксидантное, противовоспалительное и противогипертензивное действие” [50].

Разгадка своеобразной интриги состоит в том, что вырисовываются биохимические пути, не учитываемые ранее в оценке эффекта статинов как ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Принято считать, что образующаяся под влиянием 3-гидрокси-3-метил-3-глутарил Коэнзима А мевалоновая кислота служит основным продуктом синтеза ХС. Блокада ее образования наблюдается в первые 1-2 ч после применения статинов (снижение уровня мевалоновой кислоты на 79%). Однако снижение уровня ЛНП в печени становится заметным через 24 ч (-10%) и существенным (до 60%) – через 6-7 суток [51-53].

На рисунке 2 показаны варианты холестерин-зависимой и холестерин-независимой реализации патофизиологического механизма сосудистого воспаления и ЭД, которые могут быть ограничены применением статинов. Метаболизм мевалоновой кислоты включает также образование ее метаболитов – изопреноидов с последующей экспрессией мембранных сигнальных белков (Rho, Ras, Rab), семейства ключевых факторов, способствующих образованию цитоскелетного ансамбля и последующей пролиферации, активации тромбоцитов и генерирования суперактивных радикалов [54-59]. Блокада статинами “изопреноидного” пути метаболизма мевалоновой кислоты модулирует реализацию эффектов сигнальных белков, защищая сосудистые и кардиальные миоциты от деструктивных влияний ОС.

Пробирочные исследования клинического материала конкретизируют механизм действия статинов. Получаемые из крови больных ревматоидным артритом синовиальные фибробласты подвер-

гались воздействию небольших доз симвастатина (0,005-10 мкмоль, 12 часов). Результаты показали снижение содержания в этих клетках медиаторов воспаления – ИЛ-6 и -8; симвастатин также тормозил пролиферацию синовиальных фибробластов, индуцируемую ФНО- α . В культивируемых с большими дозами симвастатина (1-50 мкмоль) фибробластах имело место существенное снижение показателей апоптоза – каспаз-3 и -9 [56]. Этот механизм действия статина связывают с блокадой нуклеарного фактора κB (NF- κB), индуцирующего активацию провоспалительных ИЛ в синовиоцитах больных ревматизмом [57,58].

Возвращаясь к клиническим исследованиям, становится понятным, почему использование даже высоких доз симвастатина и аторвастатина в течение короткого воздействия не влияет существенно на метаболизм ХС в мозге [59]. У больных с острым ИИ ловастатин, применяемый в течение только 3 дней, способствовал защите мозга в первой фазе заболевания (многоцентровое исследование NeuroSTAR – The **Neuro**protection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial) [60].

Эти и другие клинические работы, свидетельствующие о “нехолестериновом” механизме действия статинов, дополняют данные, полученные в экспериментах. Симвастатин снижал за счет стимулирования синтеза NO вазоспазм, вызываемый субарахноидальной геморрагией [61]. Ловастатин способствовал образованию “мембранных шпиков”, содержащих галактосфинголипиды в культуре олигодендроцитов. Этот эффект, ассоциируемый с торможением локального синтеза ХС в нервных клетках, может быть использован в терапии демиелиновой нейропатологии [62]. Комбинация ловастатина и ролипрама (ингибитора фосфодиэстеразы-4) уменьшала проявления экспериментального аутоиммунного энцефалита, клинической модели демиелинизации при патологии рассеянного склероза [63]. Диета крыс, насыщенная ловастатином, усиливала антидепрессантное действие флюксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина [64]. В целом, эти результаты обосновывают новые формы применения статинов в терапии различных форм хронической и острой цереброваскулярной патологии [2,65].

Ряд работ доказывает возможность использования статинов для терапии опухолевых заболеваний. Обзор обобщает большой материал экспериментальных и предклинических работ, которые свидетельствуют об эффектах и молекулярных механизмах противоопухолевой активности статинов [66]. Авторы говорят о “драматическом наплыве” новой информации относительно хемопротективных эффектов статинов. Супрессивное действие статинов связывают с их проапоптотическими свойствами: включением изопренолового (фарнезил-геранилгеранилового) пути метаболизма мевалоновой

кислоты (рисунок 2), экспрессией сигнальных белков и активацией митохондриальных факторов программируемой гибели клеток [67,68]. Ловастатин и правастатин в опытах на клетках яичниках мышцы снижали число метастазирующих клеток. Эффект статинов был связан с механизмом включения апоптоза при участии проапоптотического белка Bim [69] и подавлением экспрессии белка RhoA, ответственного за прогрессирующий рост опухоли [70]. Однако “клиническая доказательность эффективности статинов в онкологии, по-видимому, все еще нуждается в большем оптимизме” [71].

Еще одно направление работ свидетельствует, что статины взаимодействуют непосредственно с лимфоцит-ассоциированным антигеном и препятствуют связыванию ICAM с T-клетками. Эти исследования открывают новый механизм действия статинов как иммуномодуляторов, и возможность их применения в трансплантологии [72]. Получены результаты позитивного действия симвастатина и правастатина при трансплантации сердца [73]. Эффекты симвастатина связывались с улучшением эндотелиальной функции коронарных сосудов и сниженной экспрессией лейкоцитов при трансплантации сердца у человека [74]. В рамках многоцентрового, рандомизированного исследования установлено, что правастатин и флувастатин препятствовали тканевому отторжению при трансплантации почки [75,76]. Эти данные дополняет информация, полученная в эксперименте на крысах: правастатин тормозил активность естественного киллера фактора выживания клеток трансплантированной печени [77].

Статины рассматриваются также как модуляторы аутоиммунной патологии нервной системы. На модели рассеянного склероза установлено, что аторвастатин снижал экспрессию адгезивных молекул на T-клетках за счет влияния на баланс Th1/Th2 цитокинов, подавляя активность матриксной металлопротеиназы-9 и реактивность рецепторов хемокинов на иммунных клетках [78].

Таким образом, действие статинов, блокирующее активность ГМГ-КоА редуктазы, и торможение биосинтеза изопреноидов может альтернативным путем влиять на механизмы транслокации сигнальных молекул, изменения экстра- и интраклеточной регуляции и взаимодействия клеточных элементов в циркуляторном русле и в тканях. Этот вариант по времени реализации и действия на другие фармакотерапевтические мишени принципиально отличается от пути торможения синтеза ЛНП и ХС и объясняет плейотропное действие статинов в клинике.

Побочные эффекты при терапии статинами

Хотя статины относятся к лекарственным средствам с минимальными по частоте побочными эффектами, считать их совершенно безвредными было бы неверным. Наиболее серьезным осложне-

нием при терапии статинами является поражения мышечной ткани: миалгия и миопатия (до 3%) и, как крайнее проявление этой патологии, рабдомиолиз, т. е. распад поперечнополосатых мышц. В некоторых случаях, например, при поражении диафрагмы это может привести к летальному исходу. При указанных поражениях мышечной ткани имеет место резкое, 4-10-кратное, повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови. Как правило, даже начальные признаки рабдомиолиза сопровождаются острой почечной недостаточностью из-за миоглобинурии, по аналогии с синдромом раздавливания. Анализ 21 рандомизированного, клинического исследования, охватившего 180 тыс. человеко-лет наблюдений, позволил утверждать, что миопатии случаются в 5 случаях на 100 тыс., а рабдомиолиз в 1,6 – на 100 тыс. человеко-лет наблюдений [79]. Полагают, что в большей мере рабдомиолиз связан с применением высоких доз статинов [80,81]. Менее тяжелые симптомы поражения мышц, такие как мышечные боли, мышечная слабость или судороги, встречаются менее чем у 5% пациентов, принимающих статины в обычных терапевтических дозах [82].

Исследования 1997–2000 гг. анализируют случаи рабдомиолиза для отдельных статинов. Среди 871 сообщений 35% ассоциировалось с симвастатином; 31,9% – с церивастатином; 12,2% – с аторвастатином; 11,8% – с правастатином; 6,7% – с ловастатином и 1,7% – с флувастатином [83]. Для определения механизма миоцитотоксичности, связанной со статинами, проведены исследования на эмбриональных клетках с миосаркомой. Установлено, что холестерин-понижающее действие цервистатина, симвастатина, флувастатина, аторвастатина и других не коррелировало с коэффициентом цитотоксичности [84]. Очевидно, важен также генетический аспект: при исследовании 85 пациентов, лечившихся симвастатином (80 мг/сут.), установлена связь между частотой возникновения миопатии и генетической приверженностью пациентов к этому заболеванию. Риск возникновения негативных эффектов симвастатина был в 4-5 раз выше у субъектов с нуклеотидным полиморфизмом, который ассоциируется с риском миопатии [85].

Помимо длительного применения больших доз статинов, предрасполагающими факторами мышечных поражений могут быть также почечная недостаточность, печеночная дисфункция, гипотиреоз, исходная мышечная слабость, принадлежность к женскому полу, а также использование других лекарств, конкурентно взаимодействующих со статинами. Следует отметить усиление негативных эффектов при одновременном назначении со статинами ингибиторов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) [86,87]. Повышенную активность цитохрома P450 могут спровоцировать некоторые антибиотики, противогрибко-

вые средства, верапамил, сок грейпфрута. На основании анализа 20 рандомизированных исследований было констатировано, что случаи рабдомиолиза наблюдались в 10 раз чаще при комбинации статинов с гемфиброзилом, который ингибирует глюкоронизацию статинов. Побочный эффект составлял 4,2 на 100 тыс. человеко-лет для ловастатина, симвастатина или аторвастатина и был существенно выше, чем при использовании флувастатина. Такое различие связывают с тем, что статины первой группы подвержены окислению цитохромом P450 3A4 (который испытывает также ингибирование многими другими продуктами), тогда как флувастатин названным цитохромом не окисляется [79].

Ряд исследований отмечает возможность потенциального риска нейропатии при терапии статинами, хотя и минимально выраженной [88]. В исследовании HPS (Heart Protection Study Collaborative Group) [89] наблюдались 20536 больных, лечившихся симвастатином или плацебо. Нейропатии наблюдались в 11 и 8 случаях, соответственно. В исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [90], где под наблюдением были 5804 пациента пожилого возраста, какие-либо признаки поражения нервной системы при терапии статинами отсутствовали.

В то же время опубликованы клинические данные 16 случаев, где можно подозревать наличие причинной связи лечения симвастатином и симптомов нейропатии [91]. Следует упомянуть мета-анализ 4 крупных, рандомизированных исследований, показавший значительную вероятность неврологических осложнений при систематической терапии статинами. Риск этих осложнений составлял 12 на 100 тыс. человеко-лет [79].

Еще одним побочным эффектом терапии статинами является гиперферментемия: чаще всего отмечается повышение уровня трансаминаз печени, которое может быть весьма значительным, иногда втрое превышающим верхний предел нормы. Такой эффект наблюдается у 1% пациентов при использовании средних терапевтических доз, а при высоких дозах статинов (например, 80 мг/сут. аторвастатина) или до 3% при комбинации статинов с другими липид-снижающими средствами (эзетимиб, фенофибрат и др.) [92]. В практическом плане при возникновении гиперферментемии следует, во избежание синдрома отмены, придерживаться тактики снижения суточной дозы и/или перехода на другое липид-снижающее средство.

В больших рандомизированных исследованиях: Pravastatin Pooling Project, CARE, LIPID, WOSCOPS, подчеркивается, что нарушения функции почек наблюдались лишь при назначении очень больших суточных доз (розувастатин по 80 мг/сут.), когда отмечались более частые случаи протеинурии в группе терапии по сравнению с группой плацебо

[93]. В то же время при дозе до 40 мг/сут. частота случаев протеинурии в группах терапии и плацебо не различалась [94]. Таким образом, при длительной терапии статинами обычными терапевтическими дозами, по-видимому, не следует опасаться осложнений со стороны функции почек. Показателем в этом плане мета-анализ 10 клинических исследований, где было отмечено, что терапия статинами скорее способствует урежению случаев пониженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии. Такая благоприятная тенденция прослеживалась и у пациентов с СД и поражением почек [95]. Обнаружена тенденция к снижению уровня креатинина сыворотки крови и повышению СКФ у > 10 тыс. больных, получавших в течение 4 лет розувастатин; значительная часть этих пациентов страдала СД 2 типа [96].

Суммируя изложенные выше сведения, следует полагать, что биохимические механизмы как благоприятного для организма воздействия статинов, так и нежелательных побочных эффектов могут быть следствием развития биохимических процессов по изопреноидному варианту. Поэтому механизмы их реализации, если не идентичны, то, во всяком случае, весьма близки. Некоторое понимание этого механизма следует из экспериментов с линией эмбриональных клеток рабдомиосаркомы, на которых была исследована цитотоксичность некоторых статинов. В ряду возрастающей цитотоксичности: церивастатин > симвастатин > флувастатин > аторвастатин > ловастатин > питавастатин >> розувастатин установлена увеличенная активность апоптоз-индуцирующих каспазных ферментов. Существенно, что ХС-понижающий потенциал этих статинов не ассоциировался с упомянутым механизмом мио-/цитотоксичности [97].

Один из механизмов, объясняющих побочные эффекты, – блокада синтеза коэнзима Q-10, ключевого компонента метаболизма фермезил пиррофосфата (рисунок 2). Статины блокируют продукцию фарнезил пиррофосфата и соответственно влияют на синтез коэнзима Q10, важного фактора продукции макроэргических фосфатов митохондриями. Это объясняет правомерность гипотезы, что статины, приводя к дефициту коэнзима Q10, являются причиной миопатии. Супплементация коэнзимом Q10 (100 мг/сут.) на фоне терапии статином снижала симптомы мышечной боли на 40% [98].

Заключение

Традиционное представление статинов, как группы эффективных препаратов лечения ССЗ, связывается с их способностью снижать уровень ЛНП и ХС. Исходно постулируется, что липид-нивелирующий и антихолестериновый эффекты статинов не только снижают риски атеросклероза и формирования атеросклеротических бляшек, но и корректируют связанные с этими событиями

процессы сосудистого воспаления. Расширяющийся спектр терапевтического применения статинов позволяет говорить о более глубоком патохимическом механизме действия. Большинство из разрешенных к применению статинов используется для терапии не только нарушений липидного обмена, атеросклероза и КБС, но и при аритмогенных расстройствах сердца, сосудистой деменции, рассеянном склерозе, лимфоме, системной волчанке, офтальмологических нарушениях и др.

В этой связи для статинов все чаще используется понятие “плейотропного” действия, которое подразумевает включение нескольких, различающихся, механизмов реализации их активности. Понятие плейотропности предполагает: влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме; дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной мишени.

Метаболизм мевалоновой кислоты и последующий синтез ХС включают также образование

метаболитов – изопреноидов с последующей экспрессией регуляторных мембранных белков, участвующих в образовании цитоскелетного ансамбля, последующей пролиферации, а также синтеза адгезивных молекул и генерирования суперактивных радикалов. Блокада статинами второго пути метаболизма мевалоновой кислоты влияет на эти процессы, защищая васкулярные и кардиальные клетки от деструктивных влияний.

В данной статье предпринята попытка на основании анализа результатов клинических и экспериментальных исследований последнего времени выстроить доказательную линию плейотропного действия статинов.

В работе представлены клинические данные побочных эффектов терапии статинами. Патохимический механизм и его нивелирование также ассоциируются с реализацией “плейотропного” варианта действия статинов, как традиционных ингибиторов редуктазы коэнзима А, ключевого фермента метаболизма мевалоновой кислоты.

Литература

1. ВНОК. Национальные клинические рекомендации “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза”. Москва 2009; 231-50.
2. Gaspardone A, Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. *Drugs* 2007; 67 (Suppl 1): 55-62.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
4. Jacobson TA, Wertz DA, Hoy T, et al. Comparison of cardiovascular event rates in patients without cardiovascular disease in whom atorvastatin or simvastatin was newly initiated. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(12): 1316-25.
5. Кухарчук В.В., Чазова И.Е. Статины при метаболическом синдроме и АГ по результатам программы “РОЗА” – Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Сист гиперт* 2008; 1: 50-2.
6. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *JACC* 2008; 52(8): 626-32.
7. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательнишкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003; 5: 42-7.
8. Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А., Рябыкина Г.В. и др. Влияние симвастатина на показатели липидного обмена и толерантности к физической нагрузке у больных кардиальным синдромом. *Атмосфера. Кардиология* 2005; 3: 44-6.
9. Беляева О.Д., Волкова Е.В., Хромова Н.В., и др. Оценка эффективности терапии симвастолом у больных ишемической болезнью сердца. *Артер гиперт* 2005; 11(2): XX.
10. Sola S, Mir M. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *JACC* 2006; 47: 332-7.
11. Pellegrini CN, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial. Program and abstracts from Heart Rhythm 2008; the Heart Rhythm Society (HRS) Annual Scientific Sessions; 2008, San Francisco, California.
12. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Collaborators (81). Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645): 1231-9.
13. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
14. Lowyck I, Fevery J. Statins in hepatobiliary diseases: effects, indications and risks. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70(4): 381-8.
15. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol* 2008; 27(3): 281-7.
16. Ten Cate R, Nibbering PH, Bredius RGM. Therapy-refractory systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with statins. *Rheumatology* 2004; 43: 934-5.
17. Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 964-8.
18. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. *The Rotterdam Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 13-7.
19. Sparks DL, Lopez J, Connor D, et al. A position paper: based on observational data indicating an increased rate of altered blood chemistry requiring withdrawal from the Alzheimer's disease cholesterol-lowering treatment trial (ADCLT). *J Mol Neurosci* 2003; 20: 407-10.
20. Davignon J, Leiter LA. Ongoing Clinical Trials of the Pleiotropic Effects of Statins. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1(1): 29-40.
21. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *J Alzheim Dis* 2008; 13(2): 187-97.
22. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Cache County Study investigators. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? *The Cache County Study. Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(2): 217-24.
23. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008; 70(19 Pt 2): 1795-802.
24. Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607-8.
25. Colman E, Szarfman A, Wyeth J, et al. An evaluation of a date minig

- signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(11): 1068-76.
26. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53: 744-8.
27. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40(60): 1581-7.
28. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4671-7.
29. Staal A, Frith JC, French MH, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 88-96.
30. Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Simvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand through modulation of NF-kappaB pathway. *Int J Cancer* 2008; 123(8): 1733-40.
31. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM, et al. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
32. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. *Eur Heart J* 2002; 23: 207-15.
33. Forst T, Wilhelm B, Pfützer A, et al. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4): 298-303.
34. Singh U, Devaraj S, Jialal I, Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102(3): 321-5.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-207.
36. Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1327-32.
37. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: Reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR-alpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863-76.
38. Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000; 80: 1095-100.
39. Yoshida M, Sawada T, Ishii H, et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1165-71.
40. Hu YZ, Dong YG, Zhai YF, et al. Effects of simvastatin on homocysteine-induced endothelial dysfunction and inflammatory response. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86(32): 2297-300.
41. Liang YJ, Shyu KG, Wang BW, Lai LP. Simvastatin inhibits C-reactive protein-induced pro-inflammatory changes in endothelial cells by decreasing mevalonate pathway products. *Cardiology* 2008; 110(3): 182-90.
42. Zhou Q, Zhou Y, Kummerow FA. High-dose lovastatin decreased basal prostacyclin production in cultured endothelial cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2008. [Epub ahead of print]
43. Park SY, Lee JS, Ko YJ, et al. Inhibitory effect of simvastatin on the TNF-alpha- and angiotensin II-induced monocyte adhesion to endothelial cells is mediated through the suppression of geranylgeranyl isoprenoid-dependent ROS generation. *Arch Pharm Res* 2008; 31(2): 195-204.
44. Marino F, Guasti L, Cosentino M, et al. Angiotensin II type I receptor expression in polymorphonuclear leukocytes from high-risk subjects: changes after treatment with simvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(5): 299-305.
45. Marino F, Guasti L, Cosentino M, et al. Simvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk modulates AT1R expression on circulating monocytes and T lymphocytes. *J Hypertens* 2008; 26(6): 147-55.
46. Szárszoi O, Malý J, Ostádal P, et al. Effect of acute and chronic simvastatin treatment on post-ischemic contractile dysfunction in isolated rat heart. *Physiol Res* 2008; 57(5): 793-6.
47. Atar S, Ye Y, Lin Y, et al. Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1960-8.
48. Von Zee CL, Richards MP, Bu P, et al. Lovastatin Increases RhoA and RhoB Protein Accumulation in Cultured Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 [Epub ahead of print]
49. Xu RX, Chen X, Hu SS, et al. Lovastatin protects mesenchymal stem cells against hypoxia and serum deprivation-induced apoptosis through activation of PI3K/Akt and ERK1/2 signaling pathways. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36(8): 685-90.
50. Doggrel SA. Statins in the 21st century: end of simple history. *Expert Opin Invest Drugs*. 2001;10(9): 1755-66.
51. Tobert JA, Hitzemberger G, Kukovetz WR, et al. Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Atherosclerosis* 1982; 41: 61-5.
52. Pfohl M, Naoumova RP, Kim KD, et al. Use of cholesterol precursors to assess changes in cholesterol synthesis under non-steady-state conditions. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 491-6.
53. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87(5A): 28B-32.
54. Corsin A. The use of statins in optimising reduction of cardiovascular focus on fluvastatin. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 494-503.
55. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004; 35(11 Suppl 1): 2708-11.
56. Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, et al. Simvastatin inhibits production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor-alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(3): 463-7.
57. Xu H, Liu P, Liang L, et al. RhoA-mediated, tumor necrosis factor alpha-induced activation of NF-kappaB in rheumatoid synoviocytes: inhibitory effect of simvastatin. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3441-51.
58. Lazzarini PE, Lorenzini S, Selvi E, et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor-kB activation in interleukin 1beta-stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5): 696-700.
59. Thelen KM, Laaksonen R, Piv H, et al. High-dose statin treatment does not alter plasma marker for brain cholesterol metabolism in patients with moderately elevated plasma cholesterol levels. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(7): 812-6.
60. Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB, et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3(3): 210-8.
61. Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, et al. Simvastatin attenuation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats via increased phosphorylation of Akt and endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci Res* 2008; 88(16): 3635-43.
62. Maier O, De Jonge J, Nomden A, et al. Lovastatin induces the formation of abnormal myelin-like membrane sheets in primary oligodendrocytes. *Glia* 2009; 57(4): 402-13.

63. Paintlia AS, Paintlia MK, Singh I, et al. Combination therapy of lovastatin and rolipram provides neuroprotection and promotes neurorepair in inflammatory demyelination model of multiple sclerosis. *Glia* 2009; 57(2): 182-93.
64. Renshaw PF, Parsegian A, Yang CK, et al. Lovastatin potentiates the antidepressant efficacy of fluoxetine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92(1): 88-92.
65. Scheen AJ, Radermecker RP, Sadzot B. Statins for the brain: update in 2008. *Rev Med Liege* 2008; 63(5-6): 287-92.
66. Sassano A, Plataniotis LC. Statins in tumor suppression. *Cancer Lett* 2008; 260(1-2): 11-9.
67. Collisson EA, Kleer C, Wu M, et al. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells. *Mol Cancer Ther* 2003; 2(10): 941-8.
68. Kim W, Yoon JH, Kim JR, et al. Synergistic anti-tumor efficacy of lovastatin and protein kinase C-beta inhibitor in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008.
69. Liu H, Liang SL, Kumar S, et al. Statins induce apoptosis in ovarian cancer cells through activation of JNK and enhancement of Bim expression. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 [Epub ahead of print]
70. Horiuchi A, Kikuchi N, Osada R, et al. Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination: RhoA suppression with Lovastatin may be useful for ovarian cancer. *Cancer Sci* 2008; 99(12): 2532-9.
71. Jakobsiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statin. *Int J Oncol* 2003; 23(4): 1055-69.
72. Raggat I, Partridge N. HMG-reductase inhibitors as immunomodulators. Potential use in transplant rejection. *Drug* 2002; 62(15): 2185-91.
73. Keogh A, Macdonald P, Kaan M, et al. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 529-37.
74. Weis M, Pehlivanli S, Bruno M, et al. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *JACC* 2001; 38: 814-8.
75. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469-74.
76. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1990-7.
77. Kakkis JL, Ke B, Dawson S, et al. Pravastatin increases survival and inhibits natural killer cell enhancement factor in liver transplanted rats. *J Surg Res* 1997; 69: 393-8.
78. Koh CS. Effects of atorvastatin in multiple sclerosis. *Nippon Rinsho* 2003; 61(8): 1455-60.
79. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 52C-60.
80. Matsuzawa Y, Kita T, Mabuchi H, et al. Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients. *Circ* 2003; 67: 287-94.
81. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
82. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *JACC* 2002; 40: 567-72.
83. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(2): 288-95.
84. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci* 2008; 82(17-18): 969-75.
85. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359(8): 789-99.
86. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1096-107.
87. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408-16.
88. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl): 89C-94.
89. HPS (Heart Protection Study Collaborative Group). Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
90. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
91. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1194-203.
92. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 77C-81.
93. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Circulation* 2002; 105: 2341-6.
94. Jacobson TA. Statin safety: lessons from New Drug Applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 44C-51.
95. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
96. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102: 52-60.
97. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci* 2008; 82(17-18): 969-75.
98. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99(10): 1409-12.

Поступила 02/04-2009

Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений

М.Н. Болотова*, П.В. Галицин, И.П. Колос*, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ "РКНПК". Москва, Россия

Sleep obstructive apnoea syndrome as an independent cardiovascular risk factor

M.N. Bolotova*, P.V. Golitsyn, I.P. Kolos*, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В настоящее время накоплены доказательства независимости взаимосвязи между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Особенно это характерно для артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов (МИ), сердечной недостаточности, мерцательной аритмии и внезапной сердечной смерти. В связи с этим настоящий обзор представляется достаточно актуальным, т. к. посвящен взаимоотношениям между СОАС и такими ССЗ, как АГ, ИБС, МИ, сахарный диабет и смертность.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистые осложнения, артериальная гипертензия, инсульт.

A substantial body of evidence has been obtained on an independent association between sleep obstructive apnoea syndrome (SOAS) and cardiovascular disease (CVD). It is particularly relevant for arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), stroke (S), heart failure, atrial fibrillation, and sudden cardiac death. Therefore, the present review focuses on an important issue of interrelations between SOAS and CVD, including AH, CHD, S, diabetes mellitus and mortality.

Key words: Sleep obstructive apnoea syndrome, cardiovascular events, arterial hypertension, stroke.

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) не до конца ясен, но, скорее всего, он многофакторный, в него вовлечены различные механизмы, включая гиперсимпатикотонию, селективную активацию молекул воспаления, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), нарушение свертывающей системы крови и такие метаболические изменения как резистентность к инсулину (ИР) и расстройство липидного обмена.

Необходимо проведение тщательно спланированных, крупномасштабных, многоцентровых, популяционных исследований у пациентов с СОАС. Такие исследования важны для установления потенциальных взаимодействий между различными базовыми механизмами развития ССЗ при СОАС и другими нарушениями, такими

как ожирение (Ож), диабет (СД) и дислипидемия (ДЛП). Целесообразны исследования на клеточном уровне, включая эксперименты на животных, с последующим изучением СОАС у пациентов для интеграции базовых механизмов с клинической картиной развития заболевания.

СОАС характеризуется повторными эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, связанными с увеличением дыхательных усилий, преходящими событиями снижения насыщения крови кислородом, повышением системного и легочного артериального давления (АД) и нарушениями сна.

Главные симптомы СОАС – ночные остановки дыхания, прерываемые повторяющимися эпизодами храпа, и повышенная дневная сонливость. В соответствии с недавно обновленной классифи-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: docsn173@yandex.ru;
MNBolotova@yandex.ru

[*Болотова М.Н. – аспирант отдела системных гипертензий, Галицин П.В. – мл.н.с. этого же отдела, *Колос И.П. – н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Литвин А.Ю. – ст.н.с. отдела системных гипертензий, Чазова И.Е. – руководитель отдела системных гипертензий].

кацией нарушений сна, опубликованной Американской Академией Медицины Сна, диагноз СОАС может быть установлен, если индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 в независимости от наличия симптомов или при сочетании ИАГ >5 с любым из ниже перечисленных симптомов:

- приступы сонливости, выраженная дневная сонливость, отсутствие ощущения отдыха после сна, усталость или бессонница;
- пробуждение от ощущения удушья;
- выраженный храп и/или остановки дыхания со слов партнера [1]. За последние годы дефиниции нарушений дыхания, во сне, стали более определенными, особенно апноэ, гипопноэ и пробуждения, связанные с напряжением дыхания [1]. “Золотым” стандартом диагностики СОАС и связанных с ним расстройств считают полисомнографическое исследование, хотя все больше внимания уделяется развитию ограниченных диагностических систем с упрощенной схемой обследования для использования в клинических условиях, которые определяют кардиореспираторные показатели во время ночного сна. Эти системы требуют меньше логистической поддержки, чем полисомнография, и многие из них подходят для изучения нарушений сна в домашних условиях.

При нелеченном СОАС увеличивается риск автомобильных катастроф, ухудшается качество жизни (КЖ) [2] и настроение [3]. Наибольшая же угроза здоровью пациентов с СОАС тесно связана как с острыми сердечно-сосудистыми событиями, такими как инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть (ВС) во время сна, так и с хроническими состояниями, например, системной артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4].

СОАС можно эффективно устранить, создавая постоянное позитивное давление воздуха в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) во время сна [5]. Несмотря на то, что за последние годы технология CPAP-терапии значительно улучшилась, приверженность такому виду лечения у пациентов без выраженной дневной сонливости невысокая. Таким образом, вопрос о выборе лечения и влиянии профилактических мероприятий на отдаленные последствия СОАС остается открытым. С точки зрения охраны здоровья, эпидемиологические и клинические исследования у пациентов с СОАС экономически эффективны, т. к. CPAP-терапия снижает затраты системы здравоохранения на лечение ССЗ [6] и устранение последствий автомобильных катастроф [7] у пациентов с СОАС до установки диагноза.

Распространенность СОАС в популяции составляет $\geq 4\%$ у мужчин и 2% у женщин [8]. Популяционные исследования продемонстрирова-

ли, что как СОАС, так и повышенная дневная сонливость часто встречаются в общей популяции и их распространенность увеличивается с возрастом [9]. Типичный пациент с СОАС – это мужчина среднего возраста с избыточной массой тела (МТ). Ож негативно влияет на респираторную систему и может вызывать коллапс верхних дыхательных путей во время сна. При увеличении МТ возрастает число остановок дыхания во время сна [10]. В США текущая эпидемия Ож ответственна за 40% всех случаев нарушения дыхания во время сна у взрослых [11]; не совсем ясно, может ли эта статистика быть перенесена на другие страны. Например, корреляция между Ож и ИАГ меньше среди азиатов, чем у европейцев, что можно объяснить особенностями лицевого скелета, влияющими на распространенность СОАС [12]. В Европе распространенность Ож меньше, чем в США, в связи с чем обращаемость худых пациентов в лаборатории сна выше. Несмотря на то, что взаимосвязь СОАС с Ож в настоящее время не вызывает сомнений, патофизиология и значение умеренного и тяжелого СОАС у пациентов без избыточной МТ еще окончательно не определены. Кроме поражения респираторной системы, Ож увеличивает риск развития ССЗ, затрудняя определение влияния СОАС на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность как независимого фактора риска (ФР).

С клинической точки зрения желателен прагматичный подход к лечению СОАС и профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Даже если СОАС не оказывает независимого влияния на распространенность и тяжесть ССЗ, группа ФР у пациентов с СОАС часто настолько впечатляющая, что активное вмешательство кажется оправданным у этой категории пациентов, даже при отсутствии данных о точной роли каждого ФР в отдельности. Другими словами, зная о частом сочетании СОАС с другими ФР, лучшим подходом было бы агрессивное вмешательство, направленное не только на лечение респираторных, но и метаболических, воспалительных и сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СОАС. Это требует высоко организованного и мотивированного подхода как от медицинских, так и от социальных институтов.

С 1960г в странах Европы проводятся централизованные высококачественные исследования по изучению нарушений дыхания во время сна; результаты текущих клинических и базовых исследований по СОАС в странах Европейского Союза неутешительны. Наоборот, в Северной Америке, по крайней мере, в 4 больших популяционных работах: Wisconsin Sleep Cohort; Sleep Heart Health Study; Pennsylvania Sleep Cohort; Cleveland Family Study, на основании перекрестных и продольных исследований представлены данные о естественном течении СОАС, собираются отдаленные

результаты по их влиянию на ССЗ и сердечно-сосудистую смертность [13].

Программа COST B (Cooperation in Scientific and Technological research) была утверждена в марте 2005г и стартовала 31 мая 2005г [14]. Первоочередной целью созданного проекта стал предпринятый Европейским респираторным обществом обзор текущего состояния проблемы СОАС с целью определения стратегических направлений исследований по СОАС в Европе. Планируется развитие новых и поддержание уже налаженных отношений с другими научными обществами, занимающимися проблемами сна, ССЗ и АГ с целью проведения эффективной профилактики, лечения СОАС и его последствий.

Является ли СОАС независимым ФР развития ССЗ? Ранние концепции последствий нарушений дыхания во время сна у пациентов с тяжелым СОАС были сфокусированы на возможности развития легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца во время ночной гипоксемии. Было установлено лишь незначительное повышение давления в легочной артерии (ЛА) во время сна и бодрствования у пациентов с неосложненным СОАС [15]. В дальнейшем именно системная циркуляция была определена как основная цель для СОАС. В начале 1980г в эпидемиологическом исследовании у жителей Сан Марино была отмечена взаимосвязь между системной АГ и храпом в общей популяции [16]. Через 10 лет высокая распространенность ССЗ – системная АГ, ИБС и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), у пациентов с СОАС и дозо-зависимый эффект между распространенностью ССЗ и тяжестью СОАС был продемонстрирован Стенфордской группой [42].

Сегодня накоплено достаточно информации о взаимосвязи СОАС и ССЗ. Литературные данные по различным аспектам этой проблемы обширны и полноценная дискуссия всех доступных литературных источников выходит за рамки данного обзора.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Согласно неконтролируемым исследованиям, нелеченный СОАС увеличивает число нефатальных сердечно-сосудистых событий при весьма коротких сроках наблюдения [17]. По крайней мере, в 4 продолжных исследованиях показано увеличение ССЗ у пациентов с СОАС, но другие сопутствующие ФР часто ограничивают четкое определение независимой патогенетической роли СОАС [21]. В 5-летнем проспективном наблюдении были проанализированы сердечно-сосудистые события у 400 пациентов в зависимости от уровня их храпа и наличием ФР развития ССЗ. Показано достоверное увеличение числа фатальных и нефатальных событий у пациентов как с храпом, так и с другими ФР,

известными на момент включения в исследование. С другой стороны, и умеренный уровень храпа, и наличие изолированных сердечно-сосудистых ФР лишь незначительно увеличивали общий риск [18]. При семилетнем наблюдении у пациентов с СОАС без ФР, отказавшихся от лечения, чаще регистрировали ССО по сравнению с пациентами без СОАС и пациентами с хорошей переносимостью CPAP-терапии [19]. В целом, большая часть исследований показывает повышение риска развития ССЗ при нелеченном СОАС.

Во взаимосвязях между СОАС и ССЗ не всегда прослеживаются причинно-следственные связи. Пациенты с СОАС часто имеют избыточную МТ или признаки метаболического синдрома (МС), по крайней мере, 3 из перечисленных ФР ССЗ: центральный тип Ож, системная АГ, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), высокий уровень триглицеридов (ТГ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Эти клинические особенности затрудняют задачу по определению независимого влияния СОАС на сердечно-сосудистый риск (ССР) [22].

Было показано увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности только у пациентов с нелеченым СОАС, тогда как заболеваемость и смертность у пациентов просто с храпом, умеренным СОАС или тяжелым, леченым СОАС, были похожи и достоверно не отличались от общей популяции [20]. Предполагали, что у пациентов с нелеченым СОАС увеличивается не распространенность, а тяжесть ССЗ [21]. Действительно, число случаев развития АГ, ИБС и других ССЗ за весь период наблюдения достоверно не отличались у леченных и нелеченных пациентов, вне зависимости от наличия или отсутствия CPAP-терапии. Только при нелеченном СОАС зафиксировано увеличение сердечно-сосудистой смертности [21]. Увеличение риска смерти или развития МИ и дозо-зависимое взаимоотношение между тяжестью СОАС и риском были обнаружены в большом исследовании со средней длительностью наблюдения 3,4 года. К сожалению, короткий период наблюдения и небольшое число ожидаемых событий не позволили определить специфическое влияние лечения [23].

Данные по сердечно-сосудистой смертности показывают необходимость эффективного лечения тяжелого СОАС для того, чтобы избежать потенциально опасных ССО, особенно у молодых пациентов. Первые наблюдательные наблюдения влияния СОАС на сердечно-сосудистую смертность были подтверждены в более поздних работах. До введения CPAP-терапии в клиническую практику у пациентов с мягким и умеренным СОАС, леченных консервативно, и которым было рекомендовано сбросить вес, имел место более высокий уровень 5-8-летней сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности по сравнению с пациентами, которым была выполнена трахеостомия в связи с тяжелым СОАС. При более поздних наблюдениях выживаемость была сходна с показателями в общей популяции [24]. Влияние СОАС на сердечно-сосудистую систему особенно выражено и опасно у молодых пациентов [24], как это было продемонстрировано при длительном наблюдении за 15 тыс. пациентов [25]. Групповой анализ также показал увеличение смертности у пациентов молодого возраста [20]. С другой стороны, у пациентов с хорошей приверженностью СРАР-терапии уровень смертности был сопоставим с общим популяционным [26], хотя повышение фатальных сердечно-сосудистых событий было отмечено только у пациентов < 50 лет, отказавшихся лечиться при помощи СРАР-терапии [26]. Таким образом, приверженность СРАР-терапии была более значимым прогностическим фактором, чем тяжесть самого СОАС [27].

СОАС может участвовать в патогенезе ВС во время сна. В 1991г было показано, что с увеличением тяжести храпа возрастает риск ВС во время сна, но эти данные могут только обозначать возможную взаимосвязь между СОАС и ночными событиями, т. к. они не были подтверждены полисомнографическими исследованиями [28]. У пациентов с полисомнографически подтвержденным СОАС было обнаружено увеличение риска ВС во время сна (между 00:00-06:00) при увеличении тяжести СОАС, хотя сердечно-сосудистые события в общей популяции без СОАС чаще возникают между 06:00-12:00 [29]. Значение СРАР-терапии не было определено в этой работе, но авторы предположили, что хорошая приверженность лечению, ожидаемая при тяжелом СОАС, предполагает небольшое влияние СРАР-терапии на конечный результат. Это предположение вместе с данными по существенному лечебному влиянию СРАР-терапии, полученными в ряде других обсервационных исследований, заслуживают пристального внимания и могут стать основанием для проведения длительных, проспективных, тщательно спланированных наблюдений для определенного ответа на вопрос о роли СОАС в возникновении ВС во время сна.

Системная артериальная гипертензия

Существует достаточно веские доказательства, что СОАС является независимым ФР системной АГ [4,30]. В тщательно спланированных исследованиях “случай-контроль” показано наличие достоверной взаимосвязи между СОАС и АГ вне зависимости от других ФР, таких как Ож [31]. В ряде работ получены данные, в значительной степени подтверждающие роль СОАС в патогенезе АГ [32]. В продольных, популяционных исследованиях при длительном наблюдении показано, что нарушение дыхания во время сна существенно увеличивает риск возникновения АГ [33]. В ряде проспективных,

рандомизированных исследований отмечено снижение АД при лечении СОАС, особенно у пациентов с АГ [34].

Недавние, контролируемые, рандомизированные исследования показали снижение АД у пациентов с СОАС после эффективной СРАР-терапии, но не после фальш-СРАР совместно с 2-недельным курсом поддерживающего вдыхания кислородной смеси [35]. Несмотря на то, что роль СОАС в повышении АД очевидна, независимое значение перемежающейся гипоксии в регуляции АД все еще требует подтверждения. Системная АГ у пациентов с СОАС представляет собой существенную клиническую проблему, особенно из-за низкого уровня диагностики. В одном из исследований распространенность АГ составила 67% среди пациентов с вновь диагностированным СОАС, которые до проведения полисомнографии не знали о наличии у них АГ [36]. Недавно была продемонстрирована важная роль СОАС в качестве причины недиагностируемой АГ [37]. Изолированное повышение диастолического АД (ДАД) может быть наиболее ранним признаком, связанным с СОАС [36], тогда как изолированное повышение систолического АД (САД) было не очень распространено среди пациентов с СОАС [38]. Высокая распространенность изолированного повышения САД была отмечена у пациентов с СОАС и ХСН [39]. У большинства же пациентов с СОАС регистрируется повышение как САД и ДАД [38], так и увеличение вариабельности (Var) АД во сне [40] и снижение барорефлекторной чувствительности [36]. В общем, АГ, увеличение Var АД и снижение эффективности саморегуляции сердечно-сосудистой системы могут вносить свой вклад в рост ССО при СОАС. Многие специалисты по СОАС приходят к единому мнению, что пациенты с умеренным и тяжелым СОАС чаще имеют гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ [41], которые исчезают на СРАР-терапии.

Атеросклероз коронарных артерий

Корреляция между нарушениями дыхания во время сна и атеросклерозом коронарных артерий (КА) была показана как у специально отобранных пациентов с ИБС [42], так и в перекрестном анализе данных исследования Sleep Heart Health Study [43]. Нелеченный СОАС ухудшает прогноз больных ИБС. В дополнение к увеличению случаев ВС во время сна у пациентов с СОАС по сравнению с общей популяцией [28,29], пациенты с ИБС и ИАГ > 10 эпизодов/ч чаще умирали от ССЗ по сравнению с пациентами с низким ИАГ при 5-летнем наблюдении – 37,5% vs 9,3% соответственно, после внесения в анализ возраста, МТ и стажа курения [45]. При продольных наблюдениях нелеченные нарушения дыхания во время сна достоверно ухудшали прогноз у пациентов с документированной ИБС, тогда как

у пациентов с ИБС и СОАС на СРАР-терапии тяжесть течения заболевания уменьшалась по сравнению с теми, кто отказался от лечения [46]. Увеличение числа случаев ИБС у пациентов без клинических симптомов на момент постановки диагноза СОАС и протективное действие СРАР-терапии недавно были доложены в проспективном 7-летнем исследовании Gotheburg Sleep Cohort [47].

Во время сна СОАС может провоцировать развитие стенокардии напряжения или ишемии миокарда у больных ИБС [44]. Симптоматическая связь СОАС и ИБС была доложена лишь в описании клинических случаев или на небольших группах пациентов [44]. Доступные данные у пациентов с СОАС и ночной ишемией миокарда показывают, что поражения КА варьируют, и что ишемия миокарда исчезает на СРАР-терапии [44]. Измерение уровня тропонина Т, высоко чувствительного кардиоспецифического маркера, не показало какого-либо повреждения миокарда в наблюдениях за небольшим количеством пациентов с ИБС и СОАС исходно и после начала СРАР-терапии [48]. Бессимптомные изменения ЭКГ во время сна отражают нежелательное действие СОАС на сердце. В группе из 23 больных с СОАС без клинической картины и анамнеза ИБС у трети обнаружена бессимптомная депрессия ST во время сна, но только у одного пациента ИБС была подтверждена при нагрузочном тесте, что отражает низкую распространенность клинически выраженной ИБС у пациентов с СОАС [49,50]. Эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали, что СОАС часто сочетается с ИБС и, возможно, ухудшает прогноз у этой категории больных. Механизмы, при помощи которых СОАС оказывает негативное влияние на развитие и течение ИБС, требуют активного изучения для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СОАС.

Инсульт

В ряде эпидемиологических исследований отражена зависимость между СОАС и острыми цереброваскулярными событиями. По различным наблюдениям, нарушения дыхания во время сна у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) встречаются в 44-72% случаев, и распространенность СОАС после острой фазы заболевания остается выше, чем в общей популяции [51]. В недавно выполненном исследовании получены убедительные доказательства существования взаимосвязи между СОАС и ОНМК/транзиторными ишемическими атаками (ТИА) у пациентов с выраженным храпом/полисомнографически подтвержденным СОАС и ОНМК [52]. Были показаны потенциальная польза и экономическая целесообразность проведения полисомнографических исследований у пациентов с ОНМК.

Результаты проспективного наблюдения Wisconsin Sleep Cohort показывают, что ИАГ ≥ 20 в 4

раза увеличивает риск ОНМК в течение 4 лет наблюдения, подтверждая положение о том, что нарушения дыхания во время сна часто предшествуют и увеличивают риск ОНМК у пациентов с СОАС [53]. В Caerphilly Cohort (Англия) высокий 10-летний риск ОНМК наблюдали у мужчин с более чем одним из перечисленных симптомов: храп, остановка дыхания во время сна, дневная сонливость, бессонница и синдром беспокойных ног [54]. У пациентов с СОАС по мере увеличения тяжести заболевания обнаружено повышение числа случаев ОНМК после 3,4 лет наблюдения [23].

Некоторая неопределенность участия СОАС в патогенезе ОНМК связана с тем, что нарушения дыхания во время сна могут часто встречаться как до, так и после ОНМК. Вовлечение СОАС в патологический процесс развития ЦВБ подтверждается прямым взаимоотношением между тяжестью ночной десатурации крови и толщиной комплекса интима/медиа (КИМ) и/или наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) в брахиоцефальных сосудах у пациентов с СОАС вне зависимости от АГ [55]. Зная о взаимосвязи СОАС и АГ, кажется удивительным отсутствие данных об изменениях АД у пациентов с ОНМК в зависимости от наличия или отсутствия нарушений дыхания во время сна. По результатам недавно выполненного исследования, уровень среднего АД за 24 ч у пациентов с ОНМК позитивно коррелировал с тяжестью ночного апноэ, тогда как у пациентов с отсутствием ночного снижения АД ("non-dippers") ОНМК протекало тяжелее [56]. Это относится к временному периоду, когда центральные события превалируют, одновременно отсутствуют данные о циркадном ритме АД у пациентов с СОАС после ОНМК.

СОАС может ухудшать прогноз больных после ОНМК, что подтверждается высокой смертностью пациентов после ОНМК с ИАГ >30 ; при 18-месячном наблюдении выживаемость была лучше у пациентов с ИАГ ≥ 20 , хорошо переносящих СРАР-терапию [57]. Апноэ сна может увеличивать риск повторных ишемических инсультов (ИИ) [58]. У больных с ОНМК и СОАС обнаружены более тяжелые функциональные поражения и увеличивается время госпитализации по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во время сна [59].

В недавно опубликованном исследовании [60] длительно наблюдали за большой группой пациентов с ОНМК. Авторы показали, что ИАГ ≥ 30 :

- взаимосвязан с СД, ОНМК в ночное время суток и изменениями крупных сосудов как причины ОНМК;
- тяжесть СОАС уменьшалась после острой фазы заболевания;
- ИАГ ≥ 30 был связан с увеличением постинсультной смертности;
- эффективная СРАР-терапия может быть применима лишь у ~ 10% пациентов.

Выборка пациентов с ОНМК была не совсем случайной, чем можно объяснить отличия между этим и другими исследованиями. Поэтому в дальнейшем необходимо проведение больших, наблюдательных, рандомизированных исследований по оценке роли лечения СОАС у пациентов после цереброваскулярных эпизодов [60].

Результаты нескольких тщательно проведенных исследований “случай-контроль”, изучавших взаимосвязь СОАС с бессимптомными цереброваскулярными событиями, противоречивы. С другой стороны, у пациентов с СОАС с и без клинических проявлений ЦВБ было обнаружено нарушение метаболизма в белом веществе фронтальных долей головного мозга, что может свидетельствовать о прямом влиянии СОАС на функционирование головного мозга вне зависимости от сосудистого поражения [61].

Взаимосвязь нарушений дыхания во время сна с цереброваскулярными событиями затрагивает патофизиологию острых состояний. Знания о значении длительно существующих нарушений дыхания во время сна и влияния модификации этих нарушений на течение ОНМК при помощи СРАР-терапии ограничены. Даже не имея данных о влиянии СОАС на течение ОНМК, можно предположить, что СОАС может предрасполагать к ВС во время сна у пациентов в критическом состоянии, увеличивая порог и длительность эпизодов апноэ и гипоксии мозга [62].

Сердечная недостаточность

Взаимодействие СОАС и СН комплексное. С одной стороны, СОАС при длительном существовании приводит к острому нарушению сердечной деятельности и ремоделированию сердца, объясняя патогенез СН. С другой стороны, СН может участвовать в патогенезе СОАС, способствуя возникновению эпизодов обструктивного или центрального апноэ [63]. Взаимодействие между СОАС и СН имеет клиническое значение благодаря тенденции к увеличению распространенности СН и возможности эффективного лечения СОАС. Может ли СРАР-терапия улучшать долгосрочный прогноз и КЖ неизвестно, т. к. на сегодняшний день доступны данные лишь по 1-3-месячным наблюдениям [64].

В относительно небольшом количестве исследований отмечена взаимосвязь СОАС и СН. Распространенность СОАС у больных с СН составила 11-53% [66]. Результаты перекрестного исследования Sleep Heart Health Study показали существенную зависимость нарушений дыханий во время сна и СН – относительный риск (ОР) 2,38, доверительный интервал (ДИ) 1,22-4,62 [43].

СОАС вызывает достаточно быстро развивающееся нарушение функции миокарда. Во время дыхательного усилия внутригрудное давление меня-

ется, увеличивая венозный возврат и постнагрузку на ЛЖ, тогда как гиперсимпатикотония из-за гипоксии повышает АД и потребление миокардом кислорода в конце апноэ.

При длительном существовании СОАС способствует развитию систолической дисфункции [67]. В рандомизированных, контролируемых исследованиях у пациентов с СОАС и СН СРАР-терапия в течение нескольких недель увеличивала сердечный выброс, снижала АД и симпатическую активность, что свидетельствует о роли СОАС в патогенезе ухудшения сердечной деятельности. Тем не менее, в настоящее время не известно, может ли длительная СРАР-терапия улучшать долгосрочный прогноз у больных с СОАС и СН [68]. В работе [64], посвященной обсуждению клинической значимости дневной сонливости у пациентов с СН и СОАС, улучшение КЖ после СРАР-терапии было продемонстрировано только у пациентов с выраженной дневной сонливостью [68]. Необходимо получение дополнительной информации о значении СРАР-терапии у пациентов с СОАС и СН без выраженной дневной сонливости. Интерпретация клинических данных осложняется увеличением распространенности СН с возрастом и быстрым появлением проблем лечения СН. Влияние СОАС на долгосрочный прогноз незначительно при тяжелой СН [68] и у пожилых пациентов [69]. Поэтому необходимы большие клинические исследования для окончательного определения прогностической роли СОАС у пациентов с СН.

Аритмии

С момента самых ранних наблюдений СОАС рассматривали как потенциальную причину аритмий во время сна. Наиболее часто у пациентов с СОАС развиваются брадиаритмии, возможно, за счет увеличения парасимпатической активности. Было показано, что развитие брадиаритмий у 18% пациентов с СОАС [72] и блокады сердца были зарегистрированы в 20% случаев, особенно у больных с тяжелым СОАС [71]. Последующие исследования на аналогичных группах пациентов подтвердили эти находки и подчеркнули тенденцию к появлению брадиаритмий во время REM-фазы сна и исчезновение их при СРАР-терапии [73]. СРАР-терапия устраняла аритмии у пациентов с СОАС на протяжении 24-48 ч [75]. Длительные наблюдения также свидетельствовали об исчезновении аритмий через несколько недель от начала СРАР-терапии [74]. Этой категории больных показано проведение полисомнографического исследования до имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), т. к. СРАР-терапия может эффективно устранять аритмии, связанные с СОАС [76]. Тем не менее, не во всех исследованиях отражена достоверная зависимость между нарушениями сердечного ритма, требующими имплантации ЭКС, и нарушениями

дыхания во время сна. В нескольких работах была установлена взаимосвязь брадиаритмий и нарушений дыхания во время сна. В Sleep Heart Health Study отсутствовали значимые различия по частоте возникновения нарушений проводимости сердца между больными с и без нарушений дыхания во время сна, но атриовентрикулярная блокада I степени и количество случаев установки ЭКС были выше в группе с ИАГ ≥ 30 [77].

Только в одном популяционном исследовании сообщали об увеличении ОР возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС по сравнению с контрольной группой [77]. В другой работе снизилось количество ЖЭ на 58% через 1 мес. после начала CPAP-терапии у пациентов с СОАС и СН [78]. Эти данные подтверждают неблагоприятное влияние гипоксии на сердце [70] и могут объяснить патогенез ВС во время сна при СОАС [28,29].

Взаимосвязь СОАС с мерцательной аритмией (МА) и уменьшение тяжести СОАС при стимуляции предсердий – область сравнительно недавних клинических исследований. В некоторых из них, но не во всех [79], была обнаружена высокая распространенность СОАС у пациентов с МА. В ряде клинических случаев наглядно демонстрируется переход синусового ритма в МА у больных с нелеченым СОАС [80] и исчезновение пароксизмов МА и блокад сердца после начала CPAP-терапии при тяжелом СОАС [81]. В Sleep Heart Health Study отражено 4-кратное увеличение распространенности МА у пациентов с ИАГ ≥ 30 [77]. Клиническая значимость СОАС в патогенезе МА определяется частыми рецидивами МА у неадекватно леченных пациентов с СОАС. МА служит ФР возникновения центрального апноэ сна [65], что, возможно, отражает влияние ночного апноэ на МА в целом, а не СОАС в частности.

Метаболические нарушения и их взаимосвязь с ССЗ у пациентов с СОАС

Несмотря на проведение больших, клинических и эпидемиологических исследований, расширяющих наши знания о естественном течении СОАС, доказанный эффект CPAP-терапии, одной из наиболее интересных и многообещающих областей, в рамках которой в настоящее время проводится много работ, является взаимосвязь между СОАС, энергетическим метаболизмом и депривацией сна [82]. Комплексные гормональные взаимодействия, вовлекающие сон и метаболизм, текущий стиль (темп) жизни, отрицательно влияют на циклы сон-бодрствование с тенденцией к прогрессивному уменьшению времени сна, характерному для всех возрастных групп по сравнению с предыдущими десятилетиями. Недавно был опубликован ряд обзорных статей, посвященных изучению взаимо-

связи между СОАС и МС [82] с акцентом на патогенез развития ССО. Появляется все больше сообщений о независимом влиянии СОАС и перемежающейся гипоксии на энергетический метаболизм. Опубликовано много работ о взаимосвязи СОАС и ИР, СД и нарушения обмена липидов/стеатозом печени.

Была обнаружена зависимость между показателями тяжести СОАС – ИАГ, минимальное насыщение крови кислородом и ИР [83], тогда как другие [84] отметили, что избыточная МТ у практически здоровых мужчин в общей популяции нарушения дыхания во время сна связана с ИР. Результаты перекрестного анализа Sleep Heart Health Study и Wisconsin Sleep Cohort оказались похожими [85]. С другой стороны, данные продольного наблюдения Wisconsin Sleep Cohort не смогли продемонстрировать связь нарушений дыхания во время сна и последующим развитием СД [86]. В ряде других работ у пациентов с храпом подтвердилась взаимосвязь между нарушениями дыхания во время сна и ИР или СД у корейцев без избыточной МТ [87] и у мужчин в Индии [88]. Во всех исследованиях ассоциация не зависела от Ож, хотя известно, что Ож увеличивает риск развития НТГ. CPAP-терапия быстро восстанавливает чувствительность к инсулину, особенно у пациентов с нормальной МТ, но в одной из работ было отмечено парадоксальное повышение уровня глюкозы крови в момент начала CPAP-терапии у пациентов с избыточной МТ без СД [90]. Таким образом, накоплено большое количество данных, что СОАС ухудшает метаболизм глюкозы, и это влияние обратимо при лечении.

Сахарный диабет типа 2

Недавние эпидемиологические исследования убедительно подтвердили взаимосвязь между СД 2 типа (СД-2) с СОАС и дневной сонливостью [85,91]. Например, обнаружено, что СД-2 и НТГ встречались у 30% и 20% пациентов с СОАС, соответственно [89]; в работах по храпу были получены похожие результаты [92]. В проспективных наблюдениях риск развития СД был выше у пациентов с храпом [94], особенно это наглядно при Ож [93]. Чувствительность к инсулину также улучшалась после начала CPAP-терапии у больных СД-2 [95].

Липидный обмен и жировой гепатоз

Нарушения липидного обмена и жировой гепатоз у пациентов с СОАС стали изучать недавно. Обнаружена тенденция к снижению общего холестерина (ОХС) после начала CPAP-терапии [96]. Средний уровень ЛВП увеличивался после начала CPAP-терапии и коррелировал со снижением ИАГ [97], что предполагает потенциальную обратимость нарушения обмена липидов у пациентов с СОАС.

Доступные данные, к сожалению, ограничены отдельными представленными наблюдениями. Показано, что распространенность СОАС составила ~ 50% у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [98], тогда как тяжелый СОАС может рассматриваться как ФР увеличения печеночных ферментов и жирового гепатоза вне зависимости от МТ [99]. У одного из 3 пациентов с СОАС и Ож уровень печеночных ферментов снижался до нормальных значений после начала СРАР-терапии [100].

Основные механизмы развития ССЗ при СОАС

Механизмы, лежащие в основе развития ССЗ при СОАС, недостаточно изучены. Скорее всего, этот процесс многофакторный и включает в себя разнообразные механизмы: гиперсимпатикотонию, селективную активацию воспаления, ЭД и метаболические сдвиги, с развитием ИР и нарушения обмена липидов.

Гиперсимпатикотония

Повторные эпизоды обструкции верхних дыхательных путей, характерные для СОАС, вызывают интермиттирующую гипоксию и большие колебания внутригрудного давления, что автоматически приводит к гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Во многих работах показана гиперактивация СНС у пациентов с СОАС. У них было отмечено увеличение суточной экскреции катехоламинов с мочой, снизившееся после трахеостомии [101]; получены убедительные данные о существенном вкладе в патогенез ССО при СОАС поврежденного автономного сердечно-сосудистого контроля, что было показано при изучении спонтанной чувствительности барорефлекса сердца [102]. У пациентов с СОАС снижалась чувствительность барорефлекса во время бодрствования и во сне [103]; эти изменения приходили в норму после начала СРАР-терапии. Такой эффект особенно заметен при длительной СРАР-терапии, хотя небольшое, но достоверное улучшение отмечается уже после короткого курса [104].

Воспаление

Системное воспаление играет важную роль при развитии всех стадий атеросклероза. Оно возникает в стенке сосуда как реакция на повреждение, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и, возможно, инфекцию. Два хорошо известных маркера воспаления были обнаружены при СОАС – С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли (TNF)- α . СРБ, важный сывороточный маркер воспаления, синтезируется в печени, и его уровень контролируется цитокинами, особенно интерлейкином (IL)-6 [105]. После начала СРАР-терапии происходит снижение уровня этих марке-

ров [106]. Однако сравнительно недавно не было обнаружено такой ассоциации между СРБ и СОАС, их взаимодействие остается неясным. Уровень молекул адгезии, посредников адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, например, молекула внутриклеточной адгезии, увеличен у пациентов с СОАС и уменьшается после СРАР-терапии [108]. В последующих работах также обнаружено увеличение адгезии лимфоцитов к эндотелиальной стенке у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля [109]. Воспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-8 вызывают экспрессию клеточных молекул адгезии [110], еще раз подтверждая важную роль воспаления в развитии ССО при СОАС.

Окислительный стресс

Получено много сведений об увеличении продукции молекул активного кислорода у пациентов с СОАС [111] как следствии интермиттирующей реоксигенации при повторных эпизодах апноэ, их взаимодействие с другими молекулярными механизмами, такими как воспаление, в полной мере не изучено.

Эндотелиальная дисфункция

Сосудистый эндотелий контролирует различные сосудистые функции посредством высвобождения вазоактивных медиаторов в ответ на физические и биохимические стимулы и является основным участником регуляции сосудистого гомеостаза. Эндотелий поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией; если баланс сдвигается в сторону вазоконстрикции, то развивается ЭД, вызывающая повреждение артериальной стенки. Обнаружено, что ЭД развивается под действием ФР ССЗ и предшествует или способствует развитию атеросклероза [107]. Важная роль этой дисфункции в патогенезе ССО у пациентов с СОАС была показана в большом количестве работ, демонстрирующих нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [112]. Лечение при помощи СРАР-терапии вызывает обратное развитие ЭД [113]. В одной из работ показано наличие половых различий в функционировании эндотелия; поток-зависимая вазодилатация чаще страдает у женщин с СОАС, чем у мужчин [114].

Оксид азота (NO) – важная субстанция, продуцируемая эндотелием; снижение его образования или активности может быть ранним признаком атеросклероза. Снижение уровня NO было обнаружено у пациентов с СОАС: при СРАР-терапии его уровень возрастал [115]. Эндотелий также продуцирует вазоконстрикторные вещества, такие как эндотелин и ангиотензин II, уровень которых повышен при СОАС и снижается после курса эффективной СРАР-терапии [116]. В Sleep Heart Health Study наблюдали развитие ЭД, особенно у пожилых учас-

тников исследования [117], что позволило назвать СОАС независимым ФР нарушения ПЗВД. Однако ЭД – частая находка при АГ, гиперлипидемии, СД или курении, поэтому эти сопутствующие заболевания могут ограничивать значение СОАС в качестве независимого ФР ЭД.

Заключение

СОАС и ССЗ – широко распространены в европейской популяции. В настоящее время получены

убедительные доказательства того, что СОАС является независимым ФР возникновения АГ, ИБС и, возможно, МИ. Необходимо собрать больше эпидемиологических данных, отражающих гендерные и возрастные особенности этой категории пациентов. Базовые механизмы, вовлеченные в развитие ССЗ при СОАС остаются неясными. Исследования в этом направлении помогут определить новые перспективы лечения и улучшить здоровье популяции в целом.

Литература

1. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. Westchester, AASM, 2005.
2. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 861–5.
3. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 1304–9.
4. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 131–40.
5. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001106.
6. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Brin YS, et al. Determinants affecting health-care utilization in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 2005; 128: 1310–4.
7. Ayas NT, Fitzgerald JM, Fleetham JA, et al. Costeffectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 977–84.
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
9. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289: 2230–7.
10. Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–13.
11. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592–9.
12. Villanueva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 419–36.
13. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608–13.
14. European Science Foundation. COST program website. www.cost.esf.org. Date last updated: August 2001.
15. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 175–93.
16. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221–4.
17. Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* 1997; 52: 872–8.
18. Zaninelli A, Fariello R, Boni E, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1991; 32: 347–51.
19. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczki H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middleaged men with obstructive sleep apnea: a 7-year followup. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159–65.
20. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
21. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Longterm effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076–84.
22. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735–41.
23. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
24. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9–14.
25. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514–20.
26. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000; 15: 326–31.
27. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624–33.
28. Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Taininen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 23–8.
29. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206–14.
30. Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 429–37.
31. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736–40.
32. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006; 27: 1–7.
33. Wright JT Jr, Redline S, Taylor AL, et al. Relationship between 24-h blood pressure and sleep disordered breathing in a normotensive community sample. *Am J Hypertens* 2001; 14: 743–8.
34. Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Huterer N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18: 594–600.

35. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 840–5.
36. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23: 521–7.
37. Baguet J, Narkiewicz K, Mallion J. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205–8.
38. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation* 2005; 111: 614–621.
39. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2003; 123: 1536–43.
40. Planes C, Leroy M, Fayet G, et al. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002; 20: 151–7.
41. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375–83.
42. Peker Y, Kraiczí H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179–84.
43. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
44. Bonsignore MR, Smirne S, Marrone O, Insalaco G, Salvaggio A, Bonsignore G. Myocardial ischemia during sleep. *Sleep Med Rev* 1999; 3: 241–55.
45. Peker Y, Hedner J, Kraiczí H, Loth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–6.
46. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728–34.
47. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596–602.
48. Bequin PC, Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, et al. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1064–9.
49. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep-apnoea-hypopnoea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005; 127: 15–22.
50. Peters RW. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Chest* 2005; 127: 1–3.
51. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 333–42.
52. Turkington PM, Elliott MW. Sleep disordered breathing following stroke. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 157–61.
53. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–51.
54. Elwood P, Hack M, Pickering J, et al. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 69–73.
55. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407–12.
56. Selic C, Siccoli MM, Hermann DM, Bassetti CL. Blood pressure evolution after acute ischemic stroke in patients with and without sleep apnea. *Stroke* 2005; 36: 2614–8.
57. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sánchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123–9.
58. Dziewas R, Humpert M, Hopmann B, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005; 252: 1394–8.
59. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 293–7.
60. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke. Diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–72.
61. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J* 2004; 24: 980–6.
62. Dyken ME, Yamada T, Glenn CL, Berger HA. Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology* 2004; 62: 491–3.
63. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2433–9.
64. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1300–8.
65. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101–6.
66. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006; 106: 21–8.
67. Laaban J-P, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1133–8.
68. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23: 735–40.
69. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, et al. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest* 2003; 124: 1400–5.
70. Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437–58.
71. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53(Suppl. 3): S29–32.
72. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnoea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–4.
73. Koehler U, Becker HF, Grimm W, et al. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnoea. *Am Heart J* 2000; 139: 142–8.
74. Koehler U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11: 434–9.
75. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 1070–6.
76. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 899–904.

С остальными литературными источниками Вы можете ознакомиться в редакции журнала: nauka@rinet.ru

Поступила 29/04-2009

Исследование HҮVET – важнейшее клиническое исследование 2008 г в рейтинге Общества Клинических Исследований и Американской Ассоциации Сердца

HҮVET Study – the most important clinical trial of 2008, as rated by the Society for Clinical Trials and the American Heart Association

4 мая 2009г, Атланта, Джорджия, США

Почетное звание “Клиническое исследование 2008” единогласно присвоено исследованию HҮVET (HҮpertension in the Very Elderly Trial) [1]. Это крупное исследование признано важной вехой современной кардиологии и образцовым по дизайну, проведению и полученным результатам. Доказательство того факта, что эффективная антигипертензивная терапия на основе индапамида контролируемого высвобождения (Арифон® ретард, “Сервье”, Франция) снижает риск инвалидизирующих и фатальных осложнений: инсульта, сердечной недостаточности и деменции, у лиц > 80 лет, изменило современную тактику лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов преклонного возраста. Это существенно, поскольку численность данной категории людей в современном мире непрерывно растет, и, согласно демографическим прогнозам, к 2050г она утроится [2].

Руководитель исследования HҮVET, профессор *Christopher Bulpritt* из лондонского *Imperial College*, сказал: “Я очень признателен всем, кто прямо или косвенно участвовал в этом исследовании. Его результат является плодом коллективных усилий. Мы несомненно доказали пользу лечения людей в возрасте 80 лет и старше”.

Повышение систолического артериального давления (САД) является естественным спутником процесса старения. Почти все люди > 80 лет имеют систолическую АГ – САД ≥ 160 мм рт.ст. До исследования HҮVET не было четких доказательств пользы снижения АД у престарелых больных АГ, поскольку их обычно не включают в клинические исследования.

В проекте HҮVET 3845 пациентов с АГ в возрасте ≥ 80 лет после рандомизации на 2 группы получали плацебо или диуретик Арифон® ретард в дозе 1,5 мг/сут. При необходимости к лечению добавляли ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл в дозе 2-4 мг/сут. Арифон® ретард был выбран в качестве активного препарата, поскольку он уже доказал свою антигипертензив-

ную эффективность в ходе длительного лечения, особенно в отношении САД [3]. В июле 2007г по рекомендации независимого Комитета по мониторингу результатов исследование HҮVET было прекращено досрочно, т. к. в группе активного лечения выявили достоверное снижение риска мозговых инсультов (МИ) и общей смертности (ОС) по сравнению с группой плацебо. После полной обработки данных оказалось, что активное лечение достоверно снижает ОС на 21% ($p=0,02$), риск фатальных МИ – на 39% ($p=0,05$), суммарный риск сердечной недостаточности (СН) – на 64% ($p<0,001$), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 34% ($p<0,001$) [1]. Дополнительное исследование HҮVET-COG (cognitive function assessment) показало, что снижение высокого АД способно ослабить или замедлить развитие деменции [4]. Как отметил один из координаторов HҮVET, профессор *Nigel S. Beckett*, “результаты этого исследования заставят пересмотреть существующие принципы лечения. Пациентов в возрасте 80 лет и старше уже следует обследовать и лечить с учетом полученных данных”.

Исследование HҮVET было удостоено и других высоких званий, подчеркивающих его исключительную значимость. В январе 2009г Американская Ассоциация Сердца утвердила HҮVET среди 10 самых существенных достижений 2008г в области изучения ССЗ и МИ [5]. По словам Президента этой организации *Timothy Gardner* “результаты HҮVET доказывают, что эффективная гипотензивная терапия на основе Арифона ретард снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц преклонного возраста, – а значит, расширяет круг пациентов с показаниями для регулярной профилактики”.

Исследование HҮVET было названо важнейшим исследованием года на медицинском образовательном интернет-портале *Medscape* [6]. Комментируя результаты HҮVET, президент Американского Общества по Артериальной Гипертензии, профессор *Henry R. Black* сказал: “Это

исследование заполнило брешь в наших знаниях о лечении гипертонии в преклонном возрасте”.

Наконец, исследование HYVET было названо выдающимся на другом Интернет-ресурсе— *Faculty of 1000 Medicine* [7]. Профессор *Deepak Bhatt* (США) отметил, что “эпохальность HYVET в том, что результаты этого исследования изменят нынешние взгляды на лечение артериальной гипертонии у лиц старше 80 лет. Практикующим врачам следует смелее снижать высокое систолическое давление у пациентов преклонного возраста”.

Исследование HYVET и Арифон® ретард

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании участвовали 3845 пациентов со стойкой систолической АГ (САД > 160 мм рт.ст.) в возрасте ≥ 80 лет. Группе активного лечения назначали Арифон® ретард в дозе 1,5 мг/сут. Для достижения целевого АД 150/80 мм рт.ст. при необходимости дополнительно назначали периндоприл в дозе 2-4 мг/сут.

Тиазидоподобный диуретик Арифон® ретард был выбран в качестве активного препарата, поскольку доказал свою антигипертензивную эффективность, особенно в отношении САД, в ходе длительного лечения [3]. Его постоянный прием не влияет на уровни глюкозы и липидов крови [3,8]. Главным критерием эффективности лечения была частота фатальных и нефатальных МИ.

Через 2 года в группе активного лечения Арифоном® ретард средние значения АД были на 15,0/6,1 мм рт.ст. ниже, чем в группе плацебо. Анализ эффективности в зависимости от назначенного лечения показал, что прием Арифона® ретард сопровождался:

- снижением ОС на 21% ($p=0,019$);
- снижением смертности от МИ на 39% ($p=0,046$);
- снижением суммарного риска МИ на 30% ($p=0,055$);
- снижением риска развития СН на 64% ($p<0,001$);
- снижением суммарного риска ССО: ИМ, МИ, СН на 34% ($p<0,001$).

Литература

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
2. United Nations. World population ageing 1950-2050. IV. Demographic profile of the older population. Available from <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/90chapteriv.pdf>.
3. Leonetti G, Emeriau J-P, Knauf H, et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 37-46.
4. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 7: 683-9.
5. American Heart Association. News release. Top research advances include studies that influence medical care, apply science to ‘real world’ communities. January 21, 2009. Available from <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=648>.
6. Medscape Cardiology. This Year’s Awards for the Most Important Trials Go to... HYVET and ACCOMPLISH. March 2, 2009. Available from <http://cme.medscape.com/viewarticle/588818>
7. Faculty of 1000 Medicine. All time Top 10 by F1000 factor. All of Medicine. March 30, 2009. Available from <http://www.f1000medicine.com/top10/classics/>
8. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety* 2001; 24: 1155-65.

Согласно расчетам лечение Арифоном® ретард 40 пациентов преклонного возраста позволит предотвратить 1 смертельный исход в течение 2 лет.

В рамках исследования HYVET проведено уникальное сопутствующее исследование HYVET-COG, в котором изучали влияние антигипертензивной терапии на когнитивную функцию и развитие деменции в преклонном возрасте. Перед началом исследования у участников оценивали психический статус экспресс-методом, и затем повторяли этот тест ежегодно. В тех случаях, когда результат тестирования снижался в динамике на >3 балла от исходного уровня или становился < 24 баллов, больных исследовали дополнительно для диагностики деменции. С этой целью им проводили томографию головного мозга, использовали критерии *DSM-IV* и шкалу *Хачински*. Все диагнозы деменции утверждались экспертным советом, члены которого не знали о проводимом лечении.

Исследование HYVET было прекращено до того, как завершилось изучение динамики когнитивной функции. Несмотря на это, в группе активного лечения наметилась тенденция к снижению развития деменции на 14%: относительный риск (ОР) 0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,67–1,09 ($p=0,21$), что было оценено как клинически значимое. После суммирования данных *HYVET-COG* с результатами других рандомизированных исследований, суммарное ОР составило 0,87 (при 95% ДИ 0,76–1,00) в пользу активного лечения. В настоящее время продолжается открытая фаза исследования *HYVET*— что позволит более детально изучить эту проблему.

Подробнее об исследовании HYVET можно узнать на специальном сайте www.hyvet.com, а также на сайте компании Сервье www.servier.com или по адресу Servier International – 35, rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex – France.

Примечание: ДИ— доверительный интервал; ОР— относительный риск.

Поступила 25/05-2009