

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicpm.ru
http://www.rosradio.ru

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция – 2011 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports / Science Edition
Российский индекс научного цитирования /
Science Index

Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка:

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силицея-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (499) 323 53 88; факс (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 6 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

ISSN 1728-8800

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.11 N 4'2012

Основан в 2002 г.

Том 11

4'2012

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместитель главного редактора

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Ответственный редактор номера

С. А. Шальнова (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

А.Н. Бритов (Москва)

Ю.А. Васюк (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задионченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Передовая статья

Калинина А. М.

Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Бочкарева Е. В., Александрович О. В., Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К., Кучерявая Н. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А.

Особенности показателей углеводного обмена у больных стенокардией на фоне приема метопролола и его комбинации с триметазидином

Гавва Е. М., Царегородцев Д. А., Мамедов И. С., Сулимов В. А.

Взаимосвязь омега-3 индекса эритроцитов с предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями

Структурно-функциональное поражение сосудов

Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А., Прохорова Ю. В., Вышиванюк В. А.

Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе

Лечение

Агеев Ф. Т., Фофанова Т. В., Смирнова М. Д., Тхостов А. Ш., Нелюбина А. С., Кузьмина А. Е., Галанинский П. В., Кадушина Е. Б., Нуралиев Э. Ю., Хеймец Г. И.

Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения

Мычка В. Б., Кириллова М. Ю., Кузнецова И. В., Войченко Н. А., Федорович А. А., Балахонova Т. В., Прохорова Ю. В., Вышиванюк В. А.

Современная комбинированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе

Сахарный диабет

Ратникова Л. А., Метельская В. А., Перова Н. В., Деев А. Д., Шальнова С. А.

Гендерные особенности взаимосвязи между фибринолитической активностью крови и наличием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа в когорте москвичей старше 55 лет

Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Мордовина А. Г., Морозова О. И., Рублева Е. В.

Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете

Эпидемиология и профилактика

Шальнова С. А., Жукова В. А., Метельская В. А., Деев А. Д., Худяков М. Б., Александри А. Л., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Константинов В. В., Кукушкин С. К., Платонова Е. В., Школьников М. А., Киселева Н. В.

Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование)

Contents

Editorial

Kalinina A. M.

Conceptual basis of preventive counselling in patients with chronic non-communicable diseases and their risk factors

Original articles

Coronary heart disease

Bochkareva E. V., Aleksandrovich O. V., Barybakhin P. Yu., Butina E. K., Kucheryavaya N. G., Ozerova I. N., Metelskaya V. A.

Carbohydrate metabolism parameters in angina patients treated with metoprolol and its combination with trimetazidine

Gavva E. M., Tsaregorodtsev D. A., Mamedov I. S., Sulimov V. A.

Omega-3 index of erythrocytes and predictors of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and ventricular arrhythmias

Structural and functional vascular pathology

Tolstov S. N., Mychka V. B., Salov I. A., Prokhorova Yu. V., Vyshivanyuk V. A.

Comparative effectiveness of the approaches to correct vascular structural and functional disturbances in postmenopausal women

Treatment

Ageev F. T., Fofanova T. V., Smirnova M. D., Tkhostov A. Sh., Nelubina A. S., Kuzmina A. E., Galaninskyi P. V., Kadushina E. B., Nuraliev E. Yu., Kheimets G. I.

Technology-based methods in the improvement of therapy compliance among ambulatory cardiac patients: one-year follow-up data

Mychka V. B., Kirillova M. Yu., Kuznetsova I. V., Voychenko N. A., Fedorovich A. A., Balakhonova T. V., Prokhorova Yu. V., Vyshivanyuk V. A.

Modern combined hormonal therapy in early postmenopause women

Diabetes mellitus

Ratnikova L. A., Metelskaya V. A., Perova N. V., Deev A. D., Shalnova S. A.

Gender specifics of the association between blood fibrinolytic activity and cardiovascular disease or diabetes mellitus in a cohort of Muscovites aged 55 years or older

Tatarchenko I. P., Pozdnyakova N. V., Mordovina A. G., Morozova O. I., Rubleva E. V.

Therapy potential for the correction of cardiovascular disturbances in diabetes mellitus

Epidemiology and Prevention

Shalnova S. A., Zhukova V. A., Metelskaya V. A., Deev A. D., Khudyakov M. B., Aleksandri A. L., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Konstantinov V. V., Kukushkin S. K., Platonova E. V., Shkolnikova M. A., Kiseleva N. V.

Association between C-reactive protein and blood pressure in a cohort of elderly Muscovites: epidemiological study data

Клинические исследования и регистры

Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П., Галывич А. С., Гуревич В. С., Дупляков Д. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Константинов В. О., Марцевич С. Ю., Панов А. В., Сергиенко И. В., Скибицкий В. В., Смоленская О. Г., Сусеков А. В., Тюрин В. П., Шалаев С. В., Манешина О. А., Бригида О. В. (от имени исследователей DYSIS) Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS)

Гончарова Н. С., Казымлы А. В., Наймушин А. В., Моисеева О. М. Современная терапия легочной артериальной гипертензии: анализ данных Северо-Западного регистра

Мнение по проблеме

Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В., Леоненко Н. В., Сметанин А. В. Современные возможности оптимизации лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией при применении зофеноприла

Обзоры

Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы

Лекция

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии

Информация

Отчет о проведении XIII научно-образовательного форума «Кардиология 2012» 28 февраля – 1 марта 2012г в г. Москве

I международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»: впечатления, итоги, перспективы

Информационное письмо о Московском международном форуме кардиологов 26-28 марта 2013г, г. Москва

Юбилей

Карпов Р. С.

Clinical trials and registries

70 Oganov R. G., Kukharchuk V. V., Arutyunov G. P., Galyavich A. S., Gurevich V. S., Duplyakov D. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Konstantinov V. O., Martsevich S. Yu., Panov A. V., Sergienko I. V., Skibitskiy V. V., Smolenskaya O. G., Susekov A. V., Tyurin V. P., Shalaev S. V., Maneshina O. A., Brigida O. V. (on behalf of the DYSIS Study Group) Rersistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study)

79 Goncharova N. S., Kazymly A. V., Naimushin A. V., Moiseeva O. M. Contemporary treatment of pulmonary arterial hypertension: the North-West Registry data analysis

Opinion upon problem

85 Evdokimova A. G., Evdokimov V. V., Leonenko N. V., Smetanin A. V. Modern opportunities for optimising the treatment of patients with coronary heart disease and arterial hypertension: role of zofenopril

Reviews

93 Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms

Lecture

101 Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Gender specifics of cardiovascular pathology

Information

105 Report on the XIII Research and Educational Forum «Cardiology 2012» (February 28th – March 1st 2012, Moscow)

107 First International Forum of Young Cardiologists «Cardiology: Present Meets Future»

109 Information letter
Moscow International Forum of Cardiologists
March 26-28th 2013, Moscow

Jubilee

111 Karpov R. S.

Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития

Калинина А. М.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Статья содержит результат аналитического исследования по проблеме профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), в основе развития которых лежит многофакторная природа и множественные поведенческие факторы риска (ФР). Учитывая многолетний опыт и анализ базовых монографических источников по проблеме, формулируются концептуальные принципы профилактического консультирования пациентов с ХНИЗ и ФР их развития, определяемые личностно-поведенческими особенностями пациента. Предложены типовые требования к постро-

ению алгоритмов профилактического консультирования по основным поведенческим ФР ХНИЗ, что позволит достичь принципиально нового подхода в профилактике этих заболеваний.

Ключевые слова: профилактика, неинфекционные заболевания, профилактическое консультирование, факторы риска, мотивация, оздоровление.

Поступила 20/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 4-9

Conceptual basis of preventive counselling in patients with chronic non-communicable diseases and their risk factors

Kalinina A. M.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The paper presents the results of an analytical study on the complex problem of preventive counselling in patients with multifactorial chronic non-communicable diseases (CNCD). Based on the extensive experience of the author and the major external sources of evidence, the conceptual principles of preventive counselling are presented for people with CNCD or CNCD risk factors (RFs), according to individual personality traits and behavioural specifics. The key requirements for the

development of preventive counselling algorithms focusing on major behavioural RFs are identified, which opens a new perspective in the CNCD prevention.

Key words: prevention, non-communicable diseases, preventive counselling, risk factors, motivation, health promotion.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 4-9

В эффективном контроле хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) большое значение имеют взаимоотношения, складывающиеся в триаде «врач — больной — болезнь» [1]. Объединение усилий врача и пациента способствует повышению противостояния болезни как в острой, так и хронической стадии особенно. Важно понимание того, что роль больного не может ограничиваться простым подчинением медицинским предписаниям. Пациент должен стать активным, ответственным участником терапевтического процесса. Часть функций пациент должен взять на себя, в частности, меры по снижению риска заболеваний и осложнений, тесно зависящих от его поведенческих особенностей и личного отношения к болезни. Такое распределение ответственности способствует формированию партнерства в долговременном контроле заболевания [2].

Вместе с тем, если в лечебном процессе взаимоотношения врача и пациента очевидны, и они обогащаются взаимным интересом (для врача — заинтересованностью в профессиональном успехе, для больного — в улучшении самочувствия и сохранения работоспособности, а порой и жизни), то в профилактике заболеваний, особенно в первичной, эти взаимоотношения принципиально отличаются. Формирование партнерства требует со стороны врача определенных усилий и знаний, особенно при консультировании по вопросам здоровья, т.к. различия клинического и профилактического консультирования отражаются на результате и, к сожалению, не в пользу последнего. Врач должен знать эти барьеры, чтобы научиться их успешно преодолевать.

Профилактическое консультирование направлено не только на информирование больного, но и на создание у него мотивации к выполнению

©Калинина А.М., 2012

e-mail: akalinina@gnicpm.ru

[Калинина А.М. – руководитель отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения].

советов – повышение приверженности соблюдению врачебных назначений. Ключевым звеном для реализации концепции партнерства становится обучение больного через профилактическое индивидуальное или групповое консультирование с учетом особенностей обучения взрослых и формирования мотивации к изменению поведения в сторону оздоровления [2-5,7].

Эти особенности принципиально отличают процесс профилактического консультирования от методов санитарного просвещения; методы профилактического консультирования являются важнейшими направлениями лечения заболевания и могут быть отнесены к поведенческой терапии [5].

Достижению цели профилактического консультирования содействуют принципы *единства трех обязательных составляющих*:

– *информирование пациента* о риске заболевания, ФР его развития и прогрессирования, методах самоконтроля, советы и рекомендации по оздоровлению поведенческих привычек, влияющих на риск, принципах и особенностях медикаментозного лечения и пр.;

– *обучение пациента* с применением несложных, но важных для процесса обучения, основ педагогики, что требует от врача знания принципов обучения взрослых;

– *мотивирование пациента* и побуждение к принятию с его стороны активных действий по отказу от вредных привычек, оздоровлению образа жизни и соблюдению врачебных назначений, что требует от врача знаний некоторых принципов психологии, в частности, формирования мотиваций, изменения поведения и пр.

Важное значение для эффективности профилактического консультирования и обучения имеют желание пациентов к изменению привычного образа жизни и повседневных привычек, стремление к получению знаний и умений по сохранению здоровья, что определяется мотивацией [6].

Мотивация – это осознанное стремление пациента получить новые навыки по снижению риска болезни. Формирование мотивации у взрослых обусловлено множеством факторов и особенностей личности и складывается на нескольких уровнях: необходимо *понять*, что и для чего следует изменить, важно *понять* значение оздоровления именно для себя, желательно *проверить на опыте, ощутить* или убедиться на конкретном примере в действенности и необходимости рекомендаций.

Именно компоненты профилактического консультирования (информирование-обучение-мотивирование), особенно, их единство в технологии консультирования, позволяют повысить его результативность и для врача, и для пациента [2,5].

Известно, что для эффективного врачебного консультирования, в т.ч. профилактического, действуют

общие законы процесса общения (коммуникации). Известно, что на практике процесс общения между врачом и пациентом (передачи информации, проведения диалога, беседы) менее эффективен, чем кажется. Поэтому знание основных законов процесса общения помогает сделать профилактическое консультирование более эффективным. Влиять на других людей – трудная задача. Поэтому от того, насколько специалист-консультант владеет основными навыками эффективного общения, зависит эффективность консультирования [2,4]. Важно учитывать эти вопросы и в системе непрерывного медицинского образования, особенно на последипломном уровне, когда врач уже имеет собственный опыт практической работы, и у него складываются взгляды на межличностные взаимоотношения с пациентами [3,8].

Врачебное профилактическое консультирование – это не только доходчивое, понятное объяснение, но и попытка повлиять на пациента, мотивировать его к изменению, оздоровлению поведения. Важно не только то, что мы говорим, но и то, как мы говорим.

Специальные исследования проблемы показывают, что слушая собеседника, вольно или невольно (осознанно или неосознанно) вначале врач реагирует на то, кто говорит, затем на то, как говорит пациент, и только затем на то, что говорит. Важно помнить, что если врач сказал пациенту, то это еще не означает, что пациент все услышал; если даже больной услышал, нет уверенности, что он все правильно понял; если пациент все понял правильно, нет уверенности, что пациент принял понятое в качестве побудительного мотива для оздоровления привычек и выполнения рекомендаций. Даже если пациент все правильно понял, обещал выполнить рекомендацию, нет уверенности в том, что он станет ежедневно следовать ей.

В определенной степени процесс профилактического консультирования облегчается при групповых методах, примером которых могут быть школы здоровья, например, для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ФР и пр., которые в последние годы все активнее внедряются в реальную практику здравоохранения [2].

Преимущества группового профилактического консультирования. Обучение в группе усиливает ответственность обучения – создается атмосфера коллектива, нивелируется чувство одиночества, улучшается эмоциональный контакт. Эффективность повышается за счет обмена опытом между пациентами, примеров из жизни и пр. Необходимо помнить, что групповое обучение более эффективно, если подкрепляется индивидуальным консультированием. Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов 2007 желательно, чтобы в таких случаях обучение проходили и родственники больного, что повышает не только привержен-

Наиболее часто встречающиеся поведенческие модели восприятия заболевания

Особенности самоощущения болезни и поведения пациента (взаимоотношения «пациент-болезнь»)	Принципы профилактического консультирования с учетом особенностей поведения пациента (взаимоотношения «врач-пациент»)
Модель «отрицания»	
Пациент отвергает заболевание, врачебные рекомендации не выполняет. Самочувствие практически не нарушает его привычный стиль жизни. Пациент чаще всего мало информирован о заболевании и факторах, способствующих его развитию, или информирован достаточно полно, но не желает ничего изменить в своем привычном образе жизни и режиме, опасаясь (осознанно или неосознанно) снижения качества своей жизни.	Объяснение природы заболевания и ФР, по возможности, максимально индивидуализировано для конкретного пациента. Важно акцентировать внимание на устранении факторов, провоцирующих заболевание, избегать запугивания и подчеркивать позитивные «выгоды» рекомендаций для здоровья и самочувствия. Такое консультирование потребует времени и терпения со стороны врача. Участие таких пациентов в групповом обучении способствует повышению формирования мотивации к оздоровлению.
Модель «поиск виновных»	
Пациент считает себя больным, но отвергает причинную связь между образом своей жизни и заболеванием, ищет виновных, оценивает врачебные рекомендации как бесполезные, что особенно относится к советам по оздоровлению поведенческих привычек, не принимает своей ответственности за контроль над заболеванием. Пациенты ищут объяснения и аргументы в пользу перекладывания ответственности за свое здоровье чаще всего на окружающих и на медицинскую сторону. Больной не желает ничего изменить в своем привычном образе жизни и режиме, не верит в эту необходимость.	Объяснение не столько природы заболевания, сколько ФР заболевания, применительно к индивидууму. Таким больным нельзя противопоставлять роль врача и пациента, необходимо при объяснении акцентировать внимание на устранении ФР, обусловленных конкретно его нездоровыми поведенческими привычками, но не осуждать и назидательно советовать. Консультирование необходимо проводить в форме беседы с активным опросом, но в недирективной форме — спрашивать, обсуждать, обмениваться мнением, избегая категоричности и строгих запретительных формулировок. Именно групповое обучение таких пациентов способствует формированию их приверженности выполнению врачебных назначений.
Модель «торговля»	
Пациент принимает болезнь, но часто у него создается собственное представление о заболевании, нередко искаженное и отрицающее важные поведенческие факторы, негативно влияющие на течение заболевания. Пациент «выскивает» во врачебных советах уловки и объяснения, позволяющие оправдать его в собственных глазах и не принять собственной ответственности. Пациенты сами ставят условия, преграды и ограничения в рекомендациях врача, соглашаются на лечение и самоконтроль, но частично, выбирая более удобные для себя меры и советы.	Необходимо детально объяснить природу заболевания и риск осложнений. В таких ситуациях важны элементы «обратной связи». При обучении таких пациентов целесообразно применение техники демонстрации рисков с использованием таблиц и шкал суммарного риска, что может оказаться важным аргументирующим механизмом к принятию врачебных рекомендаций по оздоровлению поведенческих привычек и контролю над заболеванием.
Модель «самоанализ»	
Пациент осознает, что болен, может быть склонен к преувеличению потенциального риска для жизни, что может повысить вероятность депрессивных состояний. Пациенты задают множество вопросов, стремятся получить больше знаний о заболевании, открыто воспринимают советы врача и, особенно конкретные рекомендации и обсуждение примеров из жизни.	Акцент при профилактическом консультировании должен ставиться как на содержание, так и на форме предоставления информации. Полезными могут быть дискуссии с другими пациентами (например, в школах здоровья), организовать и вести которые врач должен уметь; важно акцентировать внимание на природе заболевания и устранении комплекса ФР, обусловленных нездоровыми поведенческими привычками.
Модель «понимания»	
Пациенты объективно понимают риск и сущность заболевания, а также и необходимость собственных усилий по снижению риска. Пациенты активно сотрудничают с врачом.	Акцент должен ставиться на конкретных рекомендациях и примерах, особенно, если они включают обмен фактами из жизни других пациентов. Пациенты наиболее восприимчивы к знаниям о сохранении здоровья. В школах здоровья такие пациенты становятся незаменимыми помощниками врача в создании атмосферы доверия и поддержки, что крайне важно для эффективного консультирования и обучения.

ность пациента выполнению врачебных назначений, но и создает необходимую социальную поддержку [2,5].

Важным принципом эффективного профилактического консультирования является «обратная связь» — контроль процесса того, что услышано, как понято, как принимается, а также какова реакция пациента на врачебные рекомендации (согласие или несогласие) [3,8].

Эффективная «обратная связь» определяется многими факторами, к основным из которых относятся:

- четкое разъяснение цели рекомендации/совета;
- умение задавать вопросы и выслушать пациента с повторным объяснением сути совета (при необходимости);
- при объяснении исключение двусмысленности, нечеткости и специальных медицинских терминов или сложных объяснений;
- проявление эмпатии (внимания к чувствам других людей и понимания их проблем) и открытости (избегать стереотипов, осуждения и скорых суждений).

Таблица 2

Предложения по типовому построению алгоритмов профилактического консультирования по поведенческим ФР основных ХНИЗ

Действия	Содержание
Спросить ...	о ФР, отношении к нему, готовности к изменениям (оздоровлению)
Определить ...	наличие ФР, его уровни, при необходимости объективно измерить, сопутствующие факторы и заболевания, оценить суммарный риск (в частности, сердечно-сосудистый (ССР), у лиц 35-65 лет)
Объяснить ...	необходимость снижения ФР или поддержания здорового образа жизни, повышения ответственности пациента за свое здоровье, важность повторных измерений ФР (при наличии биологических ФР)
Обсудить ...	составить совместно с пациентом согласованный, конкретный и реалистичный план оздоровления, график повторных визитов и контроля ФР
Уточнить...	понимание пациентом проблемы и отношение к здоровью, готовность к изменению привычек, барьеры
Убедить...	в важности сохранения здоровья, соблюдения здорового образа жизни, оздоровления поведенческих привычек
Научить...	конкретным умениям по самоконтролю и основам оздоровления поведенческих привычек
Регистрировать ...	назначения, рекомендации, соблюдение рекомендаций (приверженность), сроки повторных контрольных визитов и результат
Корректировать...	вносить необходимые коррективы, повторять рекомендации и график повторных визитов
Контролировать...	выполнение рекомендаций, соблюдение рекомендаций, преодоление барьеров, изменение поведенческих привычек, отношение к здоровью, результат

В процессе профилактического консультирования *следует избегать наиболее частой ошибки* — информационной перегруженности, использования специальных медицинских терминов, что, как правило, сопровождается непониманием и негативным отношением пациента.

Психологические факторы и личностные качества врача играют важную роль в эффективном профилактическом консультировании и могут, как повышать его результативность, так и создавать барьер для восприятия пациентом рекомендаций [3,5,8].

Восприятие больным рекомендаций зависит от его представлений о жизненных ценностях, отношении к здоровью, а также от понимания своей роли в контроле риска заболеваний. Пациент должен понимать и принимать ответственность за состояние своего здоровья и действовать не вопреки, а вместе с врачом, выполняя предписанные им рекомендации и назначения. В течение жизни под влиянием различных внутренних или внешних факторов у пациента формируются разные поведенческие модели восприятия болезни — отношения к своей болезни и ответные действия [5]. Наиболее часто встречающиеся *поведенческие модели* восприятия больным заболевания и самоощущения [5], могут служить основой для определения акцентов и особенностей профилактического консультирования. Принципы профилактического консультирования, определяемые особенностями поведения пациента сформулированы в таблице 1.

Процесс оценки поведенческих моделей пациентов не простой и требует от врача навыков

и времени. Однако распознавание поведенческих моделей пациента имеет значение для эффективно-го профилактического консультирования как при индивидуальной работе с пациентом, так и при групповом обучении. Вот почему важно в системе непрерывного профессионального обучения акцентировать внимание врачей на этой проблеме [8].

Важно сформировать у пациента осознанное восприятие врачебных рекомендаций, чтобы сократить несоответствие между уровнем информированности о заболевании и практическим выполнением знаний, выражающимся в изменении нездорового поведения и привычек.

Соответствие поведения и действий пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни определяется термином *«приверженность»* [1], которая обусловлена множеством факторов, связанных с *пациентом*: восприятие заболевания, авторитет врача, уровень образования, личностные особенности, уровень дохода и пр.; с *врачом*: профессионализм, взаимоотношение с больным, заинтересованность и пр.; с *терапией*: сложность или простота схем лечения, побочные эффекты, цена и пр.; с *внешними факторами*: наличие или отсутствие социальной поддержки, взаимопонимания, сочувствия и пр.

Изменить поведение и поведенческие привычки, особенно, с превентивной целью, взрослому человеку крайне сложно [7]. Вместе с тем именно через этот путь лежит выполнение врачебных профилактических рекомендаций, которые передаются пациенту в процессе консультирования. Из всех рекомендаций наиболее легко пациенты

воспринимают важность приема лекарственных препаратов. Этот традиционный путь лечения воспринимается адекватно как необходимый в контроле над заболеванием врачом и пациентом.

Процесс изменения поведения любого человека не всегда поступательный [7]. Особые сложности возникают, когда встает вопрос о необходимости «искусственно» (насильственно) изменить жизненные привычки и поведение, которые практически всегда не ощущаются пациентом как дискомфорт или неудобство. Напротив, нередко вредные для здоровья привычки воспринимаются пациентом как удовлетворение потребности: покурить – расслабиться, пообщаться, поесть – снять стресс и пр. Согласно теории Prochaska J. в выработке поведения условно выделяют несколько стадий формирования мотивации и изменений поведения для установления новых привычек [7]. При этом эти стадии имеют различную продолжительность (от минут-часов до годов), возможен их как поступательный, так и регрессионный переход:

Непонимание проблемы. Пациент не знает, почему именно ему надо изменить привычки, почему врач советует регулярно принимать медикаменты при хорошем самочувствии и особенно, если надо изменить такие привычные и удобные, с точки зрения пациента, образ жизни и привычки. *В такой ситуации, при консультировании необходимо концентрироваться на информировании, разъяснении проблемы без глубокой детализации конкретных советов (как и что делать).*

Принятие решения. Пациент осознал, что его повседневные привычки наносят вред здоровью, но может испытывать колебания в принятии решения. Совет, подкрепленный конкретной помощью, будет более успешным. *В такой ситуации, при консультировании важна не только беседа, но и одобрение, поддержка, а также предоставление конкретной помощи и обучение навыкам: как бросить курить, как питаться и пр.*

Начало действий. Пациент решил изменить привычки, отказаться от нездорового образа жизни, регулярно принимать лекарства и др. *В такой ситуации, при консультировании уже не требуется объяснять и аргументировать, важна не столько информация, сколько психологическая поддержка, обсуждение положительных примеров из жизни (все в наших руках и пр.).*

Срыв действий. Пациенту не удалось придерживаться длительного времени новым более здоровым привычкам и/или сохранить регулярность лечения. Срыв возможен при любых установках и любом отношении к проблеме, но необязательно. *В такой ситуации, при консультировании требуются навыки, терпение и повторное не осуждающее и не директивное объяснение и поддержка, т.к. этот этап непросто для консультирования.*

Обеспечить эффективную реализацию этих концептуальных основ профилактического консультирования на практике в полной мере позволяет обучение пациентов как школе здоровья, так форме группового профилактического консультирования [2,5], основанного на принципах эффективного обучения. Однако и при индивидуальном профилактическом консультировании необходимо владеть основами эффективного профилактического консультирования, изложенными выше.

История создания Школ для пациентов с различными хроническими заболеваниями насчитывает в России ~ 10 лет. Накоплен достаточно богатый опыт проведения обучения пациентов в Школах при различных заболеваниях: сахарном диабете, артериальной гипертонии, бронхиальной астме, коронарной болезни сердца и др.[2,5].

Цель организации школ здоровья для различных целевых групп пациентов:

- повышение информированности о заболевании и ФР их развития;
- повышение понимания пациентом ответственности за сохранение собственного здоровья;
- формирование рационального и активного отношения пациента к здоровью, мотивации к оздоровлению, приверженности выполнению врачебных советов и назначений;
- формирование умений и навыков по самоконтролю и самопомощи в неотложных ситуациях;
- формирование у пациентов навыков и умений по снижению неблагоприятного влияния на здоровье поведенческих ФР: отказ от курения, чрезмерного потребления алкоголя, оздоровление питания, режима двигательной активности, умения противостоять стрессовым нагрузкам и др.

Важно, что эффективное профилактическое консультирование (групповое и индивидуальное или их сочетание) обеспечивает не только повышение информированности пациентов о риске заболеваний и путях его снижения, но и формирует необходимую им социальную поддержку.

Алгоритмы профилактического консультирования. В настоящее время единые типовые требования к построению алгоритмов профилактического консультирования в Российской Федерации (РФ) отсутствуют. Вместе с тем, потребность в унификации технологии консультирования очевидна и диктуется концептуальным принципом необходимости комплексной технологии профилактического консультирования – «информирование-обучение-мотивирование», «предоставление дифференцированной медицинской помощи и поддержки».

Интеграция требуемых компонентов профилактического консультирования позволяет

сформулировать предложения типовых требований к построению алгоритмов профилактического консультирования по основным поведенческим ФР ХНИЗ, что позволит достичь принципиально нового подхода в профилактике этих заболеваний – не только информировать пациента о ФР, но оказать необходимую помощь и поддержку при обеспечении контроля за его состоянием и приверженностью выполнению рекомендаций. Предложения по типовому алгоритму построения профилактического консультирования, применимому к основным поведенческим ФР ХНИЗ (алгоритм «Десять действий») изложены в таблице 2.

В заключение следует подчеркнуть, что среди многих проблем профилактики ХНИЗ, находящихся в компетенции и зоне ответственности системы здравоохранения, межличностные отношения врача и пациента вне зависимости от имеющихся проблем со здоровьем выступают как ключевые, т.к. могут явиться основным движущим началом реальных и успешных превентивных мер при условии базирования на концептуальных принципах эффективного профилактического консультирования. В то же время, если эти принципы не учитываются трудно ожидать партнерских согласованных действий врача и пациента в оздоровлении поведенческих привычек, лежащих в основе многих ФР НИЗ.

Литература

1. Adherence to long-term therapy, evidence of action. WHO Report. 2003, http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en
2. Kalinina A.M., Pozdniakov Y.M., Oshepkova E.V., et al. School of health: arterial hypertension. Manual for physicians. M.: Geotar-Media 2008; 188p. Russian (Калинина А.М., Поздняков Ю.М., Ощепкова Е.В. и др. Школа здоровья: артериальная гипертензия. Руководство для врачей. М.: «Геотар-Медиа» 2008; 188 с.
3. Zmeev S.I. Technology of adult education. M. "Akademija" 2002; 128 p. Russian (Змеев С.И. Технология обучения взрослых. М.: Изд. Центр «Академия» 2002; 128 с).
4. Rogers C.R. Counseling and psychotherapy. Newer concepts in practice. / Trans. from English by Kondrashova O., Kushkareva R. M.: JeKMO press, 2000; 464 p. Russian (Роджерс К.Р. Консультирование и психотерапия. Новейшие подходы в области практической работы: монография. Пер. с англ. Кондрашовой О., Кучкаревой Р. Ред. Гришпун И., Бобко С., Ряшина В. М.: Изд-во ЭКМО-Пресс 2000; 464 с).
5. Shekotov V.V., Zinkovskaya T.M., Golubev A.D. et al. Education of patients with arterial hypertension, diabetes mellitus and asthma: theory, technology, results. Perm: GOU VPO «PGMA MZ RF». 2003.-229p. Russian (Щекотов В.В., Зиньковская Т.М., Голубев А.Д. и др. Обучение больных гипертонической болезнью, сахарным диабетом и бронхиальной астмой: теория, методика, результаты. Пермь: Изд-во ГОУ ВПО «ПГМА МЗ РФ» 2003; 229 с).
6. Maslow A.H. Motivation and personality. Second ed. New York, Evanston, and London. Trans. from English by Tatlibaeva A.M. Sankt-Peterburg: Evrazija. 1999.- 478p. Russian (Маслоу А.Г. Мотивация и личность. Пер. с англ. Татлыбаевой А.М. СПб.: Изд-во «Евразия» 1999; 478 с).
7. Prochaska J.O., DiClemente C.C. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. Psychotherapy. Theory, Research and Practice 1982; 19: 276-88.
8. Shestac N.V. Technology of education in continuation education in medicine. M.: Sovremennogo gumanitarnogo universiteta. 2007; 367 p. Russian (Шестак Н.В. Технология обучения в системе непрерывного профессионального образования в здравоохранении. Монография. М.: Изд-во Современного гуманитарного университета 2007; 367 с).

Особенности показателей углеводного обмена у больных стенокардией на фоне приема метопролола и его комбинации с триметазином

Бочкарева Е. В.*, Александрович О. В., Бардыбахин П. Ю., Бутина Е. К., Кучерявая Н. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние β -адреноблокатора (β -АБ) метопролола (Мп) и его комбинации с триметазином (Тмд) на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у больных стенокардией.

Материал и методы. Обследованы 28 больных, мужчин 46-68 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК с положительным результатом теста с физической нагрузкой (ТФН) и ранее не принимавших β -АБ. Дозу Мп подбирали индивидуально по результатам парных ТФН, выбранную дозу препарата, 50 или 100 мг/сут., назначали в течение 1 мес. 2 раза в сут, затем в течение 1 мес. больные принимали комбинацию Мп + Тмд в дозе 70 мг/сут. Стандартный тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) проводили до лечения и в конце периодов приема Мп и комбинации Мп + Тмд. Нарушения углеводного обмена диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999г. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по показателю HOMA2-IR, чувствительность тканей к инсулину – по показателю ISI0,120.

Результаты. Через 1 мес. приема Мп отмечено снижение уровня глюкозы натощак ($p=0,025$). В то же время, по данным ТТГ при регулярном приеме Мп уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой был выше, чем до лечения ($p=0,049$). Чувствительность тканей к инсулину (ISI0,120) имела тенденцию к снижению по срав-

нению с периодом до лечения ($p=0,14$), а число больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) увеличилось с 4 до 8 ($p=0,006$). На фоне комбинации Мп и Тмд уровень гликемии в крови натощак и после нагрузки глюкозой не отличался от периода приема Мп. Уровень инсулина через 2 ч после нагрузки был выше, чем при приеме Мп ($p=0,045$). Индекс HOMA2-IR был выше, а ISI0,120 – ниже значение, чем до лечения ($p=0,036$). Динамика ISI0,120 указывала на снижение чувствительности к инсулину, как при приеме Мп, так и при Мп + Тмд. НТГ выявлена у 10 больных.

Заключение. У больных стенокардией нарушения контроля гликемии наблюдаются уже через 1 мес. приема Мп и могут быть выявлены только с помощью ТТГ. Применение Тмд не предотвращало развитие этих нарушений, но увеличивало антиишемический эффект лечения и было оправдано с клинической точки зрения.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, тест толерантности к глюкозе, чувствительность к инсулину, метопролол, триметазидин.

Поступила 19/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 10-15

Carbohydrate metabolism parameters in angina patients treated with metoprolol and its combination with trimetazidine

Bochkareva E. V.*, Aleksandrovich O. V., Bardybakhin P. Yu., Butina E. K., Kucheryavaya N. G., Ozerova I. N., Metelskaya V. A
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of a β -adrenoblocker (β -AB) metoprolol (Mp) and its combination with trimetazidine (Tmd) on glucose tolerance and insulin sensitivity in patients with angina pectoris.

Material and methods. In total, 28 men aged 46-68 years, with Functional Class (FC) II-III stable angina, positive exercise stress test (EST), and no prior β -AB therapy were examined. Individual Mp doses were selected based on the paired EST results. For one month, the Mp dose of 50 or 100 mg/d was administered twice a day; for the next month, participants received Mp and Tmd (70 mg/d). A standard glucose tolerance test (GTT) was performed at baseline and at the end of one-month periods of Mp or Mp + Tmd treatment. Carbohydrate metabolism disturbances were diagnosed according to the WHO criteria (1999). Insulin resistance (IR) was assessed by HOMA2-IR parameter, and tissue insulin sensitivity by ISI0,120 parameter.

Results. After one month of Mp treatment, a decrease in fasting glucose levels was observed ($p=0,025$). At the same time, the GTT results demonstrated increased glucose levels 2 hours after glucose load, compared to baseline ($p=0,049$). Tissue insulin sensitivity (ISI0,120)

showed some reduction ($p=0,14$), while the number of patients with impaired glucose tolerance (IGT) increased from 4 to 8 ($p=0,006$). The levels of fasting and post-load glycemia after one month of the combination therapy with Mp and Tmd were similar to those after the Mp treatment. Insulin levels at 2 hours after glucose load were higher than those observed after the Mp therapy ($p=0,045$). Compared to baseline, HOMA2-IR values increased, and IDI0,120 values decreased ($p=0,036$). The IDI0,120 dynamics suggested a reduction in insulin sensitivity for both treatment regimens. IGT was registered in 10 patients.

Conclusion. In angina patients, impaired glucose control was observed as early as 1 month after the start of Mp treatment. This early impairment could be diagnosed by GTT. Although the combination therapy with Mp and Tmd did not prevent this impairment, but provided a greater antischemic effect and, therefore, was clinically appropriate

Key words: stable effort angina, glucose tolerance test, insulin sensitivity, metoprolol, trimetazidine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 10-15

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: Ebochkareva@gnicpm.ru

[Бочкарева Е. В. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, Александрович О. В. – с.н.с. отдела изучения биомаркеров риска ХНИЗ, Бардыбахин П. Ю. – врач-кардиолог, Бутина Е. К. – с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, Кучерявая Н. Г. – с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, Озерова И. Н. – в.н.с. отдела изучения биомаркеров риска ХНИЗ, Метельская В. А. – руководитель отдела изучения биомаркеров риска ХНИЗ].

К настоящему времени накоплен большой объем научных данных о наличии у β -адреноблокаторов (β -АБ) нежелательных системных метаболических эффектов, в т.ч., нарушения углеводного обмена, способствующие развитию предиабета и диабета (СД) [1]. В качестве основных механизмов развития указанных нарушений при приеме β -АБ рассматривают снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также развитие инсулинорезистентности (ИР) [2].

У больных ИБС нарушения метаболизма глюкозы встречаются в ~ 2 раза чаще, чем в общей популяции [3], поэтому на фоне приема β -АБ контроль за показателями углеводного обмена, в т.ч. толерантностью к глюкозе, должен быть своевременным и адекватным. В клинической практике «золотым стандартом» при осуществлении такого контроля является тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Оценка только одного показателя – уровня гликемии натощак не позволяет распознавать указанные нарушения более, чем в 20% случаев [4]. К сожалению, ТТГ при обследовании больных ИБС проводится недостаточно часто [4].

По сравнению с препаратами других групп, β -АБ имеют более низкую антиангинальную эффективность [5,6] и поэтому часто назначаются в составе комбинированной терапии. Одной из наиболее эффективных и безопасных является комбинация β -АБ с триметазидином (Тмд), который оказывает дополнительное положительное влияние на метаболизм миокарда при ишемии, не изменяя системную гемодинамику [7]. Тмд, по некоторым данным, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [8], что сопровождается усилением захвата глюкозы и улучшением ее утилизации в скелетных мышцах [9], т.е. обладает отличным от β -АБ влиянием на углеводный обмен. Вместе с тем, эффект сочетанного действия Тмд + β -АБ на показатели, характеризующие состояние системы инсулин/глюкоза, не изучен.

Препараты, относящиеся к группе β -АБ, различаются между собой по степени негативного влияния на показатели углеводного обмена. Считается, что при приеме β -АБ 3-го поколения (с вазодилатирующими свойствами) нарушения, связанные с инсулинзависимой утилизацией глюкозы, развиваются реже, чем на фоне обычных (традиционных) препаратов атенолола и метопролола (Мп). В связи с этим, целью настоящей работы являлась оценка влияния одного из наиболее широко применяемых β -АБ Мп и его комбинации с Тмд на показатели углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Обследованы 28 больных, мужчин, 46-68 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III

функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, не принимавших β -АБ. Наличие ИБС верифицировано данными анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) и/или результатами коронарографии (КАГ). Все больные имели положительные результаты теста с физической нагрузкой (ТФН) на тредмиле, который сопровождался появлением приступа стенокардии средней интенсивности и снижением сегмента ST ишемического типа глубиной ≥ 1 мм ($\downarrow ST \geq 1$ мм). Интервал времени от начала ФН до появления $\downarrow ST \geq 1$ мм принимали за пороговую продолжительность нагрузки (Тпорог.)

В исследование не включали больных с наличием СД I и II типов, противопоказаниями к приему β -АБ и проведению ТФН, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сердечной недостаточностью (СН), перенесенным инсультом (МИ), ИМ давностью < 6 мес., неконтролируемой гипертонией (АГ), а также при невозможности полной отмены всей предшествующей медикаментозной терапии за исключением сублингвального приема нитроглицерина.

Исследуемые препараты: Мп 50 и 100 мг, Тмд 35 мг.

До начала лечения каждому больному были выполнены парные ТФН [10] с разовыми дозами Мп для индивидуального выбора наиболее эффективной дозы препарата. Об эффекте судили по изменению продолжительности Тпорог. через 2 ч после приема разовой дозы по сравнению с исходным ТФН. Дозу Мп 100 мг оценивали при неэффективности 50 мг и отсутствии противопоказаний. Выбранную дозу Мп (50 мг – у 24 чел., 100 мг – у 4 чел.) назначали 2 раза в сут. на протяжении 1 мес., далее больные продолжали прием прежней дозы Мп в комбинации с Тмд по 35 мг 2 раза в сут. в течение 1 мес. В конце периодов монотерапии Мп и его комбинации с Тмд проводили контрольные ТФН через 2 ч после приема очередной дозы.

Для изучения влияния препаратов на углеводный обмен пациенты были протестированы на толерантность к глюкозе до лечения и в конце периодов приема Мп и его комбинации с Тмд. ТТГ выполняли в утренние часы, после ночного голодания. Забор крови из вены осуществляли натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы, растворенной в стакане теплой воды. В сыворотке крови измеряли концентрацию глюкозы автоматизированным глюкозооксидазным методом и концентрацию инсулина радиоиммунологическим методом (Insuline IRMA, Immunotech, Czech Republic).

Нарушения углеводного обмена диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999: нормальный уровень глюкозы < 110 мг/дл, при концентрации глюкозы натощак ≥ 110 мг/дл и < 126 мг/дл диагностировали нарушение гликемии натощак. 2-часовую постпрандиальную гликемию ≥ 140 мг/дл и < 200 мг/дл расценивали как НТГ.

ИР оценивали методом HOMA2 (Homeostatic Model Assessment) по данным измерения концентрации глюкозы и инсулина натощак с использованием компьютерной

Влияние Мп и его комбинации с Тмд на переносимость ФН, ЧСС и АД у больных стенокардией (M±SD)

Показатели	Разовый прием Мп		Регулярный прием	
	Исходно (1)	2ч (2)	Мп (3)	Мп+Тмд (4)
Тпорог., с	319,8 ±89,5	462,9* ±141,2	455,4* ±138,3	508,1*# ±129,7
ЧСС пок., уд/мин	78,1 ±9,3	60,6* ±7,8	65,4* ±9,4	65,5* ±9,0
САД пок., мм рт.ст.	125,7 ±10,9	112,3* ±15,6	114,8* ±11,5	115,0* ±12,1
ДАД пок., мм рт.ст.	78,4 ±3,6	71,6* ±8,1	72,1* ±6,7	71,3* ±8,9

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, пок. – значение показателя в покое; достоверность различий соответствующих показателей по критерию Вилкоксона с 1 (*) и 3 (#).

программы «НОМА model» [11]. Индекс НОМА2-IR позволяет получить более правильную, незавышенную оценку ИР по сравнению с индексом НОМА1-IR, рассчитанному по формуле [11]. Значения НОМА2-IR в ~ 1,5 раза ниже значений НОМА1-IR [12], оба показателя отражают, главным образом, ИР ткани печени [13].

Чувствительность к инсулину определяли по $ISI_{0,120}$ (Insulin Sensitivity Index), рассчитанному с учетом массы тела (МТ) и уровней глюкозы и инсулина до и через 120 мин после нагрузки при ТТГ [14]. $ISI_{0,120}$ отражает в основном ИР периферических тканей. Уменьшение $ISI_{0,120}$ свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину и повышении их ИР.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов (вариационной параметрической и непараметрической статистики (Statistica 7): определение средних значений показателей (M), стандартного отклонения (SD) для показателей ТФН, медианы (Me) и межквартильного интервала (25%-75%) для показателей углеводного обмена. Достоверность различий результатов ТФН оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента, динамику углеводных показателей – по критерию Вилкоксона, сравнение числа больных с НТГ до и после лечения – по критерию Мак-Нимара. Значения $p < 0,05$ расценивали как статистически значимые.

Результаты

Разовый прием Мп сопровождался у больных значительным увеличением Тпорог. ($p=0,0001$) (таблица 1). Через 1 мес. значение этого показателя не отличалось от достигнутого при первоначальном приеме, а на фоне комбинации Мп + Тмд увеличивалось по сравнению с периодом монотерапии Мп ($p=0,0001$). Таким образом, прием Мп в выбранных дозах сопровождался значительным улучшением ТФН, присоединение Тмд оказывало дополнительный антиишемический эффект. На фоне приема Мп наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p=0,0001$) и АД ($p=0,0001$) в покое (таблица 1), а также

на максимуме нагрузки ($p=0,0001$, $p=0,02$ соответственно), что согласуется с представлениями о характере влияния β -АБ на указанные параметры. Прием Тмд дополнительного гемодинамического эффекта не оказывал.

До начала лечения среди обследованных больных гипергликемия натощак (≥ 110 мг/дл) была выявлена у 7 пациентов, НТГ – у 4 (таблица 2).

Через 1 мес. регулярного приема Мп в группе больных было отмечено снижение уровня глюкозы натощак ($p=0,025$) (таблица 2), число больных с гипергликемией составило 5 чел. Концентрация инсулина и индекс ИР НОМА2-IR имели тенденцию к снижению на фоне приема Мп ($p=0,16$ и $p=0,15$). В то же время, по данным ТТГ при регулярном приеме Мп уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой был более высоким, чем до лечения ($p=0,049$), при этом некоторое повышение концентрации инсулина не было статистически значимым ($p=0,82$). Показатель $ISI_{0,120}$ имел тенденцию к снижению по сравнению с периодом до лечения Мп ($p=0,14$), а число больных с НТГ увеличилось с 4 до 8 ($p=0,006$).

На фоне комбинированной терапии Мп + Тмд уровень гликемии в крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой не отличался от такового при монотерапии Мп ($p=0,49$ и $p=0,42$ соответственно), в то же время 2-часовая постприанальная гликемия была более высокой по сравнению с периодом до лечения ($p=0,035$). Комбинированный прием препаратов приводил к некоторому повышению уровня инсулина натощак ($p=0,064$) и после нагрузки глюкозой ($p=0,065$) по сравнению с периодом до лечения, а также более высокому уровню инсулина через 2 ч после приема глюкозы относительно уровня при монотерапии Мп ($p=0,045$). При приеме комбинации Мп + Тмд индекс НОМА2-IR имел тенденцию к повышению ($p=0,057$), а $ISI_{0,120}$ – более низкое значение, чем до лечения ($p=0,036$). В целом, динамика $ISI_{0,120}$ указывала на снижение чувствительности

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена на фоне приема Мп и его комбинации с Тмд у больных стенокардией

Показатели	Медиана, (25%-75%)		
	До лечения (1)	Мп (2)	Мп+Тмд (3)
Глюкоза натощак, мг/дл	99,0 (95,0-109,5)	95,5* (89,0-105,5)	98,0 (91,5-101,5)
Глюкоза 2 ч, мг/дл	113,5 (86,5-129,0)	123,5* (99,5-144,0)	128,0* (108,0-146,5)
Инсулин натощак, мкЕД/мл	9,7 (7,39-15,68)	8,6 (4,8-12,57)	11,0 (4,78-13,19)
Инсулин 2 ч, мкЕд/мл	39,9 (16,9-90,5)	44,5 (20,6-74,2)	52,7*# (25,2-112,3)
НОМА2-IR %	1,30 (1,00-2,05)	1,15 (0,60-1,60)	1,45 (0,65-1,70)
ISI 0,120	72,6 (54,3-127,7)	70,2 (54,7-98,7)	60,3* (50,6-86,2)
Гипергликемия натощак/НТГ (число больных)	7/4	5/8	3/10

Примечание: достоверность различий соответствующего показателя с периодом до лечения (*) и приемом Мп (#) по критерию Вилкоксона.

к инсулину как при приеме Мп, так и его комбинации с Тмд.

Через 2 мес. приема комбинированной терапии гипергликемию натощак имели 3 больных, НТГ была выявлена у 10 больных ($p=0,015$) по сравнению с периодом до лечения. Таким образом, результаты ТТГ на фоне приема Мп и его комбинации с Тмд свидетельствовали о снижении толерантности к углеводам: концентрация 2-часовой постпрандиальной глюкозы оставалась повышенной, несмотря на более высокий уровень инсулина.

Обсуждение

Результаты ряда многоцентровых, клинических исследований свидетельствуют о более высоком риске развития СД среди больных ССЗ, принимающих β -АБ [1,15]. При этом важно, что на фоне СД, ассоциированного с приемом β -АБ, наблюдается увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений [16,17]. Сообщается также о более высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных с наличием предиабета [18].

Увеличение частоты случаев предиабета и СД на фоне приема β -АБ представляет серьезную клиническую проблему в связи с тем, что препараты этой группы принимаются больными на длительной и постоянной основе: курсовой прерывистый прием нежелателен из-за синдрома отмены. Более высокий риск развития СД может быть связан как с наличием (еще до начала лечения) предиабетических нарушений гомеостаза глюкозы, частота которых среди больных ИБС в 2 раза превышает популяционные показатели [3], так и с диабетогенным действием β -АБ. В частности, назначение больным АГ Мп или другого β_1 -селективного АБ – атенолола – приводило к снижению чувствительности тканей к инсулину,

измеренной прямыми кламповыми методами [19,20]. Повышение ИР при приеме Мп было также выявлено методом расчета индекса НОМА-IR у больных с наличием СД и АГ [21,22].

Данные литературы о влиянии β -АБ на толерантность к глюкозе у больных ССЗ немногочисленны и неоднозначны. У больных АГ с наличием СД, принимающих глибенкламид, Мп не влиял на толерантность к глюкозе по данным ТТГ [23], а у перенесших ИМ не изменял параметры внутривенного ТТГ [24]. Вместе с тем, в исследовании [25] прием атенолола (100 мг/сут.) в течение 12 мес. сопровождался повышением 2-часовой гликемии и тенденцией к увеличению концентрации инсулина по данным ТТГ, что указывало на развитие НТГ, уровень гликемии натощак при этом достоверно не изменялся.

Настоящее исследование впервые показало, что при приеме Мп у больных стенокардией в средне-терапевтических дозах, улучшающих переносимость ФН, отрицательная динамика показателей углеводного обмена может развиваться уже в течение 1 мес. лечения. На данном раннем сроке наблюдения был выявлен более высокий уровень гликемии в крови через 2 ч после нагрузки глюкозой по сравнению с периодом до лечения, а число пациентов с НТГ увеличилось вдвое.

Важно отметить, что концентрация глюкозы натощак при этом была ниже, чем до начала приема Мп. Это наблюдение согласуется с исследованием [28], в котором получено дозо-зависимое снижение концентрации глюкозы натощак у больных с наличием систолической дисфункции на фоне титрования доз Мп с 25 до 200 мг/сут. на протяжении 8 нед. Небольшое, но достоверное снижение уровня гликемии при приеме Мп, было отмечено также

в экспериментальном исследовании на животных [29]. Уменьшение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак на фоне приема Мп обусловлено снижением продукции глюкозы печенью при ослаблении влияния на этот орган симпатической (адренергической) стимуляции [28]. По-видимому, данный феномен имеет непродолжительный и преходящий характер и поэтому оценка только одного показателя — уровня гликемии натощак на начальном этапе лечения не позволяет своевременно выявлять случаи ухудшения метаболизма глюкозы, связанные с приемом β -АБ. Продолжение приема β -АБ в этих условиях может способствовать угнетению секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы и развитию более тяжелых нарушений метаболизма глюкозы — предиабета и СД, значительно ухудшающих течение основного заболевания и прогноз жизни пациентов.

Данные литературы о влиянии Тмд на углеводные показатели свидетельствуют о нейтральном [7,26] или положительном [27] влиянии препарата на ИР. При применении гиперинсулинемической/эугликемической кламповой методики показано улучшение метаболизма глюкозы (снижение гликемии натощак) у больных СД после 15 сут приема Тмд в дозе 60 мг/сут. [27]. Китайские исследователи у 119 больных ИБС через 8 нед. приема Тмд в той же дозе наблюдали снижение концентрации глюкозы натощак и через 2 ч. после нагрузки, а также повышение чувствительности к инсулину при выполнении ТТГ [8].

В исследовании у больных стенокардией на фоне комбинации Мп + Тмд тенденция к ухудшению показателей углеводного обмена, отмеченная при приеме Мп, продолжала усугубляться: несмотря на более высокую концентрацию инсулина, уровень гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой не снижался, а число больных с НТГ было в 2,5 раза выше, чем до лечения. Протокол исследования не позволил оценить вклад Тмд в развитие выявленных нарушений гомеостаза

глюкозы, т.к. эффект монотерапии этим препаратом не изучался. Вместе с тем, данные литературы об улучшении чувствительности к инсулину и усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах при приеме Тмд [8] позволяют предположить, что отмеченное на фоне комбинации препаратов дальнейшее повышение ИР периферических тканей было связано главным образом с длительностью приема Мп. Применение Тмд, потенциально обладающего способностью повышать чувствительность к инсулину, не предотвратило развитие неблагоприятной динамики показателей углеводного обмена, обусловленной приемом β -АБ. Тем не менее, комбинация этих препаратов оправдана с клинической точки зрения, т.к. существенно повышает антиишемическую эффективность терапии Мп.

Проведенные расчеты $ISI_{0,120}$ и индекса ИР НОМА2-IR показали, что нарушения гликемического контроля, наблюдавшиеся на фоне приема Мп и его комбинации с Тмд, ассоциировались с повышением ИР периферических тканей ($ISI_{0,120}$) и в меньшей степени были связаны с ИР печени (НОМА2-IR) [13]. Ведущим механизмом в развитии выявленных нарушений гомеостаза глюкозы являлось, по-видимому, усиление периферической ИР ($ISI_{0,120}$) на фоне приема Мп, связанное со снижением инсулин-стимулируемого поступления глюкозы в скелетные мышцы в результате периферической вазоконстрикции и локального уменьшения кровотока под влиянием (воздействием) препаратов данной группы [2].

Таким образом, результаты, полученные в настоящем исследовании, указывают на необходимость проведения ТТГ на ранних сроках приема β -АБ для выявления больных ИБС с высокой вероятностью развития НТГ и, в перспективе, клинически выраженного СД, связанного с препаратами этой группы, что позволит своевременно осуществить коррекцию терапии и снизить риск развития такого осложнения.

Литература

1. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with beta-blockers determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254-62.
2. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Q J Med* 2006; 99: 431-6.
3. Bartnik M, Ryd n L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
4. Bartnik M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93: 72-7.
5. Metelitsa VI, Bochkareva EV, Kokurina EV, et al. An individual choice of antianginal drugs by means of paired bicycle ergometry tests in patients with angina. *Therap Archive* 1992; 9: 35-9. Russian (Метелица В.И., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. и др. Индивидуальный выбор антиангинальных препаратов с помощью парных ВЭМ-тестов у больных стенокардией. *Тер архив* 1992; 9: 35-9).
6. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. INVEST revisited: a review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(11): 1329-40.
7. Szwed H. Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. *Coron Artery Dis* 2004; 15(1): 17-21.
8. Cai JS, Peng ZJ. Effect of trimetazidine on insulin resistance in patients with coronary heart disease. *Nan fang Yi ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26(2): 222-3, 226.
9. Monti LD, Setola E, Fragasso G, et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E 54-9.
10. Kokurina EV, Bochkareva EV, Metelitsa VI, et al. Anti-ischemic efficiency of trimetazidine in a combination with propranolol in patients with stable effort

- angina. *Cardiology* 2000; 5: 10-4. Russian (Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Метелица В.И. Бутина Е.К. Антиишемическая эффективность триметазидина в комбинации с пропранололом у больных стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2000; 5: 10-4).
11. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
 12. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(2): 281-7.
 13. Qureshi K, Clements RH, Saeed F, Abrams GA. Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Obesity*, volume 2010, article ID 741521, doi: 10.1155/2010/741521.
 14. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI_{0,120}) comparison with other measures. *Diab Res Clin Pract* 2000; 47: 177-84.
 15. Cooper-Dehoff R, Cohen JD, Bakris GL, et al. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the International Verapamil-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2006; 98(7): 890-4 Description of the cohort that developed diabetes during participation in INVEST and predictors of diabetes development.
 16. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
 17. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson J, et al. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens* 2007; 25: 1311-7.
 18. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 552-8.
 19. Jacob S, Rett K, Wickimayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvediol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14(4): 489-94.
 20. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19(8): 1429-35.
 21. Bakris GI, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvediol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227-36.
 22. Fonseca V, Bakris GL, Bell DS, et al. Differential effect of beta-blocker therapy on insulin resistance as a function of insulin sensitizer use: results from GEMINI. *Diabet Med* 2007; 24(7): 759-63.
 23. Micossi P, Pollavini G, Raggi U, et al. Effects of metoprolol and propranolol on glucose tolerance and insulin secretion in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1984; 16(2): 59-63.
 24. Olsson G, Rehnqvist N. Effects of chronic metoprolol treatment on glucose tolerance after myocardial infarction. *Int J Clin Pharmacol* 1987; 33(3): 311-3.
 25. Hakamaki T, Lehtonen A. Metabolic effects of spirapril and atenolol: results from a randomized, long-term study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35(6): 227-30.
 26. Ribeiro LW, Ribeiro JP, Stein R, et al. Trimetazidine added to combined hemodynamic antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Am Heart J* 2007; 154(1): 78.e1-7.
 27. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146(5): E18.
 28. Vardeny O, Zebrack J, Gilbert EM. Effects of beta-blocker titration on glucose homeostasis in heart failure. *J Pharm Technol* 2009; 25(2): 71-8.
 29. Bhadada SV, Goyal RK. Comparative evaluation of atenolol and metoprolol on cardiovascular complications associated with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85(8): 831-6.

Взаимосвязь омега-3 индекса эритроцитов с предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями

Гавва Е. М.^{1*}, Царегородцев Д. А.¹, Мамедов И. С.², Сулимов В. А.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ²Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. Москва, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь между ω -3 индексом эритроцитов и демографическими, электрофизиологическими и эхокардиографическими (ЭхоКГ) предикторами внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР).

Материал и методы. В исследование включены 25 больных с доказанной ИБС и ЖНР. Методом газовой хроматографии определялось процентное содержание эйкозапентаеновой (ЭПК), докозагексаеновой (ДГК) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и их сумма – ω -3 индекс в эритроцитах периферической крови. Всем пациентам выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с оценкой максимальной, минимальной и средней частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей variability ритма сердца (BCP) – SDNN и pNN50, турбулентности ритма сердца (TCP) – TO и TS, а также микровольтной альтернации зубца Т (mTWA) с определением количества ЖЭ, пароксизмов устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Всем пациентам проводилось ЭхоКГ исследование.

Результаты. Значения ω -3 индекса эритроцитов у обследованных пациентов колебались от 1,12% до 6,4%, составляя в среднем 3,74 % [2,02; 4,38]. Выявлена слабая прямая корреляционная связь

между ω -3 индексом эритроцитов, а также долей ЭПК и показателем BCP pNN50 и обратная связь ω -3 индекса и доли ДГК с числом ЖЭ за сут. Значение mTWA в 5 ч, оцененное во втором мониторинговом отведении при факторе актуализации 1/8, характеризовалось слабой положительной связью с ω -3 индексом и ДГК. Отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (E/A) характеризовалось прямой связью средней силы с омега-3 индексом, содержанием ЭПК и ДГК.

Заключение. Пациенты с ИБС и ЖНР характеризуются низким ω -3 индексом эритроцитов, соответствующим высокому (у 56%) и среднему (у 44%) риску сердечно-сосудистых осложнений. ω -3 индекс эритроцитов обратно коррелирует с числом ЖЭ за сут. и прямо – с показателем BCP (pNN50) и E/A.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, variability ритма сердца, турбулентность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т, ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть.

Поступила 28/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 16-22

Omega-3 index of erythrocytes and predictors of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and ventricular arrhythmias

Gawa E. M.^{1*}, Tsaregorodtsev D. A.¹, Mamedov I. S.², Sulimov V. A.¹

¹I. N. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia

Aim. To assess the association between ω -3 index of erythrocytes and demographic, electrophysiological, and echocardiographic (EchoCG) predictors of sudden cardiac death (SCD) in patients with coronary heart disease (CHD) and ventricular arrhythmias (VA).

Material and methods. The study included 25 patients with a verified diagnosis of CHD and VA. Gas chromatography method was used to measure the content (%) of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) polyunsaturated fatty acids (PUFA) in peripheral blood erythrocytes, with the calculation of a summary (EPA + DHA) ω -3 index. All participants underwent 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring, with the assessment of maximal, minimal, and mean heart rate (HR), heart rate variability (HRV) parameters (SDNN and pNN50), heart rate turbulence (TO and TS), microvolt T wave alternans (mTWA), and the number of ventricular extrasystoles (VE) and transient and persistent ventricular tachycardia (VT) episodes. All patients also underwent EchoCG.

Results. In examined patients, the values of ω -3 index of erythrocytes varied from 1,12% to 6,4% (mean 3,74%, 95% CI 2,02-4,38%). There was a weak correlation between ω -3 index or EPA levels (%) and the HRV parameter of pNN50. In addition, ω -3 index or DHA levels (%) negatively correlated with the daily VE number. The 5:00 AM value of mTWA (II lead, update factor 1/8) weakly correlated with ω -3 index and DHA levels. There was a moderate positive correlation between E/A ratio and omega-3 index, or EPA and DHA levels.

Conclusion. Patients with CHD and VA were characterised by low ω -3 index values and high (56%) or moderate (44%) levels of cardiovascular risk. The values of ω -3 index positively correlated with the daily VE number and negatively correlated with E/A ratio and pNN50 parameter of HRV.

Key words: Omega-3 polyunsaturated fatty acids, heart rate variability, heart rate turbulence, microvolt T wave alternans, coronary heart disease, sudden cardiac death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 16-22

©Коллектив авторов, 2012

e-mail katerina83@inbox.ru

Тел.: 8-917-570-83-64, (495) 248-45-23,

факс: (499) 248-45-23

[Гавва Е. М.¹ (* контактное лицо) – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Царегородцев Д. А.¹ – доцент этой кафедры, Мамедов И. С.² – заведующий лабораторией федерального центра неонатального скрининга наследственных заболеваний у детей, Сулимов В. А.¹ – заведующий кафедрой].

В современной кардиологии стратификация риска внезапной сердечной смерти (ВСС) по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем. Особенно велико значение своевременной оценки риска этого грозного осложнения у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время к использованию в клинической практике рекомендованы многочисленные предикторы ВСС: демографические, электрофизиологические, эхокардиографические [3]. В последние годы внимание исследователей обращено еще на одну группу факторов, перспективных для оценки риска ВСС – «гуморальные» предикторы или биомаркеры. В качестве одного из таких факторов обсуждается значение ω -3 индекса эритроцитов, представляющего собой сумму процентного содержания эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембране эритроцитов [5,6]. Ценность этого показателя как предиктора различных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в т.ч. ВСС, была продемонстрирована в ряде работ [7-11,15-17]. Мета-анализ результатов 9 клинических и эпидемиологических исследований позволил выделить группы высокого и низкого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в зависимости от уровня ω -3 индекса. Наибольшая степень кардиопротекции достигалась в том случае, когда ω -3 индекс был $\geq 8\%$, наименьшая – когда он был $< 4\%$ [6]. Основой такого распределения риска являются данные о благоприятном действии ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему, в частности, их антиаритмический эффект [4,3], и продемонстрированное ранее соответствие ω -3 индекса эритроцитов процентному содержанию данных кислот в кардиомиоцитах (КМЦ) [11,19]. Однако взаимосвязь ω -3 индекса с другими предикторами, используемыми в стратификации риска, ВСС остается неисследованной.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между ω -3 индексом эритроцитов и демографическими, электрофизиологическими (ЭФ) и эхокардиографическими (ЭхоКГ) предикторами ВСС у больных ИБС и желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР).

Материал и методы

В кроссовое исследование включены 25 больных (19 мужчин, 6 женщин), средний возраст 65 ± 11 лет, с доказанной ИБС и ЖНР сердца (> 250 экстрасистол (ЖЭ) за сут. по данным холтеровского мониторирования). 13 (52%) пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ) в сроки 5 мес. – 18 лет назад. Характеристика больных представлена в таблице 1. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено местным этическим комитетом. Больные получали стандартную терапию β -адреноблокаторами (β -АБ) (80%), нитратами (24%), ингибиторами ангиотензин-превращающего

фермента (ИАПФ) (84%), антагонистами кальция (АК) (12%), антиагрегантами (100%), статинами (100%), петлевыми диуретиками (Д) (16%), спиронолактоном (12%), амиодароном (44%). Забор крови для оценки уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ω -3 индекса эритроцитов осуществляли из локтевой вены натощак на менее чем через 12 час после последнего приема пищи. Уровень ω -3 ПНЖК в эритроцитах периферической крови оценивался методом газовой хроматографии. Использовался газовый хроматограф 6890/5975 (Agilent, США). Образцы липидов плазмы нагревали с BF_3 , метанолом и бензолом при 100°C в течение 45 мин – в условиях, в которых происходит трансметилирование всех ЖК. После охлаждения все образцы экстрагировали гексаном и водой (1:2:2). Гексановый слой отбирали и испаряли азотом. Растворенный гексаном сухой остаток, содержащий метиловые эфиры ЖК, подвергали анализу на газовом хроматографе с пламенной ионизацией. Содержание ЖК идентифицировали по стандартам, а состав рассчитывался как массовый процент от всех ЖК. Определялось процентное содержание ЭПК, ДГК и их сумма – ω -3 индекс.

Для оценки зависимости ω -3 индекса эритроцитов от рациона питания все пациенты опрошены о частоте употребления жирной морской рыбы и масел, богатых омега-3 ПНЖК. Частота употребления указанных продуктов оценивалась в баллах: 1 балл соответствовал их ежедневному употреблению, 2 балла – 2-6 раз в нед., 3 балла – 1 раз в нед., 4 балла – 2-3 раза в мес., 5 баллов – 1 раз в мес., 6 баллов < 1 раза в мес., 7 баллов – отсутствие данных продуктов в рационе. Таким образом, в этом опроснике 1 и 2 балла соответствовали частоте употребления морской рыбы, соответствующей большинству международных и национальных рекомендаций [21], а 3-7 баллов указывали на недостаточное количество ω -3 ПНЖК в рационе питания.

Всем пациентам выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с оценкой максимальной, минимальной и средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в период сна и бодрствования, показателей вариабельности ритма сердца (ВРС): стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR, мс (SDNN) и процент количества пар последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 миллисек, за весь период записи от общего количества последовательных пар интервалов RR (pNN50), турбулентности ритма сердца (TCP) – ТО (turbulence onset) и TS (turbulence slope), а также микровольтной альтернации зубца Т (mTWA) по ранее описанной методике [20]), определением количества ЖЭ, пароксизмов устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Анализ суточной записи ЭКГ проводили с помощью программного обеспечения Cardioday Getemed (General Electric Healthcare, США). Также всем пациентам проводили ЭхоКГ исследование на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric Healthcare, США).

Таблица 1

Характеристика больных

Характеристика	
Возраст, годы	65±11
Пол (муж/жен), n	19 (76%) /6 (24%)
ИМТ	24,3±2,3
Гипертоническая болезнь, 1/2/3 стадия, n	1 (4%)/10 (40%)/14 (45%)
Курение, n	10 (40%)
ИМ с Q-зубцом/без Q-зубца, n	5(20%)/9 (36%)
Давность ИМ, n	54 [6;85] мес.
ФК ХСН, I/II/III/IV, n	2 (8%)/7 (28%)/1 (4%)/0
ФК стенокардии, I/II/III/IV, n	0/12 (48%)/6 (24%)/0
Аортокоронарное шунтирование/стентирование коронарных артерий в анамнезе	1 (4%) /5 (20%)
Ширина QRS, мс	116±6
Содержание ОХС в крови, ммоль/л	5,4 ±1,3
Содержание ТГ в крови, ммоль/л	1,6±0,6

Примечание: ФК – функциональный класс, n – число пациентов.

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ исследования

Показатель	Среднее, значение
Конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), мл	97 [74;122]
Конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), мл	43 [34;80]
Фракция выброса ЛЖ (ФВ), %	57,5 ±10,1
Толщина межжелудочковой перегородки (тМЖП), см	1,03±0,14
Толщина задней стенки ЛЖ (тЗС), см	1,07±0,11
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), мм рт.ст.	17 [15;20]
Отношение E/A	0,70 [0,60;0,78]

Методы статистического анализа. Оценка полученных результатов проводилась с использованием методов описательной статистики. С целью определения соответствия переменной нормальному распределению использовали одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Для нормального распределения данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, в иных случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или процент от общего числа пациентов. Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий. Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica версии 5.5.

Результаты

Значения ω -3 индекса эритроцитов у обследованных пациентов колебались от 1,12% до 6,4%, составляя в среднем 3,74 % [2,02; 4,38]. При этом у 14 (56%) больных ω -3 индекс был < 4 %, что соответствует высокому риску ССО. Значения изучаемого показателя, свидетельствующие о среднем риске, выявлены у 44% пациентов, из которых у 8 (32%) больных величина ω -3 индекса составила 4-5%, у 3 (12%) человек – 5-6,4 %. Средний

процент ЭПК – 1,02 % [0,76;1,4], ДГК – 2,23 % [1,53;2,96].

Результаты холтеровского мониторинга и ЭхоКГ больных, включенных в исследование, представлены в таблицах 2 и 3.

При корреляционном анализе не было выявлено связи ω -3 индекса, доли ЭПК и ДГК с полом, возрастом, индексом массы тела (ИМТ) пациентов, тяжестью артериальной гипертензии (АГ), стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и его видом, курением, приемом амиодарона, содержанием в крови ОХС и ТГ, шириной комплекса QRS, частотой употребления в пищу морской рыбы, соевого, льняного или кунжутного масел. По данным опроса, 20 (80%) пациентов употребляли морскую рыбу ≥ 2 раза в нед., а 8 (32%) из них – ежедневно. Тем не менее, средний ω -3 индекс у этих пациентов (3,8 % [2,5;4,3]) достоверно не отличался от данного показателя у 5 (20%) больных, в рационе которых рыба (наиболее важный источник ω -3 ПНЖК) встречалась реже – 2,08 % [1,7-4,7] ($p > 0,1$). Даже среди больных, употреблявших рыбу ежедневно, 37,5% имели ω -3 индекс эритроцитов, соответствующий высокому риску ССО.

Выявлена слабая прямая корреляционная связь между ω -3 индексом эритроцитов ($r_s = 0,408$,

Таблица 3

Результаты холтеровского мониторирования

Показатель	Значение
ЧСС (уд/мин): днем макс.	124±15
ср.	80±11
мин.	60±8
ночью макс.	99±14
ср.	68±10
мин.	54±8
ЖЭ, шт./сут.	630 [280; 2263]
Парные ЖЭ, шт./сут., % частоты	7 [4;13] 100%
Неустойчивые пароксизмы ЖТ, шт./сут., % частоты	2 [1;3] 64%
BCP: SDNN, мс	96 [86;118]
pNN 50, мс	4 [2;6]
TCP: TO, %	0 [0;0]
частота распространения патологических значений TS, мс/RR,	76%
частота распространения патологических значений	2,23 [1,33;4,67] 52%
mTWA (мкВ): максимальные значения за сут.:	
1-е отведение, фактор актуализации (ФА) 1/8	98 [70;133]
ФА 1/32	44 [36;58]
2-е отведение, ФА 1/8	95 [69;135]
ФА 1/32	46 [35;59]
mTWA в 05 часов:	
1-е отведение, ФА 1/8	17 [12;32]
ФА 1/32	7 [5;13]
2-е отведение, ФА 1/8	21 [11;34]
ФА 1/32	8 [1;11]
mTWA при ЧСС 100 уд./мин:	
1-е отведение, ФА 1/8	39 [23;53]
ФА 1/32	16 [11;31]
2-е отведение, ФА 1/8	31 [20;67]
ФА 1/32	20 [8;34]

$p=0,043$), а также долей ЭПК ($r_s=0,399$, $p=0,049$) и показателем BCP pNN50; обратная слабая связь ω -3 индекса ($r_s=-0,47$, $p=0,018$) и доли ДГК ($r_s=-0,457$, $p=0,022$) с числом ЖЭ за сут. (таблица 4, рисунки 1, 2).

Не обнаружено связи содержания ω -3 ПНЖК с показателями TCP, SDNN, ЧСС, наличием и числом неустойчивых пароксизмов ЖТ за сут. Из всех изученных показателей mTWA слабой положительной связью с ω -3 индексом ($r_s=0,464$, $p=0,02$) и ДГК ($r_s=0,431$, $p=0,032$) характеризовалось лишь значение mTWA в 5 час, оцененное во втором мониторинговом отведении при факторе актуализации 1/8.

Среди изученных показателей морфо-функционального состояния сердца, оцененных с помощью ЭхоКГ, прямой связью средней силы с ω -3 индексом ($r_s=0,555$, $p=0,005$), содержанием ЭПК ($r_s=0,547$, $p=0,005$) и ДГК ($r_s=0,448$, $p=0,025$) характеризовалось лишь отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А) (таблица 5).

Обсуждение

Представленные данные являются результатами, по сути, первого пилотного отечественного исследования с использованием ω -3 индекса эритроцитов. Обращает на себя внимание, что в избранной группе (гр.) пациентов с желудочковыми аритмиями и доказанной ИБС, более чем наполовину состоящей из пациентов с ранее перенесенным ИМ, а также с хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях (КА) в анамнезе, не выявлено ни одного случая высокого содержания ω -3 ПНЖК, соответствующего низкому риску ССО. Данный факт косвенно подтверждает возможность использования предложенных ранее критериев [6] и в отечественной медицинской практике (средние значения или показатели нормы ω -3 индекса в России неизвестны).

Не было обнаружено достоверной связи между ω -3 индексом эритроцитов и частотой употребления в пищу продуктов, богатых ω -3 ПНЖК. Учитывая небольшое число пациентов в представленном исследовании, эти данные, безусловно, нуждаются

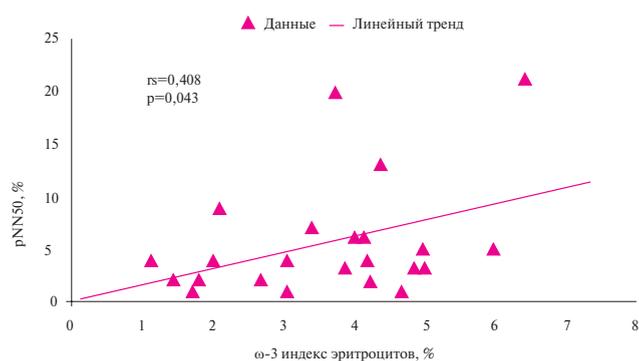


Рис. 1 Взаимосвязь ω -3 индекса эритроцитов с показателем ВСП рNN50.

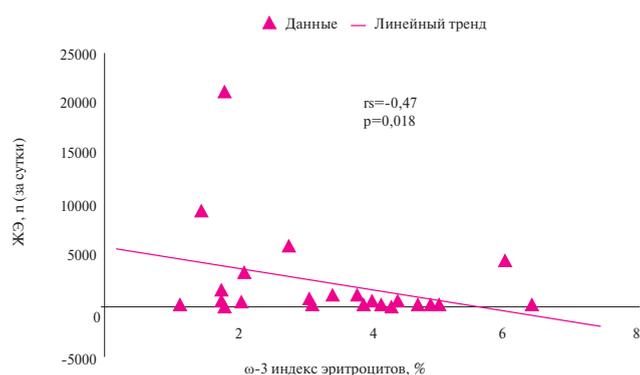


Рис. 2 Взаимосвязь ω -3 индекса эритроцитов с числом ЖЭ за сут.

в дальнейшем уточнении на более крупных выборках, т.к. непосредственно связаны со следующим важным аспектом практической деятельности врача-кардиолога. Нередко встает вопрос: какой источник ω -3 ПНЖК рекомендовать пациенту – более дорогой лекарственный препарат или достаточно внести

соответствующие коррективы в рацион питания? Полученные результаты указывают на ненадежность замены лекарственного препарата ω -3 ПНЖК, продемонстрировавшего благоприятное влияние как на ω -3 индекс эритроцитов [6], так и на конечные точки при вторичной профилактике у больных ИБС

Таблица 4

Взаимосвязь ω -3 индекса, доли ДГК и ЭПК в эритроцитах с показателями, оцениваемыми при холтеровском мониторинге

	ω -3 индекс	ДГК	ЭПК
SDNN	нд	нд	нд
рNN50	rs=0,408 p = 0,043	rs=0,378 p = 0,062	rs=0,399 p = 0,049
ТО	нд	нд	нд
TS	нд	нд	нд
Число ЖЭ за сут.	rs= -0,47 p=0,018	rs= -0,457 p=0,022	rs= -0,386 p=0,057
Число парных ЖЭ за сут.	rs= -0,391 p=0,054	rs= -0,364 p=0,074	нд
Число неустойчивых пароксизмов ЖТ за сут.	нд	нд	нд
ЧСС днем:			
макс.	нд	нд	нд
ср.	нд	нд	нд
мин.	нд	нд	нд
ЧСС ночью:			
макс.	нд	нд	нд
ср.	нд	нд	нд
мин.	нд	нд	нд
mTWA (мкВ):			
максимальные значения за сут.:			
1-е отведение, ФА 1/8	нд	нд	нд
ФА 1/32	нд	нд	нд
2-е отведение, ФА 1/8	нд	нд	нд
ФА 1/32	нд	нд	нд
mTWA в 05 часов:			
1-е отведение, ФА 1/8	нд	нд	нд
ФА 1/32	нд	нд	нд
2-е отведение, ФА 1/8	rs=0,464 (p=0,02)	rs=0,431 (p=0,032)	нд
ФА 1/32	нд	нд	нд
mTWA при ЧСС 100 уд/мин:			
1-е отведение, ФА 1/8	нд	нд	нд
ФА 1/32	нд	нд	нд
2-е отведение, ФА 1/8	нд	нд	нд
ФА 1/32	нд	нд	нд

Примечание: нд – связь недостоверна.

Таблица 5

Взаимосвязь ω -3 индекса, доли ДГК и ЭПК в эритроцитах с ЭхоКГ показателями

	ω -3 индекс	ДГК	ЭПК
КДО ЛЖ, мл	нд	нд	нд
КСО ЛЖ, мл	нд	нд	нд
ФВ, %	нд	нд	нд
тМЖП, см	нд	нд	нд
тЗС, см	нд	нд	нд
СДЛА, мм рт.ст.	нд	нд	нд
Е/А	rs= 0,555 p = 0,005	rs= 0,448 p = 0,025	rs= 0,547 p = 0,005

Примечание: нд – связь недостоверна.

[2], простыми рекомендациями по изменению характера питания. Необходимо отметить и отсутствие единства в международных и национальных руководствах по приему ω -3 ПНЖК. В ряде рекомендаций отражена частота употребления данных веществ, в других – суточная доза, а в третьих – процент от энергетической ценности пищи [21]. При этом суточная доза ω -3 ПНЖК у больных ИБС, как правило, должна быть выше, чем в общей популяции и составлять не менее 1,0 г ЭПК+ДГК. Безусловно, режим дозирования гораздо удобнее и точнее осуществлять с помощью соответствующих лекарственных препаратов.

Основной задачей настоящего исследования было сопоставление ω -3 индекса эритроцитов с уже известными предикторами сердечно-сосудистой и ВСС. Кажется весьма примечательной выявленная достоверная обратная связь изучаемого показателя с количеством ЖЭ. Теоретической основой для снижения числа желудочковых аритмий у пациентов с более высоким содержанием ω -3 ПНЖК являются многочисленные экспериментальные и клинические данные об антиаритмическом действии этого класса ЖК [1,3,12-14]. Продемонстрированная в исследовании связь ω -3 индекса с показателем ВСР рNN50, характеризующим парасимпатический компонент вегетативной регуляции, подтверждается данными об увеличении ВСР на фоне приема ω -3 ПНЖК [17,18].

В доступной литературе отсутствовали указания о влиянии ω -3 ПНЖК на диастолическую функцию миокарда. В этой связи обнаруженная прямая корреляция между отношением Е/А и ω -3 индексом представляется перспективной для дальнейших исследований. Во-первых, снижение использованного показателя Е/А весьма грубо характеризует диастолическую дисфункцию (ДД), учитывая ее различные варианты. Поэтому требуется исследование с использованием дополнительных критериев оценки диастолы. Во-вторых, необходимо изучить

возможность влияния препаратов ω -3 ПНЖК на эти показатели у пациентов с ДД различного генеза. Положительный ответ на эти вопросы открывает новые перспективы в коррекции такого трудно поддающегося лечению состояния, как диастолическая СН.

Кажется парадоксальной прямая корреляция ω -3 индекса с одним из показателей мТWA, из чего можно было бы заключить, что увеличение процентного содержания ЭПК и ДГК в биомембранах способствует уменьшению их электрической стабильности. Однако нет необходимости таким образом оценивать полученные данные, поскольку взаимосвязь обнаружена для показателя мТWA в 5:00 лишь в одном отведении при факторе актуализации 1/8. Как демонстрируют результаты предыдущих исследований авторов, второе мониторное отведение является менее предпочтительным для оценки мТWA [20]. Данная корреляция не подтверждается при увеличении специфичности анализа (при факторе актуализации 1/32). Поэтому взаимосвязь ω -3 индекса и мТWA нуждается в дальнейшем уточнении.

Все выявленные взаимосвязи были слабой или умеренной силы. Это позволяет рассматривать ω -3 индекс как самостоятельный показатель, оценка которого может дать дополнительную информацию в стратификации риска ССО. Безусловно, результаты получены на относительно небольшой гр. пациентов. Требуется дополнительные исследования для их уточнения.

Выводы

Для пациентов с ИБС и ЖНР сердца характерен низкий ω -3 индекс эритроцитов, соответствующий высокому (у 56%) и среднему (у 44%) риску ССО. ω -3 индекс эритроцитов обратно коррелирует с числом ЖЭ за сут. и прямо – с показателем ВСР (рNN50) и отношением Е/А.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *JACC* 2006; 48: 1064-108.
2. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645): 1223-30.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; 8: 746-837.
4. Mozaffarian D, Prineas RJ, Stein PK, Siscovick DS. Dietary fish and n-3 fatty acid intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *JACC* 2006; 48: 478-84.
5. Aarsetoey H, Aarsetoey R, Lindner T, et al. Low Levels of the Omega-3 Index are Associated with Sudden Cardiac Arrest and Remain Stable in Survivors in the Subacute Phase. *Lipids* 2011; 46(2): 151-61.
6. Harris WS, von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39(1): 212-20.
7. Harris WS, von Schacky C. Omega-3 Fatty Acids, Acute Coronary Syndrome, and Sudden Death. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2008; 2(2): 161-6.
8. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274(17): 1363-7.
9. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107(10): 1327-72.
10. Chattipakorn N, Settakorn J, Petsophonakul P, et al. Cardiac mortality is associated with low levels of omega-3 and omega-6 fatty acids in the heart of cadavers with a history of coronary heart disease. *Nutr Res* 2009; 29(10): 696-704.
11. Harris WS, Sands SA, Windor SL, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110(12): 1645-9.
12. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al, for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112(18): 2762-8.
13. Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE. Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Membr Biol* 2005; 206(2): 129-39.
14. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(23): 2884-91.
15. Morris MC, Manson JE, Rosner B, et al. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995; 142(2): 166-75.
16. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346(15): 1113-8.
17. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomized controlled trial. *Br Med J* 1996; 312: 677-8.
18. O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-30.
19. Gawra E, Tsaregorodtsev D, Mamedov I, et al. Omega-3-index erythrocytes as index reflecting the content of omega-3 polyunsaturated fatty acids in biomembranes of cardiomyocytes. Abstract book EuroPrevent 2011 Geneva, Switzerland. C. S92 (№ 346).
20. Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Holter monitoring capabilities in assessing microvolt T-wave alternans and heart rate turbulence in patients after myocardial infarction. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2011; 3: 59-70. Russian (Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ультразвук функц диагн 2011; 3: 59-70).
21. International Omega-3 learning and education consortium for health and medicine. University of Connecticut 2007-2012. <http://www.omega3learning.uconn.edu/library/>

Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе

Толстов С. Н.^{1*}, Мычка В. Б.², Салов И. А.¹, Прохорова Ю. В.³, Вышиванюк В. А.³

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский институт Росздрава». Саратов, Россия;

²Институт клинической кардиологии им. А. Л.Мясникова ФГБУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития России, Москва; ³ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова». Москва, Россия

Цель. Оценить сравнительную эффективность влияния препарата Милдронат и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДСПР) на суточный профиль АД, структурно-функциональное состояние артерий и показатели, характеризующие жесткость сосудистой стенки при суточном мониторинговании (СМ) у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом (КС).

Материал и методы. В исследование были включены 94 женщины в периоде ранней постменопаузы с КС. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые были разделены на две группы (гр.). В I гр вошли 36 пациенток, которым был назначен препарат Милдронат по 500 мг 2 раза в сут., II гр. – 28 женщин, которым по клиническим показаниям была назначена ЗГТ 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСР 1 раз в сут. ежедневно. Гр. контроля (ГК) составили 30 женщин, не получавших Милдронат и ЗГТ. При включении в исследование и через 16 нед. наблюдения всем участницам проводили: определение основных биохимических показателей крови; вычисление толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА); оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА); определение анти-тромбогенной активности сосудистой стенки; измерение аортальной скорости распространения пульсовой волны (аоСРПВ); СМ АД и ригидности артерий.

Результаты. В целом продемонстрировано позитивное влияние терапии Милдронатом и ЗГТ на метаболический статус, суточную

динамику и вариабельность (Var) АД, структурно-функциональное состояние артерий. Наиболее благоприятные изменения в липидном спектре крови отмечены у пациенток в I и II гр. К окончанию исследования у этих женщин отмечена достоверная динамика снижения САД и ДАД и уменьшение Вар АД, несколько более выраженная во II гр. На фоне приема Милдроната происходит восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки и отсутствие таковой динамики в гр. ЗГТ. В гр ЗГТ к окончанию исследования достоверно уменьшилась ТКИМ ОСА и появилась тенденция к снижению показателя в I гр. В I и II гр. отмечено уменьшение проявлений ЭД – увеличение ЭЗВД ПА, снижение аоСРПВ и уменьшение показателей, отражающих артериальную жесткость, более выраженное в гр. ЗГТ.

Заключение. Исследование показало схожее с ЗГТ влияние Милдроната на метаболические и структурно-функциональные нарушения, возникающие у женщин менопаузального периода с КС. Новым направлением коррекции этих системных нарушений может стать использование препарата Милдронат.

Ключевые слова: ранняя постменопауза, метаболический профиль, эндотелиальная дисфункция, структурно-функциональное состояние эндотелия, жесткость сосудистой стенки, дроспиренон, милдронат.

Поступила 30/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 23-35

Comparative effectiveness of the approaches to correct vascular structural and functional disturbances in postmenopausal women

Tolstov S. N.^{1*}, Mychka V. B.², Salov I. A.¹, Prokhorova Yu. V.³, Vyshivanyuk V. A.³

¹Saratov State Medical University, Saratov, Russia; ²A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow; ³A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Aim. To compare the effects of Mildronate and hormone replacement therapy (HRT) with estradiol (1 mg) and drospirenone, DSPR (2 mg) on circadian blood pressure (BP) profile, arterial structure and function, and vascular stiffness parameters in women with early postmenopause and climacteric syndrome (CS).

Material and methods. The study included 94 women with early postmenopause and CS, who provided written informed consent to participate and were divided into two groups. Group I included 36 women receiving Mildronate (500 mg twice a day), while Group II included 28 women who were administered, according to clinical indications, HRT (1 mg 17β-estradiol and 2 mg DRSP once a day). The control group (CG)

included 30 women who did not receive either Mildronate or DRSP. At baseline and 16 weeks later, all participants underwent the assessment of blood biochemistry; intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA); endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery (BA); antithrombogenic activity of vascular wall; aortal pulse wave velocity (aPWV); arterial stiffness; and 24-hour BP monitoring (BPM).

Results. The study demonstrated positive effects of Mildronate therapy and HRT (1 mg 17β-estradiol and 2 mg DRSP) on metabolic status, circadian dynamics and variability (Var) of BP, and arterial structure and function. The largest positive changes in blood lipid profile were observed in Group I and II patients. By the end of the study, these patients demonstrated

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: TolstovSN@mail.ru

victoria-mychka@yandex.ru

Тел: 8-9061498252

[Толстов С. Н.¹ (*контактное лицо) – заведующий кардиологическим отделением МУЗ «1-я ГКБ им. Ю.Я. Гордеева», г. Саратов, Мычка В. Б.² – в.н.с. отдела системных гипертензий, Салов И. А.¹ – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Прохорова Ю. В.³ – аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Вышиванюк В. А.³ – аспирант кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии].

significantly decreased levels of systolic and diastolic BP and reduced BP Var, particularly in Group II. Mildronate therapy, but not HRT, was associated with normalisation of vascular wall antiaggregant potential. Group II demonstrated a significant reduction in CCA IMT levels, with a similar tendency in Group I. In both groups, the degree of endothelial dysfunction (ED) decreased, which was manifested in increased BA EDVD, decreased aPWV, and reduced arterial stiffness and was more pronounced in Group II.

Conclusion. In menopausal women with CS, the effects of Mildronate

and HRT on metabolic, structural, and functional disturbances were similar. Therefore, Mildronate therapy could be a new method of correction of these systemic disturbances.

Key words: early postmenopause, metabolic profile, endothelial dysfunction, endothelial structural and functional status, vascular stiffness, drospirenone, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 23-35

В течение многих лет внимание врачей разных специальностей привлекала проблема качества жизни (КЖ) у женщин в возрасте климактерия.

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР): наследственный анамнез, питание, ожирение (Ож), курение, дислипидемия (ДЛП), низкая физическая активность (НФА), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), женщины обладают уникальными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе [1]. Именно в пери- и постменопаузальном периодах появляется ряд соматических заболеваний, которые существенно сказываются на КЖ и общей продолжительности жизни [2,3].

Кардиопротективное действие женских гормонов лишь частично обусловлено их влиянием на содержание липидов в плазме крови [4].

Не менее важны и другие механизмы их воздействия – улучшение функционального состояния эндотелия, подавление пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и снижение синтеза коллагена в стенке сосуда в ответ на ее повреждение, блокада медленных кальциевых каналов и антимиералкортикоидная активность, уменьшение воспалительных процессов, связанных с атерогенезом, снижение активности прокоагулянтных систем и тромбоксанов [5,6].

С учетом многогранных регуляторных эффектов женских половых гормонов снижение их репродуктивного уровня в постменопаузе приводит к широкому спектру нарушений с развитием ремоделирования сердца и сосудов, прогрессированию атеросклеротических процессов в стенке сосудов и к метаболическим и гемодинамическим нарушениям, объединенным рамками менопаузального метаболического синдрома (МС) [7].

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАСС) и женских половых гормонов: повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II (АТ II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АТ II типа 1 (АТ₁), развивается дисбаланс между оксидом азота (NO) и АТ II, а его влияние на рецепторы АТ₁ становится более выраженным.

Повышение активности РААС является важным механизмом формирования АГ у женщин в постменопаузе. В генезе АГ также принимает

участие повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов, являющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность (Var) АД в течение суток [8,9].

Сосудистый эндотелий играет основную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза. ЭД – наиболее ранний и потенциально обратимый этап сосудистого ремоделирования.

Несмотря на высокую устойчивость регуляторной функции эндотелия, классические ФР, такие как АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), СД, Ож и возрастная эстрогеновый дефицит, составляющие основу МС, могут уменьшать синтез вазоактивных регуляторов, что приводит к нарушениям ваозрегулирующей функции эндотелия и снижает антитромбогенный потенциал сосудистой стенки [10].

В пременопаузе дефицит эстрогенов вызывает нарушение функции эндотелия сосудов и снижение секреции ими NO, поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы, что приводит к еще большему повышению сосудистого тонуса и АД. С другой стороны, АГ и дефицит эстрогенов способствуют развитию процессов сосудистого ремоделирования, отражением которых служит повышение жесткости сосудистой стенки [8]. Теряются защитные антиатерогенные свойства NO, что способствует раннему развитию атеросклероза и повышает риск тромбообразования [10].

Если учесть, что климактерий занимает треть жизни женщины, становятся очевидными медицинская и социальная значимость проблемы и важность поиска новых подходов в коррекции нарушений в постменопаузе.

В настоящее время известны несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений, возникающих у женщин в пери- и постменопаузе.

В реальной практике перед врачом встает сложная проблема выбора препаратов, которые могли не только положительно влиять на различные проявления климактерических расстройств, но и, как минимум, не усугублять имеющиеся метаболические и структурно-функциональные сосудистые нарушения.

Несомненный приоритет в этом принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ), хотя по поводу этого метода лечения имеется наибольшее число разногласий, да и не у всех женщин возможно использование ЗГТ.

Новым направлением коррекции системных метаболических и функциональных сосудистых нарушений у женщин с климактерическими расстройствами может стать применение препарата Милдронат (ОАО «Фармстандарт», Россия).

Милдронат по своему механизму действия является корректором метаболизма с выраженным противоишемическим действием и достаточно широко используется в комплексной терапии острых форм ишемической болезни сердца (ИБС): острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС), при стабильном течении ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), в терапии острых и хронических цереброваскулярных нарушений.

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности Милдроната продемонстрировано повышение толерантности пациентов к физическим нагрузкам (ТФН), увеличение времени до возникновения приступа стенокардии, увеличение времени до возникновения депрессии сегмента ST, улучшение качества жизни пациентов [11-13].

Однако большинство из этих исследований касались больных с клиническими проявлениями атеросклероза.

Имеется ограниченное число исследований по применению Милдроната у больных без клинических проявлений атеросклероза, хотя многочисленные положительные эффекты препарата: изменение активности свободно-радикальных процессов, восстановление функциональной активности сосудистого эндотелия и увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) артерий, улучшение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), усиление антигипертензивного эффекта ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в долгосрочном плане способствуют замедлению процессов ремоделирования сердца и сосудов, и могло бы стать перспективным направлением комплексной терапии МС.

В доступной литературе отсутствует информация о влиянии Милдроната на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки и ригидность артерий, степень выраженности проявлений МС у женщин периода менопаузального перехода.

Целью работы явилась оценка сравнительной эффективности влияния Милдроната и ЗГТ 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДРСП) (Анжелик) на суточный профиль АД, структурно-функциональное состояние артерий и показатели,

характеризующие жесткость сосудистой стенки при суточном мониторинге (СМ) у женщин в ранней постменопаузе с климактерическими нарушениями.

Материал и методы

В исследование были включены 94 женщины в периоде ранней постменопаузы с климактерическими нарушениями, в возрасте 53,3 (50,0;56,0) лет. О наступившей менопаузе судили по наличию аменореи в течение 12 последовательных мес. и подтверждали изменением уровней половых гормонов.

После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые были разделены на две группы (гр.). В I гр. вошли 36 пациенток по различным причинам (нежелание женщины, противопоказания к приему препарата со стороны гинеколога) не получавших ЗГТ, которым была назначен препарат Милдронат по 500 мг 2 раза в сут.; II гр. — 28 женщин, которым совместно с гинекологом по клиническим показаниям была назначена ЗГТ препаратом Анжелик (1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг ДРСП) 1 раз в сутки ежедневно. Гр контроля (ГК) составили 30 женщин, не получавших лечение препаратами Анжелик и Милдронат. Длительность наблюдения — 16 нед.

Критерии невключения в исследование: симптоматическая АГ, ИБС, нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе, ранее диагностированный СД 1 и 2 типов, развитие АГ в репродуктивном периоде, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма на момент исследования, заболевания щитовидной железы, психические и онкологические заболевания, преждевременная менопауза, гистероэктомию, тяжелые соматические заболевания и другая патология, способная оказать влияние на состояние периферических артерий.

При включении в исследование и через 16 нед. наблюдения всем участницам проводилось общеклиническое обследование, определение основных биохимических показателей крови: билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, креатинина, мочевой кислоты (МК), исследование липидного профиля и проведение теста толерантности к глюкозе.

Для оценки степени избыточной массы тела (ИзМТ) или Ож вычисляли индекс массы тела (ИМТ) — МТ (кг) / рост (м²). Выраженность абдоминального Ож (АО) определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту — ОТ/окружность бедер (ОТ/ОБ). Для диагностики МС использовали критерии Международной федерации диабета, 2005г.

СМ АД и исследование ригидности артерий проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата МнСДП-2 и программного обеспечения VPLab в расширенной редакции «Vasotens» (ООО «Пётр Телегин», Россия).

СМ АД выполняли в течение 24 ч с интервалом измерений 15 мин в дневное (д) время и 30 мин в ночное (н). Учитывали среднее значение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение суток (24), в дневные и ночные часы; для количественной оценки

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	I гр. (n=36)	II гр. (n=28)	ГК (n=30)
возраст больных, лет	53,0(49,0;57,0)	52,5(49,0;55,0)#	54,5(50,0;56,0)
возраст наступления менопаузы, лет	49,0(47,0;52,0)	48,5(47,0;50,0)#	51,5(50,0;55,0)
курение, абс./%	14/38,8	8/28,6	7/23,3
длительность курения, лет	17 (12;25)	16 (10;22)	17 (12;22)
АГ, абс./%	26/72,2	18/64,3	20/66,7
длительность АГ, лет	4,0(2,0;6,0)	3,0(2,0;4,0)	5,5(2,0;9,0)
нарушения углеводного обмена, абс./%	8/22,2	4/14,3	3/10
ИМТ, кг/ м	29,2(27,2;33,1)&&	29,0(26,0;33,3) #	32,0(28,1;36,2)
ОТ, см	94,0(86,0;103,0)	94,5(87,0;106,0)	100,4(87,0;110,0)
ОТ/ОБ	0,86(0,79;0,90)	0,85(0,81;0,86)	0,85(0,82;0,92)
МС, абс./%	22/61,0	16/57,1	16/53,3

Примечание: * – достоверность отличий между I и II гр. (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); # – достоверность отличий между II гр. и ГК (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$); & – достоверность отличий между I гр. и ГК (& – $p < 0,05$; && – $p < 0,01$; &&& – $p < 0,001$).

величины нагрузки давлением использовали показатель индекса времени гипертензии (ИВГ); Вар АД днем и ночью. Определяли тип циркадной динамики АД.

При исследовании артериальной ригидности оценивались следующие показатели:

- альтернативное время распространения аортальной пульсовой волны (РТГ2), основанное на идентификации в записи сфигмограммы отражения от бифуркации аорты;
- индекс прироста или аугментации (АІх,%), характеризующий соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющей пульсовой волны (ПВ);
- индекс ригидности артерий (АСІ) и амбулаторный индекс ригидности артерий (ААСІ).

Для уменьшения зависимости показателей ригидности от АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) вычисляли их нормированные значения – расчет величин, приведенных к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин для РТГ100-60, АСІ100-60 и “приведенный” показатель АІх-75, пересчитанный для ЧСС=75 уд/мин.

Изменчивость указанных показателей анализировали в течение суток.

Всем больным выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование по унифицированному протоколу одним исследователем на ультразвуковом (УЗ) сканере «АЛОКА» (Япония) с определением основных показателей внутрисердечной гемодинамики.

В качестве другого показателя оценки ригидности артерий исследовалась аортальная скорость распространения пульсовой волны (аоСРПВ) УЗ методом, для чего проводили синхронизированную с ЭКГ запись спектра скоростей потока в нисходящей аорте из супрастернального доступа, а затем в брюшной аорте на уровне ее бифуркации. СРПВ определяли на отрезке аорты от ее дуги до точки бифуркации [14].

Для оценки антитромбогенной – антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической, активности сосудистой стенки использовалась манжеточная проба (МП) по методу В.П. Балуда и др., 1988 [15].

Агрегацию тромбоцитов определяли при помощи лазерного анализатора агрегации «Биола», г. Москва. В качестве индуктора агрегации использовался аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2,5 мкМ. Прогрессивную активность антитромбина III и фибринолитическую активность (стимулированный XII-а зависимый эуглобулиновый лизис) плазмы определяли с помощью набора реактивов фирмы «Технология-Стандарт». Суммарную антиагрегационную и фибринолитическую активность сосудистой стенки (ААСС и ФАСС) выражали в виде индексов – отношение показателей степени агрегации тромбоцитов и времени фибринолиза до и после окклюзии сосудов плеча, суммарную антикоагулянтную активность сосудистой стенки (АКАСС) – индексом в виде частного от деления прогрессивной активности антитромбина III после наложения манжеты на его активность до наложения манжеты.

Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией (ПРГ) с применением УЗ высокого разрешения на аппарате «MEDISON ЕКО 7».

ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра (D) плечевой артерии (ПА) на 60 сек после ПРГ, выраженное в %. Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) определяли в пробе с нитроглицерином [16].

Для оценки ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), которую определяли на 1 см проксимальнее бифуркации дуплексном методом на аппарате MEDISON ЕКО 7.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica 6.0». В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%;75%)] если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных

Таблица 2

Метаболический профиль женщин, включенных в исследование

Показатели	I гр. (n=36)	II гр. (n=28)	ГК (n=30)
ОХС, ммоль/л	5,6±0,6	5,5±0,5	5,2±0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±0,7	3,2±0,6	3,1±0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26±0,16	1,30±0,10	1,28±0,13
ТГ, ммоль/л	2,3±0,3	2,1±0,3	2,0±0,3
ТГ/ЛВП	2,0±0,5	1,6±0,2	1,6±0,4
Глюкоза крови венозная тощаковая, моль/л	5,5±0,6	5,3±0,6	5,1±0,5
МК, моль/л	286,5±68	326,1±71	324±70

показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

У женщин, которым назначали ЗГТ, по сравнению с женщинами ГК, наступление менопаузы отмечалось достоверно в более раннем возрасте.

Несмотря на выявленные отличия по показателю ИМТ у женщин обеих гр. по сравнению с пациентками ГК, достоверных отличий по показателям, характеризующих АО, выявлено не было.

Достоверные отличия между гр. в частоте диагностики МС также отсутствовали более чем у половины женщин в наблюдаемых гр. был диагностирован МС.

Результаты исследования метаболического профиля женщин, включенных в исследование, представлены в таблицах 2.

Исходные достоверные отличия между гр. по изучаемым показателям отсутствовали.

Наиболее благоприятные изменения в липидном спектре крови отмечены в гр. женщин, получавших Милдронат и в гр. ЗГТ.

ЭЗВД, %

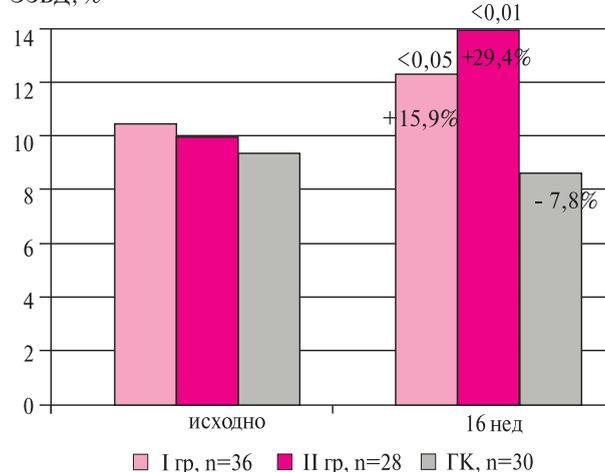


Рис. 1. Результаты исследования ЭЗВД (%) у женщин на фоне Милдроната и ЗГТ.

В I гр. женщин к окончанию исследования отмечено достоверное уменьшение содержания триглицеридов (ТГ) в крови с $2,3 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) и отношения ТГ/липопротеины высокой плотности (ЛВП) с $2,0 \pm 0,5$ до $1,52 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), тенденция к уменьшению общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и увеличения ХС ЛВП.

Во II гр. к окончанию исследования отмечено достоверное увеличение ХС ЛВП с $1,30 \pm 0,10$ до $1,34 \pm 0,12$ моль/л ($p < 0,05$), уменьшение уровня ТГ крови с $2,1 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) и отношения ТГ/ЛВП с $1,60 \pm 0,2$ до $1,36 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), тенденция к уменьшению ОХС и ХС ЛНП.

В ГК к окончанию исследования отмечались противоположные изменения – повышение ОХС с $5,2 \pm 0,9$ до $5,6 \pm 0,8$ ммоль/л, ХС ЛНП с $3,1 \pm 0,5$ до $3,3 \pm 0,8$ ммоль/л, отношения ТГ/ЛВП с $1,60 \pm 0,4$ до $1,66 \pm 0,5$ и снижение ХС ЛВП с $1,28 \pm 0,13$ до $1,22 \pm 0,18$ ммоль/л (различия недостоверны).

Достоверная динамика уровня МК и глюкозы крови в гр. обследуемых женщин за весь период наблюдения отсутствовала.

Исходных достоверных отличий между гр. по величине ТКИМ ОСА выявлено не было. У женщин I гр. ТКИМ справа составила $0,80 \pm 0,1$ мм, слева $0,81 \pm 0,1$ мм, во II гр. женщин справа $0,82 \pm 0,1$ мм, слева $0,83 \pm 0,1$ мм, у женщин ГК данный показатель справа $0,81 \pm 0,1$ мм, слева $0,82 \pm 0,1$ мм.

Около четверти обследованных женщин в каждой гр. имели увеличение ТКИМ ОСА выше нормативных величин – у 11 (28,9%) пациенток I гр., у 8 (28,6%) женщин II гр. и у 8 (26,7%) женщин из ГК (различия между гр. недостоверны).

Достоверная динамика величины ТКИМ ОСА в гр. терапии милдронатом за весь период наблюдения отсутствовала. К окончанию исследования ТКИМ составила справа $0,80 \pm 0,1$ мм, слева $0,80 \pm 0,1$ мм. У женщин в гр. комбинированной терапии эстрадиолом с ДРСП к окончанию исследования отмечено уменьшение ТКИМ ОСА справа на $0,01$ мм ($p > 0,05$) и слева на $0,02$ мм ($p < 0,05$). В ГК к окончанию исследования имела место противоположная динамика – увеличение ТКИМ ОСА справа на $0,02$ мм и $0,01$ мм слева ($p > 0,05$).

Таблица 3

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ

Показатели	I гр. (n=36)		II гр. (n=28)		ГК (n=30)	
	Исходно	16 нед	исходно	16 нед	исходно	16 нед
Агрегация тромбоцитов, % (до/после МП)	70,3±22,1 68,6±24,1	63,4±12,4 54,0±18,6*	69,5±24,8 68,7±28,2	70,4±11,2 71,4±13,3	73,0±25,5 74,1±23,2	60,0±8,7 78,9±17,0**
Индекс АААСС (у.е.)	1,1±0,4	1,3±0,5 (p<0,06)	1,0±0,3	0,99±0,1	1,1±0,2	0,95±0,3 (p<0,07)
Активность антитромбина III, % (до/после МП)	97,6±10,3 9,8±10,0**	98,0±9,3 104,7±12,2*	98,6±10,3 103,3±10,1**	95,5±9,3 104,5±6,0*	97,2±7,9 107,0±8,4**	105,0±8,0 110,5±12,1*
Индекс АКАСС (у.е.)	1,0±0,1	1,1±0,06	1,0±0,1	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1
Фибринолиз, мин (до/после МП)	6,3±2,3 5,2±2,0	4,7±1,4 4,6±1,4	5,8±2,0 5,4±1,8	6,4±1,8 4,7±1,6	7,0±2,8 5,7±2,6	5,6±1,7 5,5±1,7
Индекс ФАСС (у.е.)	1,1±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1
Фибриноген, г/л	3,3±0,5	2,8±0,6##	3,2±0,4	3,0±0,4	3,0±0,6	3,5±0,9##

Примечание: * – уровень значимости различий до и после компрессии сосуда (*-p<0,05; **-p<0,01); ## – уровень значимости различий к окончанию исследования (#-p<0,05; ##-p<0,01).

У 44 (46,8%) постменопаузальных женщин было зафиксировано снижение ЭЗВД ПА, что указывает на нарушения вазорегулирующей функции эндотелия и служит проявлением ЭД.

Динамика ЭЗВД ПА у женщин, включенных в исследование, представлена на рисунке 1.

Исходные достоверные отличия в степени ЭЗВД у женщин в обследуемых гр. отсутствовали.

У женщин I гр. на фоне приема препарата Милдронат к окончанию исследования выявлена достоверная динамика роста ЭЗВД ПА – увеличение Д ПА по сравнению с исходным уровнем составило 15,9% (p<0,05).

Более выраженная положительная динамика ЭЗВД к окончанию исследования отмечена в гр. женщин, получавших ЗГТ – прирост Д ПА по сравнению с исходным уровнем составил 29,4% (p<0,01).

У женщин в ГК к окончанию исследования отмечалось недостоверное снижение ЭЗВД на 7,8% по сравнению с исходным уровнем.

Вызванная нитроглицерином вазодилатация ПА, отражающая в основном структурные изменения медиальной оболочки артерии, у женщин обеих гр. достоверно не различалась.

Результаты исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ представлены в таблице 3.

Исходных достоверных различий АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов до и после проведения МП между исследуемыми гр. женщин не отмечено.

Результаты МП свидетельствуют о сниженной АААСС. К окончанию исследования АААСС у женщин в разных гр. существенно и значимо отличалась. У женщин I гр. на фоне приема Милдроната отмечено уменьшение проявлений ЭД и восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки. В этой гр. женщин после проведения МП выявлено снижение агрегации тромбоцитов на 14,9% и отчетливая тенденция к увеличению

индекса АААСС с 1,1±0,4 до 1,3±0,5 у.е. Во II гр. женщин после проведения МП существенная динамика агрегации тромбоцитов отсутствовала, отмечено недостоверное снижение индекса АААСС. У женщин ГК к окончанию исследования произошло дальнейшее снижение АААСС – после проведения МП отмечено увеличение агрегации тромбоцитов на 3% и снижение индекса АААСС с 1,1±0,2 до 0,95±0,3 у.е. Исходно, средние значения прогрессирующей активности антитромбина III в обследуемых гр. значимо не отличались и соответствовали принятым в лаборатории нормальным показателям. В ответ на окклюзию сосудов у женщин обследуемых гр. достоверно увеличилась прогрессирующая активность антитромбина III: на 2,2% у пациенток I гр. и 4,6% у женщин во II гр. Достоверных отличий АКАСС у женщин I и II гр. выявлено не было. В ГК после проведения МП отмечался наибольший антикоагулянтный ответ сосудистой стенки – увеличение активности антитромбина III на 9,2% и достоверно более высокие значения индекса АКАСС по сравнению с I гр. обследуемых.

Несмотря на однотипную реакцию в ответ на окклюзию сосудов динамика этих изменений у обследуемых женщин была существенно ниже, чем у здоровых лиц, что может указывать на снижение антикоагулянтных свойств сосудистого эндотелия.

К окончанию исследования АКАСС у женщин обследуемых гр. существенно не отличалась и характеризовалась достоверным увеличением прогрессирующей активности антитромбина III на 6,4% у пациенток I гр., 8,6% у женщин II гр. и 5% в ГК. Отмечена тенденция к увеличению индекса АКАСС у женщин в гр. приема Милдроната и ЗГТ.

Исходно, фибринолитическая активность плазмы крови у женщин обследуемых гр. значимо не отличалась и соответствовала принятыми в лаборатории показателям нормы. После кратковременной окклюзии сосудов фибринолитическая активность крови у обследованных женщин оставалась

Таблица 4

Результаты СМ АД на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ

Показатели	I гр. (n=36)		II гр. (n=28)		ГК (n=30)	
	исходно	16 нед	исходно	16 нед	исходно	16 нед
Среднее САД ₂₄ , мм рт.ст.	123,7±15,0	118,6±12,1***	130,1±12,7	121,4±7,8***	129,5±6,6	129,0±9,0
Среднее САДд, мм рт.ст.	127,3±15,8	121,1±11,8***	135,8±10,3	124,0±7,5***	132,3±5,8	131,1±6,9
Среднее САДн, мм рт.ст.	117,0±14,2	115,1±15,4	125,3±17,0	116,4±13,3*	123,8±9,8	128,0±10,0
Среднее ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	75,2±6,3	72,9±6,5**	82,6±6,7	75,7±4,1***	78,0±4,0	79,0±5,3
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	78,1±6,4	74,2±5,8***	84,8±5,7	78,2±4,8***	80,0±4,6	81,1±3,3
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	67,9±7,7	68,1±8,0	73,6±7,2	71,2±5,9	75,5±6,1	74,1±6,1
Var САД ₂₄ , мм рт.ст.	11,8±2,5	10,9±2,2**	13,8±1,8	12,2±2,3***	12,1±1,3	13,5±1,2
Var САДд, мм рт.ст.	11,0±2,7	10,3±2,2*	13,0±3,0	11,5±2,8***	11,3±1,3	11,6±1,0
Var САДн, мм рт.ст.	9,1±2,1	8,7±1,9	11,9±2,7	11,6±3,3	10,1±2,9	12,3±2,7
Var ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	10,4±2,0	9,3±2,0**	10,7±1,2	9,2±1,7***	9,4±1,3	9,1±1,1
Var ДАДд, мм рт.ст.	9,6±2,2	8,8±2,1	10,0±2,0	8,2±1,5***	8,7±1,7	8,8±1,7
Var ДАДн, мм рт.ст.	7,8±1,9	7,5±1,8	9,7±1,3	8,9±1,8	8,7±1,1	8,0±1,3

Примечание: * – уровень значимости различий к окончанию исследования (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001).

Таблица 5

Результаты СМ артериальной жесткости на фоне терапии Милдронатом и ЗГТ

Показатели	I гр. (n=36)		II гр. (n=28)		ГК (n=30)	
	исходно	16 нед.	исходно	16 нед.	исходно	16 нед.
ПАД, мм рт.ст.	48,2(42;53)	45,7(40;48)*	49,4(41;53)	45,6(40;54)**	50,0(49;59)	55,1(48,2;62)
AIx, %	-13,9(-23;-4,8)	-12,6(-20;-2,8)	-14,7(-20;-22)	-13,5(-28;-5)*	-11,3(-22,1;0,1)	-2,7(-10;4,6)**
AIx -75, %	-23,6(-20;-32)	-25,3(-36;-15)	-15,5(-30;-8,3)	-24(-30;-11)*	-31,5(-38;-10)	-20,5(-30;-13)*
ASI, у.е.	145,7(125,4;160,4)	152(120,2;180)	147(130;180)	144(128;160)	146,4(126;195)	164,8(130;199)
ASI100-60, у.е.	141(120;168)	135(114;145)	142,5(128;160)	133,2(120;165)	122,5(118;130)	129,5(120;139)
РТТ2, мс	96,1(89,2;103,8)	100(93,8;105)	101,5(90;110)	100,8(85;110)	110,5(98,1;117,8)	106,8(91;112,2)*
РТТ2100-60, мс	100,6(89;120)	111,3(89;124)*	108,5(98;122)	112(101;120)	112(85;130)	110(80;132)
AASI, у.е.	0,363(0,27;0,41)	0,340(0,27;0,36)	0,460(0,32;0,60)	0,425(0,32;0,53)*	0,446(0,41;0,48)	0,455(0,42;0,50)

Примечание: * – уровень значимости различий к окончанию исследования (*-p<0,05; **-p<0,01).

без изменений, что может указывать на сниженную способность сосудистой стенки синтезировать и выделять в кровоток компоненты системы фибринолиза, поддерживающие его активность. К окончанию исследования достоверной динамики ФАСС у женщин в обследуемых гр. выявлено не было.

Исходные различия в уровне фибриногена в обследуемых группах отсутствовали.

К окончанию исследования была отмечена отчетливая тенденция к его снижению у пациенток в гр. Милдроната с 3,2±0,4 до 3,0±0,4 г/л, достоверное уменьшение фибриногена крови у женщин в гр. ЗГТ с 3,33±0,5 до 2,8±0,6 г/л (p<0,01), и достоверное увеличение этого показателя у женщин ГК с 3,0±0,6 до 3,5±0,9 г/л (p<0,01).

Результаты СМАД у женщин на фоне различной терапии представлены в таблице 4.

Исходно, достоверных отличий между изучаемыми группами по уровню САД₂₄д,н и ДАД₂₄д,н нет. Средние показатели САД и ДАД при СМАД у женщин обеих гр. не превышали общепринятые нормальные величины. К окончанию исследования динамика показателей СМАД у женщин в I и II гр. была однотипной и существенно отличалась от

ГК. В I гр. отмечено достоверное снижение САД₂₄д на 5,1 и 6,2 мм рт.ст. и тенденция к снижению САДн. Во II гр. отмечена достоверная и несколько более выраженная динамика снижения САД₂₄д,н на 8,7, 11,8 и 8,9 мм рт.ст., соответственно. У женщин I гр. к окончанию исследования отмечено достоверное снижение ДАД₂₄д на 2,3 и 3,9 мм рт.ст. и отсутствие динамики ДАДн. Несколько более выраженная динамика была отмечена в гр. женщин, принимавших ЗГТ, – отмечено достоверное снижение ДАД₂₄д на ,9 и 6,6 мм рт.ст., соответственно, и тенденция к снижению ДАДн. У женщин в ГК достоверной динамики САД₂₄д,н и ДАД₂₄д,н к окончанию исследования выявлено не было. К 16 нед. в I и II гр. получено достоверное снижение Var САД₂₄д и ДАД₂₄д и отсутствие таковой у женщин ГК.

Исходных достоверных отличий аоСПВ не было.

К окончанию исследования динамика изучаемого показателя у женщин I и II гр была однотипной и существенно отличалась от ГК.

У пациенток I гр. к окончанию исследования снизилась аоСПВ с 7,2±1,6 до 6,9±1,3 м/с, во II

гр. — с $7,1 \pm 1,2$ до $6,3 \pm 1,3$ м/с и увеличился изучаемый показатель с $7,4 \pm 1,8$ до $8,0 \pm 1,7$ в ГК (динамика изменений была недостоверной и носила характер тенденции).

Полученные результаты вполне согласуются с данными СМ артериальной жесткости (таблица 5).

Исходных достоверных отличий между группами обследованных пациенток по показателям, характеризующих жесткость сосудистой стенки при СМ выявлено не было. Нормативы для перечисленных показателей при СМАД пока являются предметом исследований. В настоящей работе были использованы нормативы, установленные при однократных измерениях, которые применимы к средним значениям величин, полученных за время мониторингования.

У женщин I и II гр. к окончанию исследования отмечалось достоверное уменьшение пульсового АД (ПАД) на 2,5 и 3,8 мм рт.ст., соответственно, и увеличение этого показателя на 5,1 мм рт.ст. у пациенток ГК.

К окончанию наблюдения в гр. женщин, принимавших ЗГТ, наблюдали достоверную положительную динамику, характеризующуюся уменьшением амплитуды отраженной ПВ (уменьшение A_{Ix} и A_{Ix-75}).

Схожая тенденция зафиксирована у пациенток на фоне приема Милдроната и явно противоположная динамика у женщин из ГК — достоверное увеличение A_{Ix} и A_{Ix-75} .

Аналогичную динамику отметили при изучении другого показателя, ASI, напрямую зависимо от СПВ. У женщин I и II гр. произошло увеличение PTT_2 (достоверно у женщин в гр. Милдроната) и уменьшение этого показателя в ГК.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений показателя ASI у женщин обследуемых гр., у пациенток I и II гр. имела место отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и некоторое его повышение у женщин из ГК.

Аналогичные изменения были выявлены при изучении динамики AASI — на фоне приема Милдроната существовала отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и достоверное его снижение у женщин, принимавших ЗГТ. В ГК, напротив, отмечено недостоверное увеличение AASI.

Обсуждение

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При его приеме увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина. Преимущества Милдроната заключаются в том, что последний опосредованно тормозит β -окисление свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, препятствуя их транспорту. При этом, при приеме Милдроната в митохондриях не

увеличивается концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, которые при активации свободно-радикальных процессов служат источником образования токсических липопероксидов.

Милдронат активирует наиболее важные ферменты цикла аэробного окисления глюкозы — гексокиназу и пируватдегидрогеназу, вовлекающие в процесс окисления глюкозу и другие гексозы и предотвращая образование лактата [17,18].

В доступной литературе отсутствовали сообщения о влиянии Милдроната на метаболический профиль, структурно-функциональное состояние сосудистой стенки и жесткость артерий при СМ у женщин менопаузального периода в сравнении с ЗГТ — метода выбора лечения климактерических нарушений.

Некоторыми исследователями было показано на фоне приема Милдроната уменьшение содержания ХС ЛНП, снижение уровня ТГ и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), повышение связывания ЛНП с рецепторами аполипопротеина (апо)В100 [18,19]. Неблагоприятные атерогенные изменения в липидном спектре крови, возникающие в организме женщины в связи с утратой защитной роли женских половых гормонов, делают обоснованным использование с целью коррекции таких нарушений Милдроната. В проведенном исследовании на фоне приема Милдроната отмечены достоверное уменьшение содержания ТГ в крови и отношения ТГ/ЛВП, отчетливая тенденция к уменьшению ОХС и ХС ЛНП и увеличения ХС ЛВП. Обнаруженные благоприятные сдвиги в липидном спектре крови на фоне терапии Милдронатом имеют большое значение, т.к. некоторые авторы отмечают, что у женщин большее прогностическое значение в развитии заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, имеет низкий уровень ХС ЛВП и повышение ТГ [20]. В недавно выполненном исследовании было показано, что уровни ТГ и отношение ТГ/ХС ЛВП являются мощными независимыми предикторами раннего развития атеросклероза [21].

С возрастом эндотелиальная функция ухудшается как у мужчин, так и у женщин, в результате чего нарушаются процессы вазодилатации. У женщин ЭД особенно усиливается в перименопаузальном периоде, что свидетельствует об участии гормонального компонента в патогенезе этих нарушений. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, а также стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах ГМК сосудов [5]. Недавно опубликованы данные, свидетельствующие о том, что приливы являются маркером неблагоприятных сосудистых изменений у женщин, поскольку при наличии выраженных приливов отмечалось снижение вазодилатации,

вызванной кровотоком, и более значительные показатели кальцификации коронарных сосудов [22]. Женщины, жалующиеся на приливы, демонстрировали статистически значимо более высокие уровни САД не только в дневные часы, но и при СМ этого показателя, характеризовались менее благоприятным профилем сердечно-сосудистого риска (ССР) [23,24].

У женщин в пери- и постменопаузе нарушается баланс вазоактивных медиаторов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO, что приводит к нарушению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, снижению резерва дилатации микроциркуляторного русла [5,25]. ЭД и снижение выработки эндотелием NO у женщин в перименопаузе усугубляет инсулинорезистентность (ИР), являющуюся следствием дефицита эстрогенов и МС.

Повышенное количество СЖК при АО приводит к ДЛП, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия в свою очередь вызывает повышенное образование свободных радикалов, т.е. окислительный стресс (ОС).

В развитии ЭД у женщин с МС огромную роль играют процессы свободно-радикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки (АБ) и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO, способствует прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудах [7].

Результаты многих популяционных исследований подтвердили важное значение, выявленного при УЗИ повышения ТКИМ ОСА как значимого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в т.ч. высокой вероятности вовлечения коронарных артерий (КА) [26].

В крупном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) в течение более чем 6-летнего наблюдения за пациентами изучены распространенность, гендерные различия и прогностическая ценность атеросклеротического поражения СА в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Вероятность инсульта (МИ) у женщин с ТКИМ ≥ 1 мм превосходила этот показатель у участниц с ТКИМ ≤ 6 мм в 8,5 раз, у мужчин аналогичное сопоставление свидетельствовало об увеличении риска МИ только в 3,6 раза [27].

В этой связи Милдронат может служить препаратом выбора, т.к. с одной стороны, он модулирует выработку NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, с другой стороны, уменьшает ОС и окисление липидов, снижая тем самым проявления ЭД.

Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы Милдронат подавляет синтез карнитина и способствует накоплению γ -бутиробетайна, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната, чем собственно торможение β -окисления, т.к. γ -бутиробетайн структурно схож с ацетилхолином.

Повышение концентрации γ -бутиробетайна в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO и способствует увеличению ЭЗВД, препятствует ремоделированию сосудистой стенки. Эти же механизмы имеют значение в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [18,28,29].

В представленном исследовании на фоне приема Милдроната отмечено уменьшение проявлений ЭД и восстановление антиагрегационного потенциала сосудистой стенки, заключавшееся в увеличении Д ПА по сравнению с исходным уровнем на 15,9% ($p < 0,05$), снижение агрегации тромбоцитов на 14,9% после проведения МП, отчетливая тенденция к увеличению индекса ААСС с $1,1 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,5$ у.е. и снижение фибриногена крови с $3,2 \pm 0,4$ до $3,0 \pm 0,4$ г/л.

Не менее важным механизмом положительного эффекта Милдроната на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки является его влияние на уровень АД.

В гр. женщин, принимавших Милдронат, отмечено достоверное снижение САД_{24,д} и ДАД_{24,д}, снижение Вар АД, что согласуется с результатами других исследований.

В некоторых исследованиях было показано, что применение Милдроната у больных АГ в сочетании с ИАПФ способствовало усилению антигипертензивного эффекта последнего, снижению показателей ИВГ, нормализации суточного профиля АД в большей степени, чем монотерапия ИАПФ [29,30].

Известно, что у женщин в раннем постменопаузальном периоде определяется повышенная реактивность сосудов на норадреналин, что вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую Вар АД₂₄ [9].

Результаты исследования, указывающие на достоверное снижение САД₂₄ и ДАД₂₄, а также Вар АД₂₄ и преимущественно в дневные часы (активный период времени) представляются крайне важными, и могут косвенным образом отражать уменьшение проявлений вегетативной дисфункции и восстановление центральных механизмов регуляции АД на фоне терапии Милдронатом. В последние годы одним из интенсивно исследуемых направлений является изучение роли сосудистой стенки в патогенезе АГ.

С одной стороны, дисфункция сосудистого эндотелия вследствие эстрогенового дефицита вызывает нарушение баланса вазоактивных медиаторов с преобладанием выработки вазоконстрикторов и снижении секреции вазодилататоров, особенно NO, что способствует еще большему повышению АД. С другой стороны, АГ и дефицит эстрогенов приводят к развитию процессов сосудистого ремоделирования, отражением которых служит повышение ригидности сосудистой стенки [8,9]. Повышенное АД влияет на жесткость сосудистой стенки двояким образом. Увеличение гидродинамического давления на стенку сосуда в момент повышения АД способствует росту артериальной жесткости, а постоянная повышенная гемодинамическая нагрузка на сосудистую стенку повреждает эластин, приводит к ЭД и запускает процессы ремоделирования сосудистой стенки, способствует развитию атеросклероза и, как следствие, повышению артериальной ригидности [31,32]. Отмеченное в исследовании на фоне терапии Милдронатом уменьшение проявлений ЭД и снижение АД сочетались с отчетливой тенденцией к уменьшению показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки. В настоящее время СПВ как наиболее надежный показатель, характеризующий повышение артериальной ригидности, является независимым предиктором ССС и на сегодня включен в качестве оценочного маркера доклинического поражения сосудов [31]. Несмотря на отсутствие достоверной динамики изучаемого показателя у женщин в гр. приема Милдроната и ЗГТ к окончанию исследования была отмечена отчетливая тенденция к снижению аоСПВ по сравнению с женщинами ГК.

Аналогичные изменения были выявлены при изучении показателей, характеризующих артериальную ригидность при СМ.

К окончанию исследования динамика показателей, отражающих артериальную жесткость при СМ, у женщин I и II гр. была схожей, хотя и более выраженной у женщин, принимавших ЗГТ. У пациенток из ГК она носила явно противоположный характер. У женщин на фоне приема Милдроната и ЗГТ к окончанию исследования отмечалось достоверное уменьшение ПАД, снижение амплитуды отраженной ПВ (достоверное в гр. ЗГТ), увеличение ВРПВ, что имеет важное клиническое значение.

В ряде исследований была отмечена высокая прогностическая значимость ПАД как независимого показателя ССС [33]. Повышение ПАД ассоциируется с увеличением жесткости магистральных артерий и сопровождается ростом амплитуды волны отражения. AIx — показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение ПАД. Основными факторами, определяющими данный показатель, служат ригидность аорты и периферическое

сопротивление [34,35]. Величина AIx потенциально может рассматриваться как критерий величины ССР. Однако, учитывая влияние на данный показатель различных переменных, его практическое значение как критерия риска продолжает уточняться [33], и в работе был использован AIx-75, %, пересчитанный для ЧСС=75 уд/мин. ASI является динамической физиологической величиной, отражающей артериальную ригидность, и зависит от структурных изменений артерий, уровня АД и сосудистого тонуса. В настоящее время значимость этого показателя продолжает уточняться, однако, накопленные данные указывают на его возможную прогностическую роль в оценке ССР, наряду с такими традиционными ФР, как уровень АД, курение и ГХС, особенно у тех пациентов, где при обычном обследовании не выявлено поражение органов-мишеней (ПОМ) [33]. Несмотря на отсутствие достоверных изменений этого показателя у женщин обследуемых гр., у пациенток I и II гр. отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и некоторое его повышение у женщин ГК.

В 2006г был введен показатель AASI, который коррелировал с аортальной СПВ, ПАД, AIx [36]. В ряде исследований была показана его высокая прогностическая значимость как предиктора сердечно-сосудистой смертности.

В настоящей работе у пациенток на фоне приема Милдроната отмечена отчетливая тенденция к уменьшению этого показателя и достоверное его снижение в гр. ЗГТ. В ГК напротив отмечено недостоверное увеличение AASI.

В отличие от аортальной аоСПВ — как показателя, наиболее точно характеризующего жесткость аорты, AIx, ASI ПА и AASI — косвенные показатели артериальной жесткости. Эти показатели следует анализировать в комбинации, поскольку они отражают различные аспекты артериальной ригидности. Комплексная оценка ригидности артерий при СМАД позволяет не только стратифицировать больных по риску ССС, особенно у тех пациентов, где при обычном обследовании не выявляются ПОМ, а при использовании традиционных способов стратификации риска: оценка по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation), Фременгемской шкале, оценочный ССР снижен, но также может использоваться для контроля за эффективностью проводимой терапии.

Фиксированная низкодозовая комбинация, включающая натуральный эстроген — 1 мг 17β-эстрадиола и 2мг ДРСП выбрана была не случайно для использования в этом исследовании.

Во втором пересмотре Рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению МС в главе, посвященной менопаузальному МС и ЗГТ, особое внимание уделено комбинации эстрадиола с ДРСП, как преимущественной для женщин в постменопаузе

с МС. ДРСП – новый прогестаген, фармакологический профиль которого наиболее близок к эндогенному прогестерону по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, применяющимися в настоящее время. Результаты работы в целом продемонстрировали позитивное влияние ЗГТ на метаболический статус, суточную динамику и Вар АД, структурно-функциональное состояние артерий. ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Благодаря антиальдостероновой активности ДРСП вызывает умеренно выраженное усиление экскреции натрия и воды [37].

В то время как в течение первого года приема других препаратов *per os* для ЗГТ отмечается некоторое повышение уровня САД, и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения, антиминералокортикоидные свойства Анжелика способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с АГ как на фоне монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными препаратами (АГП) [38]. У женщин, принимавших ЗГТ, к окончанию исследования достоверно снизилось САД_{24,д,н}, отмечено достоверное снижение ДАД_{24,д}, снижение ДАД_н носило характер тенденции. Аналогичные изменения касались Вар АД – достоверное снижение Вар САД_{24,д} и ДАД_{24,д}.

В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП, являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин с АГ в постменопаузе. У женщин с нормальным уровнем АД значимых изменений показателей АД не выявлено [39]. В проведенном исследовании у женщин с исходным уровнем среднесуточного САД ≤ 130 мм рт.ст. ($n=10$), никакого изменения в уровне САД не зарегистрировано в течение всего периода приема ЗГТ ($115,9 \pm 6,6$ мм рт.ст. исходно и $113,8 \pm 6,2$ мм рт.ст. после 12 мес. терапии). Однако у женщин с пограничным уровнем САД ≥ 130 мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился с $140,0 \pm 6,8$ мм рт.ст. до $120,0 \pm 8,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Аналогичная динамика отмечена по уровню среднесуточного ДАД. У женщин с исходным уровнем среднесуточного ДАД ≤ 80 мм рт.ст. ($n=15$), достоверных изменений в уровне ДАД не было зарегистрировано в течение всего периода терапии ($73,1 \pm 3,6$ мм рт.ст. исходно и $71,2 \pm 4,1$ мм рт.ст. после 12 мес. терапии). Однако у женщин с пограничным уровнем ДАД ≥ 80 мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился с $85,7 \pm 5,1$ мм рт.ст. до $71,1 \pm 3,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Таким образом, можно судить о «нормализующем» влиянии комбинации эстрадиола и ДРСП на уровень АД –

его снижение у больных с повышенным АД и отсутствие влияния на уровень АД у больных при нормальных его значениях.

Не менее важным свойством ДРСП является его способность воздействовать на висцеральную жировую ткань и дифференциацию адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства ДРСП крайне важны в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе [37]. У женщин на фоне ЗГТ к окончанию исследования отмечены благоприятные изменения в липидном спектре крови, заключавшиеся в достоверном увеличении ХС ЛВП, уменьшении уровня ТГ крови и отношения ТГ/ЛВП, тенденция к уменьшению ОХС и ХС ЛНП.

В ряде исследований было показано, что в постменопаузе возрастает содержание фибриногена крови, а применение ЗГТ ассоциируется со снижением его уровня, что так же было отмечено в представленной работе [40]. Фибриноген относится к белкам «острой фазы» и определяет в значительной степени вязкость крови и плазмы, а также интенсивность агрегации тромбоцитов, поэтому гиперфибриногенемия является фактором высокого тромбогенного риска.

В исследовании отмечено достоверное уменьшение фибриногена крови у женщин в гр. ЗГТ.

Не менее важным свойством комбинированной терапии эстрадиолом с ДРСП рассматривается способность улучшать структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, уменьшать артериальную жесткость, что может быть связано как с непосредственным влиянием эстрогенов на функциональную активность эндотелия, так и с антиминералокортикоидными свойствами ДРСП. Способность ДРСП снижать АД, препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влиять на липидные изменения крови и выраженность симптоматики МС может быть еще одним механизмом эффективного влияния препарата на структурно-функциональное состояние сосудов.

У женщин в гр. ЗГТ к окончанию исследования уменьшилась ТКМ ОСА справа на $0,01$ мм ($p > 0,05$) и слева на $0,02$ мм ($p < 0,05$), снизились показатели ЭД – увеличение ЭЗВД ПА на $29,4\%$ по сравнению с исходным уровнем составил $29,4\%$ ($p < 0,01$). У пациенток этой группы отмечено снижение аоСПВ с $7,1 \pm 1,2$ до $6,3 \pm 1,3$ м/с и уменьшение показателей, отражающих артериальную жесткость при СМ.

Важным результатом представленного исследования является тот факт, что при прямом сравнении с ЗГТ Милдронат показал схожее влияние на метаболический профиль и параметры структурно-функционального состояния сосудистого русла, что

может стать новым направлением в его использовании у женщин менопаузального периода с климактерическими расстройствами.

Заключение

Таким образом, широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода, диктует необходимость поиска новых подходов лечения этих нарушений.

Включение в обследование женщин переходного периода методов неинвазивной оценки

структурно-функционального состояния сосудистой стенки позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССС, особенно в тех случаях, где при использовании традиционных способов стратификации риска оценочный ССР занижен и может использоваться для контроля за эффективностью проводимой терапии.

Новым направлением коррекции системных метаболических и функциональных сосудистых нарушений у женщин с климактерическими расстройствами может стать использование препарата Милдронат.

Литература

1. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
2. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85(4):447-52.
3. Smetnik VP, Shestakova IG. Menopause and cardiovascular system. *Ter Arkh* 1999; 71(10): 61-5. Russian (Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер архив* 1999; 71(10): 61-5).
4. Stevenson JQ, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
5. Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
7. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
8. Mychka VB, Tolstov SN. Metabolic (cytoprotective) therapy of menopausal disturbances. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(3):72-76. Russian (Мычка В.Б., Толстов С.Н. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(3) :72-6).
9. Salov IA, Tolstov SN, Mychka VB, et al. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy. *Obstetrics and Gynecology* 2011; 2:24-31. Russian (Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. *Акушерство и гинекология* 2011; 2: 24-31).
10. Zotova IV, Zatejwikov DA, Sidorenko BA. Synthesis of Nitric Oxide and Development of Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2002;42(4): 58-65. Russian (Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. *Кардиология* 2002; 42(4): 58-65).
11. Dzerve Ya, Pozdnyakov YuM. Exercise capacity in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease, receiving long-term mildronate therapy. *Russian Journal of Cardiology* 2011;1(87):49-55. Russian (Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом. *Российский кардиологический журнал* 2011; 1(87): 49-55).
12. Mikhin VP, Pozdnyakov YuM, Khlebodarov FE, Koltsova ON. Mildronate in cardiology practice – current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(1): 96-103. Russian (Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(1): 96-103).
13. Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Lukina YV, et al. Кутишенко Н.П. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005;2:37-42. Russian (Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на эффективность антиангинальной терапии у больных со стабильной стенокардией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005; 2: 37-42).
14. Perekokin Yu N, Shilo BYu, Gendlin GE. Pulse wave velocity and aortic compliance in patients on maintenance hemodialysis: relationship with risk factors, cardiac calcification and intracardial hemodynamics. *Nephrology and Dialysis* 2004; 6(1): 36-9. Russian (Перекокин Ю. Н., Шило В. Ю., Гендлин Г. Е. и др. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: ее связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики. *Нефрология и диализ* 2004; 6(1): 36-9).
15. Baluda VP, Deyanov II. Determining the value of antithrombotic properties of the vascular wall in the prevention of thrombosis. *Kardiologiya* 1988; 28(5):103-5. Russian (Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромботических свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов. *Кардиология* 1988; 28(5): 103-5).
16. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005; 23(1): 7-17.
17. Scarda I, Dzerve V, Klincare D, et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure. *Ist Intern. Meet. «Heart Failure 95»: Abstr.* (Apr.1-4 1995, Amsterdam):10.
18. Mikhin VP, Khlebodarov FE. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology* 2010;4: 83-92. Russian (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал* 2010;4: 83-92).
19. Sergienko IV, Kukharchuk VV, Gabrusenko SA. The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007; 3: 10-4. Russian (Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 3: 10-4).
20. Van Beresteijn ECH, Korevaar JC, Huijbregts PCW. Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal studi. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 383-92.
21. Protasio Lemos Da Luz, Desiderio Favarato, Jose Rocha Faria-Neto Junior, Pedro Lemos, Antonio Carlos Palandri Chagas. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1640-3.
22. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1): 32-5.

23. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, et al. Hot flushes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007; 14: 308-15.
24. Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, et al. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas* 2010; 66: 285-90.
25. Bystrova MM, Britov AN, Gorbunov VM. HRT in women with hypertension in the peri- and postmenopause: hemodynamic effects. *Ter Arkh* 2001; 10: 33-8. Russian (Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. *Тер архив* 2001; 10: 33-8).
26. Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, et al. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 469-74.
27. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: ARIC study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-87.
28. Sergienko IV, Malakhov VV, Naumov VG. Antianginal and antiischemic efficacy mildronate in treatment in patients with coronary artery disease with stable exertional angina. *Kardiologiya* 2005; 2: 43-5. Russian (Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2005; 2: 43-5).
29. Khlebodarov FE, Turikov PYu, Mikhin VP. Endothelial dysfunction and its correction with cytoprotectors in patients with stable effort angina and arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 6(80): 34-8. Russian (Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2009; 6(80): 34-8).
30. Khebodarov FE, Mikhin VP. Cytoprotector role in the management of arterial hypertension treated with enalapril. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 5: 46-50. Russian (Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 46-50).
31. Lukyanov MM, Boitsov SA. Arterial wall rigidity as cardiovascular risk and prognostic factor in clinical practice. *Serdce* 2010; 3(53): 156-9. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. *Сердце* 2010; 3(53): 156-9).
32. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(7): 665-71.
33. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
34. Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' Opinion and Review of the Data. *Hypertension* 2009; 54: 375-83.
35. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15: 24-30.
36. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006; 47:365-70.
37. Ylikorkala O. Drospirenon-progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2005; 8 (suppl): 1-3.
38. Tarasova MA, Jarmolinskaja MI, Solov'eva OA, Sahnovskaja MA. Influence of replaceable therapy 17beta-estradiol in a combination with drospirenone, on dynamics of arterial pressure, endotelium-dependent and endotelium-independent vasodilatation at women in a postmenopause. *Z Acus zen bolezni* 2007; V.LVI(2): 3-8. Russian (Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17В-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий – независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. *Журнал Акушерства и женских болезней* 2007; LVI (2): 3-8).
39. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Efficacy and safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a double blind, randomized multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6): 716-27.
40. Mellahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. Hemostasis factors according to menopausal status and use of hormone-replacement therapy. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 445-55.

Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения

Агеев Ф. Т.¹, Фофанова Т. В.^{1*}, Смирнова М. Д.¹, Тхостов А. Ш.², Нелюбина А. С.², Кузьмина А. Е.¹, Галанинский П. В.¹, Кадушина Е. Б.¹, Нуралиев Э. Ю.¹, Хеймец Г. И.¹

¹Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздравсоцразвития России;

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва Россия

Цель. Оценить влияние автоматизированного телефонного дозвона с дифференцированным текстом напоминания, а также его сочетание с ведением дневника самоконтроля на приверженность гипоплипидемической и антигипертензивной терапии и на ее эффективность в условиях длительного амбулаторного наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 604 пациента: 323 пациента с высоким и очень высоким риском осложненной атеросклероза по шкале SCORE и 281 пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациентов разделили на 2 группы (гр.) в зависимости от наличия согласия на автодозвон (гр. Автодозвона и гр. Отказников). Всем пациентам выдавали Дневник самоконтроля. Проводили общеклиническое обследование, контроль офисного артериального давления (АД), биохимического анализа крови, оценивали приверженность терапии (тест Мориски – Грина), уровень тревоги и депрессии (опросник HADS) исходно и через 1 год.

Результаты. Степень снижения диастолического АД была достоверно больше у пациентов, прослушивающих телефонные напоми-

нения ($p=0,04$). В гр. Автодозвона отмечено достоверно большая степень снижения уровня общего холестерина (ОХС) ($p=0,0003$), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) ($p=0,001$), а также степень повышения уровня ХС ЛВП ($p=0,04$). Приверженность терапии по результатам теста Мориски – Грина выросла как в гр. Автодозвона, так и в гр. Отказников. Однако у больных ИБС достоверное увеличение баллов отмечается только в гр. Автодозвона ($p<0,00001$). Доля сдавших Дневники самоконтроля была больше среди пациентов гр. Автодозвона ($p<0,0001$).

Заключение. Применение автоматизированных телефонных напоминаний (автодозвонов) позволяет достоверно повысить приверженность терапии.

Ключевые слова: приверженность лечению, методы оценки приверженности, технические методы повышения приверженности, сердечно-сосудистые заболевания.

Поступила 02/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 36-41

Technology-based methods in the improvement of therapy compliance among ambulatory cardiac patients: one-year follow-up data

Ageev F. T.¹, Fofanova T. V.^{1*}, Smirnova M. D.¹, Tkhostov A. Sh.², Nelubina A. S.², Kuzmina A. E.¹, Galaninskiy P. V.¹, Kadushina E. B.¹, Nuraliev E. Yu.¹, Kheimets G. I.¹

¹A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To assess the impact of automatic telephone survey with a differentiated reminder text, as well as of the survey combination with the self-control diary, on the compliance with lipid-lowering and antihypertensive therapy and on therapy effectiveness during the long-term ambulatory follow-up.

Material and methods. The study included 604 patients: 323 individuals with high or very high cardiovascular risk levels by SCORE scale and 281 participants with coronary heart disease (CHD). The patients were divided into two groups, according to their agreement to participate in the automatic telephone reminder survey ("Survey" and "Refusal"). All participants were also given a self-control diary. At baseline and one year later, the patients underwent general clinical examination, office blood pressure (BP) measurement, blood biochemistry assessment, and the measurement of therapy compliance (Morisky-Green test), anxiety, and depression levels (HADS scale).

Results. The reduction in diastolic BP levels was significantly larger in the Survey group ($p=0,04$). This group also demonstrated a

significantly larger decrease in the levels of total cholesterol (TCH) ($p=0,0003$) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) ($p=0,001$), as well as a significantly larger increase in the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) ($p=0,04$). The therapy compliance, assessed by the Morisky-Green test, improved in both groups; however, among CHD patients, a significant improvement was observed only in the Survey group ($p<0,00001$). The percentage of patients submitting their self-control diaries was higher for the Survey group ($p<0,0001$).

Conclusion. The automatic telephone reminder method provides an opportunity to significantly increase the therapy compliance.

Key words: therapy compliance, compliance assessment methods, technology-based methods of compliance improvement, cardiovascular disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 36-41

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: t.fofanova@yandex.ru

[Агеев Ф. Т.¹ – руководитель научно-диспансерного отдела, Фофанова Т. В.¹ (*контактное лицо) – с.н.с. отдела, Смирнова М. Д.¹ – н.с. отдела, Тхостов А. Ш.² – заведующий кафедрой нейро- и патопсихологии, Нелюбина А. С.² – докторант кафедры, Кузьмина А. Е.¹ – с.н.с. научно-диспансерного отдела, Галанинский П. В.¹ – врач отдела, Кадушина Е. Б.¹ – врач психиатр отдела, Нуралиев Э. Ю.¹ – врач отдела, Хеймец Г. И.¹ – с.н.с. отдела новых методов диагностики].

Широко обсуждаемая проблема недостаточной приверженности лечению очень актуальна сегодня, в начале XXI века. И актуальна она именно потому, что во всех странах растет число пациентов с хроническими заболеваниями. Показано, что низкая приверженность терапии является одной из главных причин снижения эффективности терапевтического лечения, ухудшения качества жизни (КЖ) больных и увеличения затрат на лечение [1-3].

К сожалению, в настоящее время не существует единой эффективной стратегии решения этой проблемы. К этому вопросу необходимо подходить комплексно, подключая не только фармакологическую и психологическую составляющие лечения, но и методы технического воздействия на процесс ведения и лечения пациента. В настоящем исследовании предпринята попытка применить комплексный подход к проблеме повышения приверженности терапии, впервые внедрив в практику обычного амбулаторного ведения и лечения пациентов систему автоматизированного телефонного дозвона.

Цель исследования – оценить влияние автоматизированного телефонного дозвона (АТД) с дифференцированным текстом напоминания, а также его сочетание с ведением дневника самоконтроля (ДСК) на приверженность гипохолестеремической и антигипертензивной терапии (АГТ) и на ее эффективность в условиях длительного амбулаторного наблюдения.

Это исследование было проведено в рамках «Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы».

Материал и методы

Открытое наблюдение проводили в 12 районных поликлиниках ЗАО г. Москвы. В исследовании участвовали 48 врачей-терапевтов поликлиник и 12 врачей-мониторов из ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России. В исследование включали пациентов с высоким и очень высоким риском осложнений атеросклероза и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): стенокардия, перенесенные инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация миокарда, ранее доказанный атеросклероз коронарных артерий (КА). Пациенты были разделены на 2 группы (гр): А – интенсивного воздействия и Б – обычного ведения в условиях районной поликлиники.

Меры, направленные на повышение приверженности терапии в гр интенсивного наблюдения включали:

- частые визиты к врачу – активные вызовы в поликлинику через 1, 2, 6 и 12 мес. в течение первого года наблюдения;
- выдача письменных рекомендаций, касающихся модификации факторов риска (ФР) и изменения образа жизни;

- ведение ДСК пациента.

В ДСК пациента, который был разработан специально для данного исследования, больной указывал динамику уровня артериального давления (АД) и пульса (ЧСС) ежедневно, динамику веса, изменение самочувствия за прошедший мес, прием антигипертензивных (АГП) и гиполипидемических препаратов. ДСК пациента выдавался поликлиническим врачом на каждом визите и возвращался при следующем посещении врача.

Участие в программе автообзвона. Система АТД используется как инструмент оповещения неограниченного числа абонентов по спискам или базам данных, который в автоматическом режиме доносит подготовленную информацию до абонента. Проведена адаптация данной системы к потребностям здравоохранения и, в частности, амбулаторно-поликлинического звена. Совместно с психиатрами и психологами была разработана текстовая часть. Тексты составлены с учетом психологических особенностей пациентов и тяжести основного заболевания. Тексты для АТД призваны разъяснить больному действие лекарств и требований к режиму доступным неспециалистам языком. Формулировки построены с учетом характерных для пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами представлений о болезни. Для достижения аддитивного эффекта, техника АТД пациентам была соединена с музыкальной основой (классическая, мажорная композиция умеренного темпа – Э. Григ «Утро» из оперы «Пер Гюнт»), т.к. тонизирующая музыка умеренного темпа повышает устойчивость внимания. Звонки осуществлялись 1 раз в 3 нед., время звонков предварительно согласовывалось с пациентом. Была разработана форма согласия пациента на АТД, где пациенту доступно разъяснялась суть АТД. В системе АТД участвовали только те пациенты, которые подписали информированное согласие на применение этого метода как одного из компонентов в ведении амбулаторных пациентов.

Всем включенным в исследование проводили общеклиническое обследование, измеряли офисное АД, проводили биохимический анализ крови. Приверженность пациента медикаментозной терапии оценивали по тесту Мориски – Грина (МГ) [4]. Для оценки уровня тревоги и депрессии применяли опросник HADS [5].

Всем пациентам в поликлинике бесплатно выдавали розувастатин в дозе 10 мг/сут. При необходимости назначали АГП и антиангинальные средства.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение значений с распределением признаков отличным от нормального проводился с помощью критерия Манн-Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера не превышающей 5 % ($p < 0,05$). Данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении признака или $Me (-95\%ДИ; +95\%ДИ)$ – при асимметричном.

Таблица 1

	Исходная характеристика пациентов		P
	«Автодозвон» n = 437	«Отказники» n = 167	
Возраст, лет (M±SD)	60,6±8,0	60,7±7,6	нд
Вес, кг (M±SD)	83,2±16,4	82,4±17,7	нд
Мужчины (%)	31,8	32,4	нд
АГ (%)	88,8	85,0	нд
ОИМ в анамнезе (%)	17,2	12,5	нд
Курение (%)	13,7	15,5	нд
СД-2 (%)	14,9	16,2	нд
ОНМК в анамнезе (%)	4,1	4,2	нд
Уровень тревоги, баллы (Me (-95% CI; 95% CI))	8,0 (7,5;8,3)	8,0 (7,3;8,8)	нд
Уровень депрессии, баллы (Me (-95% CI; 95% CI))	6,0 (5,8;6,6)	6,0 (5,6;6,9)	нд
Баллы по опроснику Мориски – Грина (Me (-95% CI; 95% CI))	2,0(1,9;2,1)	2,0 (1,7;2,2)	нд
% комплаентных больных (4 балла по опроснику М-Г)	11,2	9,0	нд

Примечание: ОИМ – острый ИМ, СД-2 – сахарный диабет 2 типа, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2

Динамика показателей АД и липидного обмена у пациентов, согласившихся на АД и отказавшихся от него

	«Автодозвон» Me (-95% CI; 95% CI) n=437	«Отказники» Me (-95% CI; 95% CI) n=167	P
%Δ САД	-2,4 (-4,0;-0,7)	-2,9 (-6,0;0,1)	0,6
%Δ ДАД	-3,7 (-5,1;-2,3)	-1,9 (-4,5;0,8)	0,8
%Δ ОХС	-15,2 (-17,2;-12,5)	-6,3 (-10,6;-2,7)	0,0003
%Δ ТГ	-19,9 (-17,2;-7,5)	-15,2 (-18,3;-2,7)	0,08
%Δ ХС ЛНП	-27,9 (-26,5;-18,8)	-12,0 (-18,7;-5,6)	0,001
%Δ ХС ЛВП	10,4 (18,8;29,9)	6,6 (5,8;27,7)	0,046

Примечание: %Δ – изменение показателя в процентах.

В этой статье представлены результаты первого года исследования.

Результаты

Аналізу подверглись данные 604 пациентов, находившихся в гр интенсивного наблюдения: (n=323) без клиники ИБС, но с высоким и очень высоким риском осложнений атеросклероза и 281 пациент с ИБС.

Согласие на АД дали 437 (72,4%) человек – их обозначили как гр Автодозвона. Из них 221 пациент высокого риска и 216 пациентов с ИБС. Отказались от АД 167 (27,6 %) пациентов – гр Отказников. Из них 102 пациента высокого риска и 65 пациентов с ИБС. Гр были сопоставимы по возрасту, полу, уровню комплаентности (опросник Мориски – Грина), уровню тревоги и депрессии (опросник HADS) (таблица 1).

На годичном визите проводилось анкетирование пациентов, согласившихся на АД. Анкеты заполнили 228 чел. Анализ ответов показал, что 150 (65,8%)

человек прослушивали текст АД регулярно и до конца, 16 (7,0%) – «иногда», 62 (27,2%) человека не прослушивали вообще (не было звонков или сразу же вешали трубку). Таким образом, звонки, полностью или частично, в течение этого года прослушивали 72,8% пациентов, согласившихся изначально на АД.

В обеих гр за год наблюдения достоверно снизился уровень систолического АД (САД) (p<0,0001), диастолического АД (ДАД) (p<0,01), общего холестерина (ОХС) (p=0,000), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (p=0,000), триглицеридов (ТГ) (p=0,000), повысилось содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (p=0,000). Однако, степень снижения уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ, а также степень повышения ХС ЛВП в гр Автодозвона оказалась достоверно больше (таблица 2).

По количеству и структуре осложнений гр достоверно не различались (таблица 3).

Приверженность терапии по результатам теста Мориски – Грина выросла как в гр Автодозвона с 2,0 (1,9; 2,1) до 2,8 (2,6;3,0) баллов

Таблица 3

Структура осложнений в течение годовичного наблюдения

	«Автодозвон» n=437	«Отказники» n=167	p
ИМ (%)	0,7	0	
ОНМК (%)	0,5	0	
Госпитализация (%)	7,1	3,6	нд
Экстренная ангиопластика (%)	0,2	0,6	нд
Смерть (%)	0,5	0	
Всего осложнений (%)	9,0	4,2	нд

Таблица 4

Динамика показателей АД и липидного обмена у лиц, сдавших и не сдавших ДСК

	Дневник сдан Me (-95%CI; 95% CI) n=226	Дневник не сдан Me (-95%CI; 95% CI) n=378	p
%Δ САД	-3,6 (-5,8;-1,7)	-3,1 (-3,7;0,5)	нд
%Δ ДАД	-4,7 (-6,3;-2,8)	0 (-2,4;4,1)	0,07
%Δ ЧСС	-1,4 (-4,8;-1,3)	-5,1 (-6,0;0,9)	нд
%Δ ОХС	-12,0 (-15,3;-9,2)	-13,1 (-15,8;-10,3)	нд
%Δ ТГ	-13,6 (-11,1;2,3)	-19,9 (-21,3;-0,8)	<0,01
%Δ ХС ЛНП	-19,7 (-22,3;-11,3)	-25,2 (-25,9;-17,3)	нд
%Δ ХС ЛВП	7,6 (12,3;27,5)	10,3 (16,4;29,5)	нд

Примечание: %Δ – изменение показателя в процентах.

Таблица 5

Динамика показателей АД и липидного обмена у лиц, сдавших ДСК и слушавших или не слушавших телефонные звонки

	ДСК+звонки Me (-95%CI; 95% CI) n=89	ДСК Me (-95%CI; 95% CI) n=37	p
%Δ САД	-3,9 (-6,2;-0,7)	0,0 (-6,0;3,5)	нд
%Δ ДАД	-7,5 (-8,3;-3,2)	0,0 (-5,0;1,9)	0,04
%Δ ЧСС	-2,1 (-5,9;3,3)	-3,2 (-9,1;3,6)	нд
%Δ ОХС	-12,8 (-18,6;-10,3)	-6,4 (-15,4;-0,2)	нд
%ΔТГ	-18,4 (-14,8;6,9)	-0,7 (-10,0;25,0)	нд
%ΔХС ЛНП	-17,3 (-25,0;-8,3)	-22,9 (-32,2;-8,0)	нд
%Δ ХС ЛВП	5,6 (10,9;39,2)	14,1 (6,4;29,6)	нд

Примечание: %Δ – изменение показателя в процентах.

($p=0,000$), так и в гр Отказников с 2,0 (1,7; 2,2) до 2,7 (2,4;2,9) баллов ($p=0,000$). Однако у больных ИБС достоверное увеличение баллов с 2,0 (1,9;2,2) до 2,8 (2,6;3,1) отмечается только в гр Автодозвона ($p<0,00001$). В этой гр показатели теста Мориски – Грина на годовичном визите выше, чем в гр Отказников – 3,16 (2,3;3,4) vs 2,9 (2,3;3,0) ($p=0,003$). Следует отметить, что комплаентность больных ИБС согласно тесту Мориски – Грина исходно была достоверно выше – 2,0 (1,9;2,2), чем в других гр – 1,7 (1,6;1,9), $p<0,005$ и 1,9 (1,7;2,1), соответственно ($p<0,05$).

Одним из механизмов повышения приверженности терапии служит ДСК пациента. На годовичном визите ДСК сдали 226 (37,4%) пациентов. Эти лица исходно были более комплаентны, чем пациенты, не сдавшие ДСК – 2,2 (2,0; 2,4) vs 2,0 (1,7; 2,0) баллов по Мориски – Грину ($p=0,02$). У больных,

сдавших ДСК, отмечалась тенденция к более выраженному снижению ДАД. В то же время, степень снижения уровня ТГ у них была меньше (таблица 4).

Среди пациентов, гр Автодозвона, доля сдавших ДСК была больше – 67% ($p<0,0001$) (рисунок 1).

При сравнении показателей динамики АД у пациентов, сдавших ДСК и слушавших или не слушавших телефонные звонки (по результатам анкетирования), степень снижения ДАД была достоверно больше у пациентов, прослушивающих телефонные напоминания (таблица 5).

Обсуждение

Существует много свидетельств того, что многие пациенты покидают медицинское учреждение с недостаточным пониманием рекомендованной терапии [6]. Также сообщается о плохом запоминании медицинских рекомендаций с потерей

информации от 46% до 63% [7-11]. Известно, что абсолютно приверженных или не приверженных терапии пациентов не существует. Лечение хронических пациентов продолжается годами, и нередко происходят изменения как в соблюдении режима терапии, так и в образе жизни больного. Сознательное несоблюдение лечебных рекомендаций наблюдается реже, чем случайное несоблюдение в связи с пропуском приема отдельных доз [12]. Пациенты пренебрегают лечением по самым разным причинам. Некоторые жалуются на побочные эффекты (ПЭ). Другие считают, что лекарство не помогает. Третьи чувствуют, что ежедневный прием лекарства обходится им очень дорого, многие отмечают, что дело в обычной забывчивости.

В настоящем исследовании было соединено несколько методов, направленных на повышение приверженности терапии. Пациенты получали письменные рекомендации по лечению и коррекции образа жизни, им выдавались ДСК с рекомендациями по их заполнению, которые сдавались пациентами на каждом визите к врачу. Кроме того, пациенты получали телефонные напоминания о необходимости выполнять врачебные рекомендации.

По результатам годичного наблюдения в обеих гр (согласившихся на автодозвон и отказавшихся от него) отмечено достоверное снижение уровня офисного АД, ОХС, ТГ, ЛНП, повышение ЛВП. Однако в гр Автодозвона обращает на себя внимание достоверно большая степень снижения уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ и большая степень повышения ХС ЛВП.

Приверженность терапии по результатам теста Мориски – Грина выросла как в гр Автодозвона, так и в гр Отказников. Обращает на себя внимание, что у больных ИБС достоверное увеличение баллов отмечается только в гр Автодозвона с 2,0 (1,9;2,2) до 2,8 (2,6;3,1) ($p < 0,00001$). В этой гр показатели теста Мориски – Грина на годичном визите выше, чем в гр Отказников – 3,16 (2,3;3,4) vs 2,9 (2,3;3,0) ($p = 0,003$). Следует отметить, что комплаентность больных ИБС согласно тесту Мориски – Грина исходно была достоверно выше – 2,0 (1,9;2,2), чем в гр с низким и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – 1,7 (1,6;1,9) ($p < 0,005$) и 1,9 (1,7;2,1), соответственно ($p < 0,05$).

На годичном визите ДСК сдали 37,4% пациентов. Пациенты, сдавшие ДСК исходно были более комплаентными, чем пациенты, не сдавшие ДСК ($p = 0,02$). Различия в биохимических показателях через год между пациентами, сдавшими и не сдавшими ДСК, отсутствовали. В то же время, у больных, сдавших ДСК, отмечалась тенденция к более выраженному снижению ДАД.

Среди пациентов, прослушивающих телефонные звонки, доля сдавших Дневники самоконтроля составила 67%. Анализ совместного применения двух методов повышения приверженности терапии

(ДСК и АД) показал, что у пациентов, сдавших ДСК и слушавших или не слушавших телефонные звонки, степень снижения ДАД была достоверно больше у пациентов, прослушивающих телефонные напоминания. Таким образом, только выдача и заполнение ДСК не является гарантией положительного результата лечения, необходим комплекс мероприятий, а именно в настоящем исследовании – сочетание ДСК и АД.

В ранее опубликованных работах автоматизированный телефонный мониторинг заключался в том, что пациенты мониторировали свое АД дома и еженедельно сообщали по телефону диспетчеру-регистратору величины АД, приверженность АГТ и ПЭ, если они были. Позже данные передавались лечащему врачу. Через 6 мес. приверженность выросла в обеих гр, однако достоверно больше в гр со звонками. В этой же гр отмечено достоверное снижение среднего ДАД по сравнению с ДАД гр контроля ($p = 0,02$) [13]. В другом исследовании изучалась краткая и долгосрочная приверженность терапии у пациентов, которым в течение 12 нед. еженедельно звонили фармацевты и беседовали о необходимости приема препаратов, их переносимости и эффективности, ПЭ, интересовались, кем препараты были выписаны [14]. По сравнению с контрольной гр у обзваниваемых пациентов высокая приверженность терапии сохранялась в течение 2 лет. У пациентов данной гр достоверно снизился уровень ЛНП через 2 года по сравнению с контрольной гр.

В настоящем исследовании телефонных бесед врача и пациента не проводилось, использовались автоматические телефонные напоминания о необходимости выполнения врачебных рекомендаций. Такой вариант позволяет освободить медицинский персонал от приема телефонограмм и телефонных бесед (часто необоснованно долгих), что значительно уменьшает нагрузку на врача и медицинский персонал по сравнению с вышеописанными методиками.

Выводы

Применение АД (напоминаний) позволяет достоверно повысить приверженность терапии у пациентов с ИБС.

Среди пациентов, прослушивающих телефонные напоминания, доля сдавших ДСК была достоверно больше.

Интенсификация методов повышения приверженности терапии (комбинация применения АД ДСК) позволяет добиться достоверно большего снижения ДАД у наблюдаемых пациентов.

Применение системы АД позволяет в достоверно большей степени снизить уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ, а также повысить уровни ХС ЛВП по сравнению с данными показателями у пациентов, отказавшихся от телефонных напоминаний.

Литература

1. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
2. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimes on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
4. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
5. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
6. Hewson MG. Patient education through teaching for conceptual change. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 393-8.
7. Ley P. Memory for medical information. *Br J Soc Clin Psychol* 1979; 18: 245-66.
8. Ley P. Patients' understanding and recall in clinical communication failure. In: Pendleton D, Hasler J, editors. *Doctor-patient communication*. London: Academic Press, Inc. 1983; 89-107.
9. Rost K, Roter D. Predictors of recall of medication regimens and recommendations for life change in elderly patients. *Gerontologist* 1987; 27: 510-5.
10. Aronov DM, Akhmedzhanov NM, Gutkovsky LA. Efficiency of actions for fight against risk factors at the patients with CHD which are carried out by doctors of primary link (by results of polls), the Russian Cardiological J 2006; 3: 34-40. Russian (Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Гутковская Л.А. Эффективность мероприятий по борьбе с факторами риска у больных ИБС, проводимых врачами первичного звена (по результатам опросов). *Российский кардиологический журнал* 2006; 3: 34-40).
11. Britten N, Stevenson F.A, Barry C.A, Barber N, Bradley C.P. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ* 2000; 320: 484-8.
12. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ. Intentional and unintentional nonadherence to anti hypertensive medication. *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 1198-203.
13. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, et al. Evidence-Based Interventions to Improve Patient Compliance with Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1441-51.
14. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, et al. Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials. *Gerontologist* 2009; 49(4): 447-62.

Современная комбинированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе

Мычка В. Б.^{1*}, Кириллова М. Ю.¹, Кузнецова И. В.², Войченко Н. А.³, Федорович А. А.¹, Балахонова Т. В.¹, Прохорова Ю. В.⁴, Вышиванюк В. А.⁴

¹НИИ кардиологии им. А. А. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ²ГБОУ ДМО «Российская медицинская академия последипломного образования». Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Изучить эффекты применения комбинации эстрадиола с дроспиреноном (ДРСП) для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на кардиометаболические риски и субклиническое поражение сосудов у женщин в ранней постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 84 пациентки в ранней постменопаузе, которые были разделены на две группы: группа женщин, которым по показаниям при согласии после стандартного обследования гинекологом назначалась ЗГТ, содержащая 1 мг 17 β-эстрадиола и 2 мг ДРСП (Анжелик). Вторую группу составили женщины, не принимающие ЗГТ. Определялись метаболические параметры, висцеральное ожирение (ВО), суточный профиль АД, степень выраженности вегетативных расстройств, толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), артериальная жесткость и состояние микроциркуляции (МЦ) исходно и через 12 мес. наблюдения.

Результаты. ЗГТ обладает вегетокорректирующими эффектами, положительно влияет на липидный обмен, ТКИМ ОСА, артериальную жесткость, уменьшает выраженность ВО, обладает слабо выраженным антигипертензивным эффектом, а также увеличивает дилататорный резерв МЦ русла у пациенток в постменопаузе.

Заключение. Низкодозированная комбинированная, гормональная терапия, содержащая ДРСП, может рассматриваться у определенной группы женщин в ранней постменопаузе при дифференцированном подходе к назначению.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, заместительная гормональная терапия, дроспиренон.

Поступила 05/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 42-51

Modern combined hormonal therapy in early postmenopause women

Mychka V. B.^{1*}, Kirillova M. Yu.¹, Kuznetsova I. V.², Voychenko N. A.³, Fedorovich A. A.¹, Balakhonova T. V.¹, Prokhorova Yu. V.⁴, Vyshivanyuk V. A.⁴

¹A. L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Post-diploma Education. Moscow, Russia; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia. ⁴Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of hormone replacement therapy (HRT) with a combination of estradiol and drospirenone on cardiometabolic risk levels and subclinical vascular pathology among women in early postmenopause.

Material and methods. In total, 84 women in early postmenopause, who had given informed consent and underwent a standard examination, were divided into two groups: Group I (with gynaecologist-confirmed indications for HRT with Angeliq (1 mg 17 β-estradiol and 2 mg drospirenone)) and Group II (no HRT). All participants underwent the assessment of metabolic parameters, visceral obesity, intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries (CCA), arterial stiffness, and microcirculation (MC) status at baseline and 12 months later.

Results. HRT demonstrated beneficial effects on autonomic regulation, lipid metabolism, CCA IMT, and arterial stiffness. It was also associated with a reduction in visceral obesity, some antihypertensive effect, and an increase in the MC dilatation reserve in postmenopausal women.

Conclusion. Low-dose combined hormone therapy with drospirenone and estradiol could be recommended to a specific clinical group of women in early postmenopause.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, cardiovascular disease, postmenopause, hormone replacement therapy, drospirenone.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 42-51

В 2012г на Всемирном конгрессе кардиологов среди приоритетных направлений в целях снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) особое внимание было уделено женскому здоровью. Известно, что существуют гендерные

сердечно-сосудистые факторы риска (ФР). Впервые это нашло отражение в 2011г в пересмотре рекомендаций по профилактике ССЗ у женщин Американской ассоциации сердца, где помимо традиционных ФР, эксперты отдельно выделили такие особые состояния,

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: victoria-mychka@yandex.ru

Тел.: +7(495) 414 66 96

[Мычка В. Б.¹ (*контактное лицо) – в.н.с. отдела системных гипертензий, Кириллова М. Ю.¹ – аспирант отдела, Кузнецова И. В.² – профессор кафедры акушерства и гинекологии, Войченко Н. А.³ – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Федорович А. А.¹ – с.н.с. отдела новых методов исследования, Балахонова Т. В.¹ – профессор отдела новых методов диагностики, Прохорова Ю. В.⁴ – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, Вышиванюк В. А.⁴ – аспирант кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии].

как преэклампсия в анамнезе, гестационный сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), вызванная беременностью. Известно, что они могут быть ранними индикаторами сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин [1].

Манифестация ССЗ у женщин начинается позже в среднем на 10-12 лет, чем у мужчин, в основе чего, согласно современным представлениям, ключевая роль принадлежит угасанию функции яичников. Международным научным сообществом активно изучаются изменения, происходящие в организме женщины в течение жизни. На основании имеющихся данных в феврале 2012г STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) представила новые критерии оценки репродуктивного периода и выделение ранней постменопаузы для лучшего понимания врачами взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и определение возможности и необходимости своевременного вмешательства [2].

В настоящее время в России численность женщин в переходном возрасте составляет 41% (~ 39 млн.) и, по прогнозам демографов, к 2015г 46% будут в возрасте 45-65 лет [3]. Согласно данным Росстата по итогам переписи населения в 2010г число женщин в общей численности населения в Российской Федерации (РФ) составляет 53,8%, средний возраст женщин – 41,4 года. Отмечено, что увеличивается число женщин старше трудоспособного возраста и составляет 71,8% женщин в общей численности населения РФ, а трудоспособного – 48,6% женщин. По оценкам экспертов ожидаемая средняя продолжительность жизни женщин составит 74,7 лет, причем, согласно статистическим данным, > 1/3 жизни женщины приходится на период пери- и постменопаузы.

Гормональные изменения, происходящие в организме женщины при преждевременной (прекращение менструаций до 40 лет), ранней (стойкое прекращение менструации в 40-45 лет) и естественной менопаузе не только ухудшают качество жизни (КЖ) женщины, но и могут уменьшить ее продолжительность. Специфическими проявлениями в период климактерия могут стать вазомоторная нестабильность, психологические, психосоматические расстройства и урогенитальные симптомы, появление которых заставляет многих женщин обращаться за медицинской помощью, но многие из них не подозревают о долгосрочных последствиях дефицита эстрогенов, к которым в первую очередь относятся ССЗ и остеопороз. Таким образом, многие женщины в постменопаузе уже имеют латентные признаки этих заболеваний и нередко такие серьезные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ) или переломы вследствие остеопороза, возникают до первого обращения к гинекологу с вазомоторными жалобами.

У многих женщин уже в менопаузальном периоде начинают развиваться взаимосвязанные сосудистые и метаболические изменения, такие как повышение массы тела (МТ), нарушение липидного и углеводного обменов, а также эндотелиальная дисфункция (ЭД) [4]. Связанное с наступлением менопаузы изменение пропорций тела по типу андройдного ожирения способствует повышению резистентности к инсулину (ИР) на периферии наряду с повышением уровня артериального давления (АД) и ухудшением липидного профиля. Прослеживается четкая взаимосвязь между длительностью постменопаузы и уровнем АД, поскольку параллельно с изменением гормонального статуса происходит увеличение симпатического тонуса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение чувствительности к соли у женщин. С клинической точки зрения отсутствие контроля над высоким уровнем АД является одним из самых важных сердечно-сосудистых ФР у женщин в постменопаузе, т.к. в 4 раза повышается риск развития ССЗ по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД. Недавно опубликованные результаты крупного популяционного исследования еще раз подтверждают важность снижения АД у женщин для сокращения ССР по сравнению с мужчинами [5].

В последние годы в ряде работ получены интересные результаты, свидетельствующие о том, что относительно молодые и здоровые женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами отличаются от тех женщин, у которых эти проявления отсутствуют. Наблюдение за период 1995–2000 гг. когорты женщин (n=10 787) в возрасте 46-64 года в Швеции и Дании выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением риска ССЗ после корректировки с величиной индекса МТ (ИМТ), уровнем холестерина (ХС) и АГ по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали [6]. В исследовании SWAN (Study Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами с большей вероятностью выявлялись такие латентные нарушения, как ЭД или кальцификация аорты, по сравнению с женщинами без приливов [7]. Женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами демонстрировали более высокий уровень систолического АД (САД) не только в дневное время, но также и во время ночного сна по сравнению со сверстницами без симптомов. Показано, что у женщин с менопаузальными проявлениями наблюдается более низкий уровень антиокислительной активности в плазме, а именно, уменьшение концентрации сульфгидрильных групп и более высокие значения липопероксидов, чем у женщин без приливов. Таким образом, приливы у женщин в постменопаузе коррелируют с наличием окислительного процесса, в свою очередь, связанного с повышением риска ССЗ.

С учетом индивидуального профиля рисков, по-видимому, наличие выраженных приливов является индикатором латентно протекающих ССЗ и способствует значительно более высокому риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе. Этот факт может служить объяснением отрицательного влияния или отсутствия какого-либо эффекта заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на ССЗ в тех исследованиях, где терапия была назначена, в основном, бессимптомным пожилым женщинам, в то время как результаты были положительными – значимое снижение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ принимали здоровые женщины в переходный периоде по поводу вазомоторных симптомов.

Эстрогены оказывают разностороннее действие на сердечно-сосудистую систему. Отрицательные эффекты связывают с увеличением уровня триглицеридов (ТГ) и повышением С-реактивного белка (СРБ). Положительное влияние на липидный профиль выражается в снижении уровня общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеина (а) [ЛП(а)] и аполипротеина, повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосуда в ответ на ее повреждение; оказывают противовоспалительное и антиокислительное действия; увеличивают продукцию простациклина и оксида азота (NO); блокируют кальциевые каналы. Эстрогены уменьшают содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови, принимают непосредственное участие в регуляции активности симпатической нервной системы (СНС); они способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему. Описано прямое действие эстрогенов на сердце посредством эстрогеновых рецепторов (ЭР), два из которых известны как ЭР- α и ЭР- β . [8]. В настоящее время известно, что эффективность воздействия эстрогенов на сосуды зависит от исходного состояния сосудистой стенки, а также наличия и выраженности атеросклеротического процесса. Экспрессия рецепторов эстрогенов уменьшена в атеросклеротических бляшках (АБ), что ведет к снижению или отсутствию их влияния на пораженные атеросклеротические артерии. Более того, эффекты воздействия эстрогенов посредством матрикс-металлопротеиназ [9] могут различаться в зависимости от исходного состояния сосудов: в неповрежденных артериях может не возникать неблагоприятных последствий, в то время как в артерии, пораженной атеросклерозом, повышается риск возникновения надрыва и разрыва фиброзной покрышки АБ.

При комбинированной ЗГТ в состав назначаемого препарата входят прогестагены, необходимые для профилактики гиперплазии эндометрия, которые могут ослаблять или нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов. Важно отметить, что именно гестагенный компонент обеспечивает класс-зависимый эффект и оказывает большее влияние на метаболические и сердечно-сосудистые эффекты [10]. Недавние исследования показывают, что идеальные фармакологические свойства прогестина должны как можно больше соответствовать свойствам прогестерона [11]. Гормон желтого тела прогестерон снижает тонус артериол, пролиферацию ГМК коронарных артерий (КА), блокирует медленные кальциевые каналы. В почках прогестерон уменьшает реабсорбцию ионов натрия. Он оказывает позитивное влияние на липидный обмен, снижает уровни ТГ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Участвуя в регуляции свертывающей системы крови, прогестерон снижает уровень антитромбина III и концентрацию фактора VIII. Наиболее близок к прогестерону по его свойствам дроспиренон (ДРСП) – производное спиронолактона, который обладает гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антиминералкортикоидным действиями. Результаты расчетов показывают, что ДРСП характеризуется относительно слабым сродством к прогестероновым рецепторам, но он также взаимодействует с другими типами стероидных рецепторов, приводя к соответствующим эффектам. Важным свойством ДРСП является его способность взаимодействия с PPAR γ рецепторами адипоцитов висцерального жира таким образом, что, воздействуя на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен.

Несмотря на имеющиеся данные в литературе, многие вопросы, касающиеся влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, остаются невыясненными. По данным Фремингемского исследования было выявлено, что число сердечно-сосудистых осложнений в период постменопаузы увеличилось в 2,6 раза в сравнении с пременопаузой [12]. Риск развития ССЗ, связанных с наступлением хирургической менопаузы, увеличился в 2,7 раза по сравнению с периодом пременопаузы у женщин того же возраста ($p < 0,01$) и был в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой. Применение ЗГТ в этом периоде, возможно, предоставит дополнительные преимущества при влиянии на риск ССО. Так как современные препараты для ЗГТ отличаются по содержанию эстрогенов и прогестинового компонента, то требуется дальнейшее изучение их влияния на сердечно-сосудистую систему.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациенток в постменопаузе.

	I гр прием ЗГТ (1мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСП)	ГК, без ЗГТ
Количество	44	40
Возраст, лет	50,5±4,7	52,8±4,3
Возраст наступления менопаузы, лет	47,0±5,4	48,5±5,4
Длительность менопаузы, лет	3 (1-4)	3 (1-6)
Семейный анамнез ССЗ, %	40(90,9%)	33(82,5%)
САД, мм рт.ст.	124±16,8	123±13,4
ДАД, мм рт.ст.	78,2±10,8	78,7±9,4
АГ, %:	16(36,4%)	15(37,5%)
АГ 1 ст, %	13	9
АГ 2 ст, %	3	6
ИМТ, кг/м ²	28,0±4,9	29,3±5,9
Курение, %	34(77,3%)	31(77,5%)
ОХС, ммоль/л	6,1±0,9	5,9±1,2
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,8	3,7±1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,4	1,5±0,3
ТГ, ммоль/л	1,1(0,8-1,5)	1,3(1,1-1,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,8	5,3±0,7

В последнее время представляют интерес исследование влияния ЗГТ на состояние микроциркуляции (МЦ) и сосудистой стенки у женщин. Для оценки параметров МЦ в представленном исследовании применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В 2011г рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов (ЕОК) этот метод был включен в перечень рекомендованных методов для оценки функции эндотелия [13]. Для оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия используется проба с ионофорезом ацетилхолина [14] и локальная тепловая проба [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ЗГТ, содержащей низкодозированный эстроген и ДРСП на вегетативные расстройства, висцеральное ожирение, суточный профиль (СП) АД, липидный и углеводный обмены, толщину комплекса интима-медия (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), артериальную жесткость и параметры МЦ у женщин в ранней постменопаузе.

Материал и методы

Обследованы 84 женщины с диагностированным отсутствием менструальной функции в сочетании с климактерическим синдромом (КС): естественная менопауза (n=65), хирургическая менопауза (n=19); преждевременная менопауза (n=6) и ранняя менопауза (n=11)). Средний возраст пациенток составил 51,6±4,6 года. Средняя продолжительность менопаузы – 3,8±3,3 года. Женщины наблюдались в течение 12 мес. Критериями включения для женщин в постменопаузе были:

- возраст 40-61 год,
- длительность менопаузы не > 5 лет,
- дефицит эстрогенов, подтвержденный повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 30МЕ/л,

- жалобы пациенток, представленные симптомокомплексом дефицита эстрогенов,
- согласие женщин на ЗГТ,
- отсутствие противопоказаний для ЗГТ.

Критерии исключения:

- ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия;
- нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия);
- инсульт любой этиологии в анамнезе;
- АГ 3 степени, АГ эндокринного генеза;
- реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ;
- злокачественная и рефрактерная АГ;
- венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;
- наличие тромбогенных мутаций;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз злокачественного образования;
- сахарный диабет 1 и 2 типов (СД-1 и СД-2);
- нарушение функции почек и заболевания печени;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- прием гормональных препаратов в течение 6 мес. до начала исследования.

До начала исследования было получено информированное согласие женщин.

Для комплексной оценки изменений в психоэмоциональной сфере, оценки состояния сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, обследованные женщины были распределены на две группы (гр), сопоставимых по всем исследуемым параметрам. В I гр вошли 44 женщины в постменопаузе, предъявляющие урогенитальные, вазомоторные, психоэмоциональные жалобы, желающие принимать ЗГТ и не имеющие противопоказаний к ней; средний возраст пациенток составил 50,5±4,7года. ЗГТ

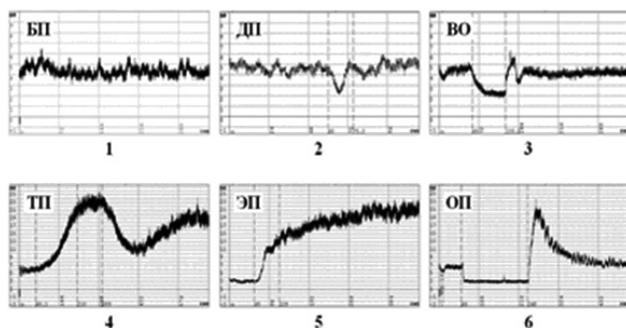


Рис. 1 ЛДФ: 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная проба (ДП); 3) проба с венозной окклюзией (ВО); 4) тепловая проба (ТП); 5) электростимуляционная проба (ЭП); 6) проба с артериальной окклюзией (ОП).

в данной гр проводилась препаратом Анжелик (БАЙЕР ШЕРИНГ ФАРМА АГ, Германия), который представляет собой комбинацию 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг ДРСП. Схема приема: по 1 таблетке ежедневно в непрерывном режиме. В Ia гр контроля (ГК) вошли 40 пациенток, не пожелавшие принимать ЗГТ, средний возраст которых составил $52,8 \pm 4,3$ года (таблица 1).

Все наблюдаемые женщины имели соответствующие жалобы, обусловленные дефицитом эстрогенов. Среди жалоб преобладали приливы жара (90%), потливость (65%), головные боли напряжения (50%), перебои в работе сердца, гипервентиляционный синдром (35%), гастроинтестинальный дискомфорт. Отмечались психоэмоциональные нарушения в виде снижения фона настроения, раздражительности, выраженной слабости, немотивированной тревоги в той или иной степени. Астенические жалобы и нарушенный сон беспокоили 70% больных.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование с определением антропометрических параметров. Лабораторные исследования включали изучение липидного спектра, уровня глюкозы, проведение теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) *per os*, гормональный анализ крови; исследовалась гемостазиограмма. При гинекологическом обследовании брали мазок на онкоцитологию с шейки матки, выполняли маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Проводили клиническое измерение АД, регистрировалась ЭКГ, изучались показатели суточного мониторинга АД (СМАД). Исходно и через 12 мес. всем женщинам проводилось анкетирование при изучении модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Исследовались ТКМ ОСА на аппарате Philips iU-22 (9МГц), параметры артериальной жесткости с использованием прибора Vasera VS 1000 (Fukuda Denshi, Япония). Исследование МЦ выполняли методом ЛДФ в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении $23 \pm 1^\circ\text{C}$ в области наружной поверхности правого предплечья при помощи одноканального лазерного анализатора кровотока ЛАКК-02 в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) и блока ЛАКК-ТЕСТ (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Прибор позволяет оценивать параметры перфузии в $\approx 1,0 \text{ мм}^3$ кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области

исследования на уровне $+32^\circ\text{C}$. ЛДФ выполняли в следующем объеме и последовательности (рисунок 1):

- базальная перфузия (БП);
- дыхательная констрикторная проба (ДП);
- констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО);
- тепловая дилататорная проба (ТП);
- электростимуляционная дилататорная проба (ЭП);
- дилататорная проба с артериальной окклюзией (ОП).

Параметры БП оценивали на протяжении 6 мин. Для оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления адаптационных резервов и скрытых нарушений в системе МЦ выполняли сначала констрикторные, а затем дилататорные функциональные пробы. Степень снижения перфузии ($\Delta M \downarrow$) при констрикторных пробах (ДП и ВО) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \times 100\%,$$

где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень перфузии до констрикторного стимула, $M_{\text{мин}}$ – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы.

Прирост перфузии ($\Delta M \uparrow$) при дилататорных пробах (ТП, ЭП, ОП) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = M_{\text{макс}} / M_{\text{баз}} \times 100\%,$$

где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень перфузии до применения дилататорного стимула, $M_{\text{макс}}$ – максимальный уровень перфузии, который рассчитывали на протяжении 3-5 кардиоциклов на высоте дилататорной реакции. Общая продолжительность комплексной оценки функционального состояния системы МЦ, включая период адаптации, составляла 65-70 мин.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «StatSoftIns.» (США) Statistica6,0 для MicrosoftWindows. Все показатели проверяли на соответствие нормальному распределению. Использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средней арифметической значения и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$), в виде медианы, или в виде процента от анализируемой группы. Сравнение групп по количественным и порядковым признакам проводилось непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни. Сравнение результатов лечения внутри групп проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Тяжесть КС оценивали при помощи анкетирования с использованием ММИ в баллах, симптомокомплексы которого оценивались по отдельности. При анализе данных не было выявлено достоверных различий между гр по изучаемым симптомокомплексам КС. В I гр женщин в постменопаузе, принимавших Анжелик, через 12 мес. наблюдалось значимое уменьшение нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных

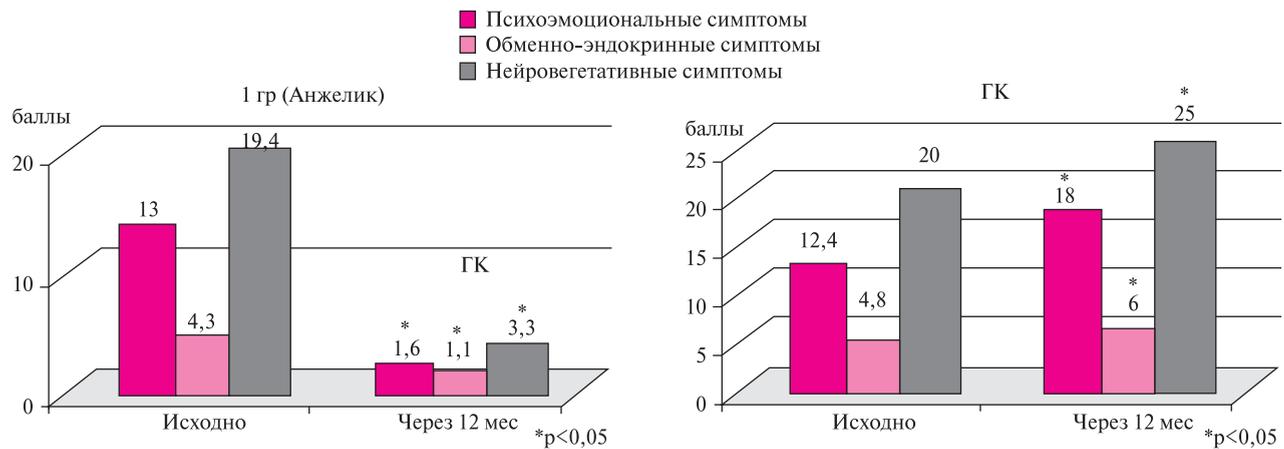


Рис. 2 Динамика ММИ исходно и через 12 мес.

нарушений. Средний балл нейровегетативных нарушений через 12 мес. снизился с $19,4 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,5$ баллов, обменно-эндокринных нарушений в среднем уменьшился с $4,3 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,2$ балла, психоэмоциональных нарушений в среднем снизился с $13,0 \pm 0,6$ до $1,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). В ГК, не принимавших ЗГТ, через 12 мес. средний балл нейровегетативных нарушений значительно повысился с $20,0 \pm 0,5$ баллов до $25,0 \pm 0,5$ баллов, средний балл обменно-эндокринных нарушений — с $4,8 \pm 0,5$ баллов до $6,0 \pm 0,5$ баллов, средний балл психоэмоциональных нарушений через 12 мес. увеличился с $12,4 \pm 0,5$ баллов до $18,0 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Таким образом, через год наблюдения выраженность всех симптомов в ГК значительно увеличилась (рисунок 2).

Через 12 мес. в I гр на фоне приема Анжелика не отмечалось значимых изменений у пациенток с нормальным уровнем АД. Уровень клинического САД составил в среднем $124,6 \pm 16,8$ мм рт.ст. до начала исследования и $119,1 \pm 12,3$ мм рт.ст. через 12 мес. наблюдения, уровень клинического диастолического АД (ДАД) составил в среднем $78,2 \pm 10,8$ мм рт.ст. и $73,4 \pm 6,9$ мм рт.ст., соответственно. В ГК отмечалось статистически значимое повышение клинического АД, но в пределах нормальных значений: САД повысилось в среднем со $123,4 \pm 13,4$ мм рт.ст. до $133,9 \pm 12,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД — в среднем с $78,9 \pm 9,4$ мм рт.ст. до $85,7 \pm 10,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). По данным СМАД в I гр, принимавших 1 мг эстрадиола и 2 мг ДРСП, не выявлено достоверных изменений показателей СМАД. В ГК достоверно увеличились максимальные и средние показатели САД со $142,4 \pm 16,4$ мм рт.ст. до $153,1 \pm 18,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), и со $117,9 \pm 12,3$ до $124,4 \pm 13,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) соответственно, среднее максимальное и среднее АД, вариабельность (Var) ДАД и пульсовое АД (ПАД), но в пределах нормальных значений. Профиль АД (степень ночного снижения САД и ДАД) статистически значимо не изменялся.

При применении частотного непараметрического анализа было выявлено, что исходно 15 (34%) женщин в I гр и 11 (28%) женщин в ГК имели

высокое нормальное АД, через 12 мес. это соотношение изменилось: только у 6 (14%) осталось высокое нормальное АД, а в ГК уже регистрировалось у 25 (63%) женщин ($p < 0,0001$). Таким образом, в I гр частота зарегистрированного высокого нормального АД снизилась с 34% до 14%, а ГК повысилась с 28% до 63%, соответственно, через 12 мес.

В настоящем исследовании в I гр женщин наблюдалась положительная динамика в виде умеренного снижения уровня АД у больных АГ 1-2 степеней. В гр женщин в постменопаузе, с впервые выявленной АГ через несколько нед. из 3 женщин с АГ 2 степени АД снизилось до нормальных значений у 2 женщин, у одной перешла в АГ 1 степени. Из 13 женщин с АГ 1 степени у 12 пациенток АД снизилось до нормальных значений, у 1 пациентки АД снизилось, но не достигло целевых значений. В ГК наблюдались изменения в неблагоприятную сторону: через несколько нед. из 9 пациенток с АГ 1 степени у 3 перешла в АГ 2 степени; у 6 пациенток с АГ 2 степени не произошло изменений. Через 12 мес. у 11 была диагностирована впервые выявленная АГ.

Исходно у $> 1/3$ женщин в постменопаузе — 32 (38%) имели 1 степень ожирения. Висцеральное ожирение регистрировалось у 58 (69%) пациенток в постменопаузе. При обследовании метаболический синдром (МС) диагностирован у 44 (57%) пациенток. У включенных пациенток гипергликемия натощак была выявлена у 6 (7%) в постменопаузе. Через 12 мес. в I гр было отмечено значимое снижение МТ, ИМТ, показателя висцерального ожирения — окружность талии (ОТ), у женщин в постменопаузе. В ГК регистрировалось значимое увеличение показателей через 12 мес. (таблица 2).

В настоящей работе оценивалось влияние ЗГТ на липидный спектр крови пациенток. Через 12 мес. в I гр выявлено значимое снижение уровня ОХС, в среднем с $6,2 \pm 0,9$ ммоль/л до $5,8 \pm 0,9$ ммоль/л, ЛНП в сыворотке крови в среднем с $3,8 \pm 0,8$ ммоль/л до $3,5 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень ТГ значимо не изменялся: исходно составил $1,1(0,8;1,5)$ ммоль/л,

Изменение МТ, ИМТ, ОТ через 12 мес. у женщин в постменопаузе, (M±sd)

Показатели	I гр		ГК	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
МТ, кг	75,0±14,6	73,6±13,8*	78,3±15,6	80,6±14,5**
ИМТ, кг/м ²	28,0±4,9	27,3±4,8*	29,3±5,9	30,3±5,5**
ОТ, см	85,0±13,0	82,8±11,3*	89,0±11,7	92,0±12,7**

Примечание: в таблице отмечены значения p (*p<0,05, **p<0,001), полученные при сравнении показателей через 12 мес. относительно исходных показателей отдельно для I гр и ГК.

через 12 мес. — 1,3(0,9; 1,5) ммоль/л. Содержание ЛВП в сыворотке крови у женщин на фоне приема ЗГТ значимо не изменилось, составляя 1,6±0,4 ммоль/л до лечения и 1,6±0,5 ммоль/л после лечения.

Через 12 мес. в ГК имелась тенденция к увеличению уровня ОХС в сыворотке крови с 5,9±1,2 ммоль/л до 6,1±1,0 ммоль/л, уровень ЛНП значимо увеличился с 3,7±1,0 ммоль/л до 4,0±1,1 ммоль/л (p<0,05). Через 12 мес. содержание ЛВП в сыворотке крови женщин значимо снизилось: с 1,5±0,3 ммоль/л до 1,4±0,3 ммоль/л (p<0,05). Содержание ТГ также значимо не изменялось: исходно 1,3 (1,1; 1,8) ммоль/л, через 12 мес. — 1,2 (0,9; 1,7) ммоль/л. В проведенном исследовании не было обнаружено достоверных изменений в уровне глюкозы натощак, а также изменений постпрандиального уровня глюкозы при ТТГ *per os* [28–30].

При ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахицефальных артерий превышение возрастной нормы показателя ТКИМ регистрировалось у 53 (83%) пациенток. При анализе величины средней ТКИМ через 12 мес. в I гр женщин выявлено статистически значимое снижение величины ТКИМ справа в среднем с 0,66±0,12 мм до 0,63±0,12 мм (p<0,05) и слева в среднем с 0,67±0,10 мм до 0,64±0,11 мм (p<0,01). Через 12 мес. в ГК величина ТКИМ значимо не изменялась: с 0,69±0,14 мм до 0,69±0,12 мм справа и с 0,70±0,19 мм до 0,70±0,17 мм через 12 мес. слева соответственно (рисунок 3).

До начала исследования гр I и ГК были сопоставимы по показателю скорости распространения пульсовой волны (СПВ), который в I гр в среднем составил 12,5±1,1 м/с и в ГК 12,9±1,0 м/с справа. Слева в среднем составила в I гр 12,6±1,1 м/с и в ГК 12,9±0,8 м/с. При изучении изменения СПВ в I гр выявлено значимое снижение этого показателя с 12,6±1,9 м/с до 12,1±1,8 м/с (p<0,05). При изучении исследуемых параметров кардио-лодыжечного сосудистого индекса (СЛИ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), индекса аугментации (ИА) не выявлено статически значимых изменений как в I гр, так и в ГК через 12 мес.

Статистически достоверной динамики по результатам ЛДФ у женщин в обеих гр не получено ни для БП, ни для одной из функциональных проб. В ГК через 12 мес. отмечается достоверное (p<0,03)

снижение дилататорного резерва МЦ русла в ответ на действие дилататорных нейропептидов С-афферентных нервных окончаний: субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП), нейрокинин А и др., при электростимуляционной пробе (ЭП). Дилататорный резерв на ТП и ОП имеет недостоверную тенденцию к снижению. В ГК через год отмечалось снижение с тенденцией к достоверности дилататорного резерва при ТП (p=0,052) и ЭП (p=0,069). Снижение уровня ОП недостоверно. Динамики со стороны констрикторной активности при всех видах сосудосуживающих стимулов в ГК не отмечается. Таким образом, при анализе функционального состояния МЦ русла через 12 мес. в I гр достоверных различий не получено только для констрикторной активности, а дилататорный резерв у женщин, получающих ЗГТ, достоверно выше на все виды сосудорасширяющих стимулов: при ТП (p=0,075), при ЭП (p=0,082) и при ОП (p<0,003) по сравнению с ГК.

На фоне назначения ЗГТ не было существенной динамики показателей креатинина, печеночных трансаминаз, калия. Параметры гемостазиограммы изменялись в референсных значениях. При регулярном наблюдении побочных эффектов (ПЭ) и противопоказаний (включая венозные и артериальные тромбозы и др.) при ЗГТ не наблюдалось, абсолютное большинство пациентов отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие ПЭ при назначении.

Обсуждение

В настоящее время представлены убедительные данные о многих благоприятных эффектах ЗГТ, основанных на доказательной медицине. Современная ЗГТ, применяемая у женщин в постменопаузе, обладает лечебным: менопаузальные симптомы, урогенитальные расстройства, наступление преждевременной и ранней менопаузы, остеопороз и др., и профилактическим действием: снижение риска рака толстого кишечника, болезни Альцгеймера, постменопаузального остеопороза. Для клинической практики актуальными являются исследования по уточнению эффективности и безопасности ЗГТ у определенной категории пациентов с КС и ее влияния на сердечно-сосудистую систему.

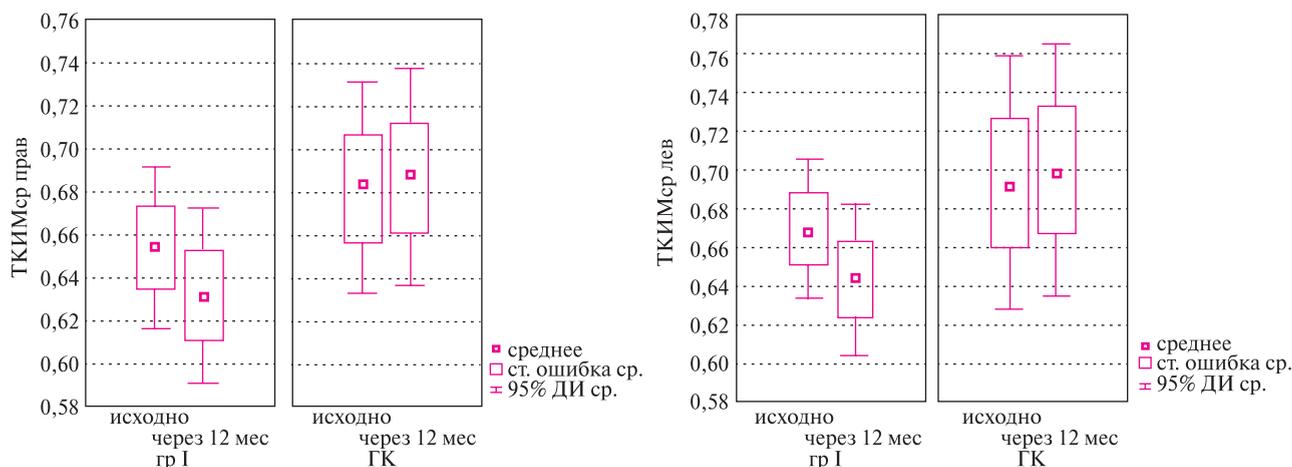


Рис. 3 Изменения величины средней ТКИМ слева и справа через 12 мес. в I гр. и ГК у женщин в постменопаузе.

В настоящей работе изучались кардиометаболические эффекты ЗГТ, содержащей эстрадиол и ДРСП, у женщин в ранней постменопаузе. Манифестация КС в виде приливов, повышенной потливости, раздражительности, эмоциональной лабильности вызывают развитие психосоциального стресса, который характеризуется головными болями напряжения, пониженной концентрацией внимания, бессонницей, депрессивными симптомами; пациентки с выраженными вазомоторными расстройствами остаются одной из самых тяжелых категорий больных. В настоящем исследовании отмечалось значимое уменьшение проявлений и интенсивности вегетативных нарушений, вызванных гормональным дисбалансом, на фоне проводимой ЗГТ, в то время как в ГК было выявлено усугубление характерных проявлений КС.

В состав комбинированной ЗГТ входит низкодозированный эстрадиол, метаболические эффекты которого реализуются через печень, где он стимулирует синтез белков. Это имеет свои положительные и отрицательные стороны, выражающиеся в увеличении синтеза апобелков липопротеинов, в улучшении липидного профиля крови, увеличении количества транспортных белков, а также в стимулировании выработки ангиотензиногена. Это ведет к увеличению уровня ренина и ангиотензина II (АТII), которые в свою очередь, стимулируют выработку альдостерона в коре надпочечников. Посредством этого эстрогены способствуют задержке натрия, воды. Однако известно, что повышенный уровень АД нормализуется, если эстрогены используются в комбинации с тиазидными диуретиками (тД) или спиронолактоном [20].

В настоящем исследовании при изучении гр женщин в ранней постменопаузе через 12 мес. выявлено снижение уровня АД у женщин при ЗГТ снизился процент женщин с АГ 1 и 2 степеней. В состав ЗГТ, назначаемой гинекологом, входил уникальный по своим свойствам прогестин – ДРСП. При использовании ДРСП

в терапевтической дозе происходит немедленная активация натрийуреза. Как селективный блокатор альдостерона, ДРСП в сочетании с натуральным эстрогеном обеспечивает снижение САД и ДАД. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП, являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин в постменопаузе, страдающих АГ [16-19]. Исходно у женщин с нормальным уровнем АД не обнаруживалось значимых изменений [20].

Помимо потери натрия, снижение уровня АД свидетельствует о непосредственном влиянии ДРСП на тканевую РААС, заключающемся в повышении растяжимости артериальной стенки. Эти свойства особенно важны у женщин в постменопаузе с АГ, развитие которой у них, как известно, в определенной степени связано с повышением жесткости стенок артерий. Наличие у ДРСП антиминералкортикоидной активности позволяет предполагать замедление прогрессирования сосудистой жесткости, что было отмечено в настоящем исследовании в виде значимого снижения СПВ по данным объемной сфигмографии.

В некоторых исследованиях среди женщин в постменопаузе было показано, что ЗГТ связана с благоприятным воздействием на липидный профиль [21]. В исследовании также через 12 мес. на фоне ЗГТ, содержащей ДРСП, отмечалась тенденция к снижению атерогенных фракций липидов и повышению ЛВП, улучшение метаболического статуса, уменьшение выраженности ВО. Результаты других исследований, в которых проводилось сравнение эффективности монотерапии эстрадиолом и комбинированным препаратом Анжелик у женщин в постменопаузе с МС и АГ, показали, что только терапия Анжеликом приводила к снижению МТ. В то время как, монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала повышение веса тела. Уровни АД и показателей липидного обмена значительно лучше снижались на фоне терапии Анжеликом

в сравнении с монотерапией эстрадиолом [16]. Через 12 мес. в ГК прогрессировали нарушения, обусловленные гормональным дисбалансом в организме, отмечалась отрицательная динамика в виде повышения уровней САД и ДАД, возрастания процента женщин с АГ 1 и 2 степеней, ухудшение показателей липидного профиля, ВО.

В представленном исследовании в гр женщин, с ЗГТ в постменопаузе, отмечено уменьшение показателя ТКИМ через год. Это согласуется с данными крупного исследования EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial), где было выявлено достоверное уменьшение ТКИМ артерий. Однако на последнем конгрессе по гинекологической эндокринологии в 2012г доложены предварительные результаты исследования KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), где по предварительным результатам было выявлено несколько подгрупп женщин на фоне приема ЗГТ с разной динамикой величины ТКИМ. В настоящее время исследователями проводится более тщательный анализ полученных данных. Продолжается исследование ELITE (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol), где оценивается влияние монотерапии эстрогенами у 643 женщин в постменопаузе на прогрессирование атеросклероза посредством дуплексного сканирования СА и определения кальциевого индекса методом компьютерной томографии.

В представленной работе также изучались указанные параметры МЦ. Во многих исследованиях показано, что эстроген и прогестерон оказывают непосредственное влияние на функциональное состояние периферических сосудов [22]. Наиболее выраженное влияние эстрогены оказывают на дилататорную функцию микрососудов, что связывают с активирующим влиянием гормона на активность NO-синтазы (NOS). У женщин среднего возраста после овариоэктомии отмечается снижение дилататорного ответа на ацетилхолин [23] и увеличение этой реакции при применении эстрогенов у женщин в постменопаузе [24]. Вазодилатация в ответ на местное тепловое воздействие является NO-опосредованной реакцией. В многочисленных работах было показано, что ингибирование NOS снижает дилататорный ответ на 28-50% при локальном нагревании кожи до 40-43°C.

В представленном исследовании не получено увеличения дилататорного ответа при ТП у женщин при ЗГТ, что согласуется с результатами ранее выполненной работы [25]. Отмечается даже достоверная тенденция к снижению уровня прироста перфузии в I гр с 683% до 628%. Полученный результат может быть обусловлен влиянием нескольких факторов или их сочетанием. К первому можно отнести возрастное снижение тепловой вазодилатации, учитывая, что повторное исследование

проводилось через 12 мес. Второй момент может заключаться в возможно антагонистичном влиянии эстрогена и прогестерона на дилататорные свойства сосудов. В ГК отмечается более существенное снижение дилататорного ответа на ТП с 610% до 531% ($p=0,052$). Исходные значения дилататорного ответа на ТП достоверно не различались, но через 12 мес. различия в ГК демонстрируют тенденцию к достоверному снижению ($p=0,075$) у женщин при ЗГТ.

Полученные результаты ТП, которая является NO-опосредованной, наглядно демонстрируют эндотелиопротективное действие женских половых гормонов. В ряде работ показано, что вазодилатация при ТП обусловлена не только эндотелий-зависимым, но и аксон-рефлекторным механизмом, обусловленным вовлечением в процесс термочувствительных С-афферентных нервных окончаний. Для изолированной оценки реакции МЦ русла кожи на дилататорное действие нейропептидов С-афферентных нервных окончаний был использован метод антидромной электростимуляции. Система ноцицепции играет существенную роль в регуляции капиллярного кровотока, что наглядно продемонстрировано в работе [26], в которой показано более чем двукратное уменьшение количества функционирующих капилляров кожи при нейтрализации чувствительных нервных окончаний кожи местным анестетиком. На фоне ЗГТ Анжеликом дилататорный ответ при ЭП практически не изменился. В I гр прирост перфузии недостоверно снизился с 682% до 680%. В ГК отмечается достоверная отрицательная динамика с 657% до 585% ($p=0,069$). Через год в I гр прирост перфузии при ЭП у женщин, получающих Анжелик, был достоверно ($p=0,082$) выше относительно ГК. Полученные результаты ЭП позволяют сделать предположение, что ЗГТ оказывает положительное влияние на сохранение чувствительности микрососудов к регуляторному действию нейропептидов С-афферентных нервных окончаний.

Не менее показательной является проба с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПОРГ). В большом популяционном исследовании (> 800 женщин из Швейцарии) было показано, что уровень ПОРГ коррелирует с сердечно-сосудистыми ФР [27]. У женщин в постменопаузе отмечается снижение уровня ПОРГ, что можно расценивать как один из неблагоприятных прогностических признаков.

В исследовании не получено достоверных различий между I гр и ГК. В I гр женщин было продемонстрировано недостоверное увеличение ПОРГ с 418% до 473%, а в ГК недостоверное снижение с 396% до 335%. Через год уровень ПОРГ в I гр был достоверно ($p<0,003$) выше, чем в ГК. Полученные результаты ОП свидетельствуют, что ЗГТ в постменопаузе улучшает уровень

ПОРГ, что, исходя из результатов работы [27] позволяет предполагать снижение ССР.

Таким образом, исследование продемонстрировало, что низкодозированная комбинированная ЗГТ, содержащая ДРСП, может рассматриваться у определенной гр женщин в ранней

постменопаузе при дифференцированном подходе к назначению. При назначении ЗГТ следует осознавать, что собой представляют метаболические и сердечно-сосудистые эффекты гормональных препаратов, и учитывать индивидуальный подход к каждой женщине.

Литература

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. A Guideline from the American Heart Association. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15(2): 105–14.
3. Suhih GT, Adamyan LV. The condition and the aspects of reproductive health in Russian population. *Contemporary technologies in diagnostics and treatment of gynecological disorders*. М.: Pantori 2007; p. 5–19 Russian (Сухих Г.Т., Адамьян Л.В. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян. М.: Пантори 2007; 5–19).
4. Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9 (Suppl 1): 19–27.
5. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women. *Hypertension* 2011; 57(3): 397–405.
6. Gast G-C M, Pop V JM, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18(2): 146–51.
7. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234–40.
8. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308(5728): 1583–77.
9. Karas R, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI timing is everything. *Menopausal Medicine* 2003; 10: 8–12.
10. Borgelt-Hansen L. Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41(6): 875–86.
11. Hodges GJ, Sharp L, Clements RE et al. Influence of age, sex, and aerobic capacity on forearm and skin blood flow and vascular conductance. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 1009–15.
12. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–52.
13. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Preven Rehabil* 2011; 18 (6): 775–89.
14. Kvermo HD, Stefanovska A, Bracic A, et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
15. Jonson JM, Kellog DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1229–38.
16. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 16(6): 716–27.
17. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48(2): 243–53.
18. Preston R, White W, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-β estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797–804.
19. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 408–41.
20. Elger W, Beier S., Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68(10–13): 891–905.
21. Saranyaratana W, Sakondhavit C, Silaruks S, et al. Effect of hormone therapy on lipid profile in menopausal women. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 Suppl 4: S37–41.
22. Sudhir K, Esler MD, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. *Hypertension* 1997; 30: 1538–43.
23. Pinto S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive women. *Hypertension* 1997; 29: 268–73.
24. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90: 786–91.
25. Brooks-Asplund EM, Kenney WL. Chronic hormone replacement therapy does not alter resting or maximal skin blood flow. *J Appl Physiol* 1998; 85: 505–10.
26. Arildsson M, Asker CL, Salerud EG, Strömberg T. Skin capillary appearance and skin microvascular perfusion due to topical application of analgesia cream. *Microvasc Res* 2000; 59: 14–23.
27. Vuilleumit P, Decosterd D, Maillard M, et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertension* 2002; 20: 1753–7.
28. Kuznetsova IV, Mychka VB, Voichenko NA, et al. Cardiovascular diseases prevention in postmenopausal women. *Menopause Selected papers of the 13th World Congress on Menopause Rome, June 8–11, 2011: 352–4.*
29. Mychka VB, Kuznetsova IV, Yureneva SV, et al. Hormonal Replacing Therapy in Women with Menopausal Symptoms and Evaluation of the Effects on Cardiovascular System. «*Gynecological Endocrinology 2012*» Vol. XXXIV №1 2012; 257–9.
30. Tolstov SN, Salov IA, Mychka VB, et al. The main approaches in managing premenopause women. *Russian journal of Cardiology* 2011; 6: 98–104. Russian (Толстов С.Н., Салов И.А., Мычка В.Б. и др. Основные принципы ведения женщин в пременопаузе. *Российский кардиологический журнал* 2011; 6: 98–104).

Гендерные особенности взаимосвязи между фибринолитической активностью крови и наличием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа в когорте москвичей старше 55 лет

Ратникова Л. А.*, Метельская В. А., Перова Н. В., Деев А. Д., Шальнова С. А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Определить, имеются ли гендерные различия во взаимосвязях между фибринолитической активностью (ФЛА) плазмы крови пожилых людей и наличием заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Материалы и методы. Представленный в работе анализ выполнен в рамках проспективного, популяционного, когортного исследования «Стресс и здоровье в России». В исследование включены проживающие в Москве, случайно отобранные из популяции лица обоего пола в возрасте ≥ 55 лет ($n=1863$). В зависимости от ФЛА системы крови, оцениваемой по времени спонтанного лизиса эуглобулиновой фракции крови (ВЛЭС), обследованных мужчин ($n=889$) и женщин ($n=974$) разделили на три группы: с нормофибринолизом (ВЛЭС 180-260 мин) с гипофибринолизом (ВЛЭС > 260 мин) и с гиперфибринолизом (ВЛЭС < 180 мин).

Результаты. В когорте пожилых москвичей выявлены различия между мужчинами и женщинами по взаимосвязи ФЛА с наличием ССЗ и сахарного диабета типа 2 (СД-2). При гипофибринолизе,

атерогенном сдвиге в липидном составе и высоком уровне инсулина в крови натошак шанс наличия таких заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), инфаркт миокарда (ИМ) и СД-2 по сравнению с группой нормофибринолиза повышен только у мужчин. Ни снижение, ни повышение ФЛА относительно нормы не связано с наличием СД-2 у женщин. У мужчин с гиперфибринолизом снижен шанс наличия АГ и СД-2, а у женщин – шанс наличия АГ, ИБС и стенокардии.

Заключение. У пожилых людей высокая ФЛА выполняет защитную функцию по отношению к заболеваниям, связанным с атеротромбозом независимо от пола. Низкая ФЛА в исследовании была связана с ростом вероятности наличия ССЗ и СД-2 только у мужчин.

Ключевые слова: фибринолиз, когорта пожилых людей, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа.

Поступила 04/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 52-58

Gender specifics of the association between blood fibrinolytic activity and cardiovascular disease or diabetes mellitus in a cohort of Muscovites aged 55 years or older

Ratnikova L. A.*, Metelskaya V. A., Perova N. V., Deev A. D., Shalnova S. A.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To investigate potential gender differences in the association between plasma fibrinolytic activity (FLA) and atherosclerotic pathology in elderly people.

Material and methods. This analysis was performed as a part of the prospective population-based cohort study “Stress, Ageing, and Health in Russia”. The study included randomly selected Moscow residents of both genders and age of ≥ 55 years ($n=1863$; 889 men and 974 women). Based on the levels of blood FLA (time of spontaneous lysis of euglobin blood fraction, or euglobin lysis time, ELT), all participants were divided into three groups: with normofibrinolysis (ELT 180-260 minutes), hypofibrinolysis (ELT >260 minutes), and hyperfibrinolysis (ELT <180 minutes).

Results. In this cohort of elderly Muscovites, the association between FLA and the presence of cardiovascular disease (CVD) or Type 2 diabetes mellitus (DM-2) differed in men and women. The link between

hypofibrinolysis, atherogenic changes in lipid profile, or high fasting levels of insulin and arterial hypertension (AH), myocardial infarction (MI), or DM-2 was present only in men. In women, either reduced or increased FLA was not related to DM-2. Men with hyperfibrinolysis demonstrated lower odds of AH and DM-2, while women with hyperfibrinolysis had lower odds of AH, coronary heart disease, or angina.

Conclusion. In elderly people, high FLA appears to provide protection against atherothrombotic pathology, regardless of gender. Low FLA was associated with higher odds of CVD and DM-2 in men only.

Key words: fibrinolysis, elderly cohort, cardiovascular disease, Type 2 diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 52-58

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: lratnikova@gnicpm.ru
Тел.: (495) 627-03-30

[Ратникова Л. А. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Метельская В. А. – руководитель отдела, Перова Н. В. – в.н.с. отдела, Деев А. Д. – руководитель лаборатории биостатистики, Шальнова С. А. – руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ].

В настоящее время проблема раннего выявления метаболических нарушений, приводящих к развитию атеросклероза и его осложнений, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и др., сохраняет свою актуальность. Нарушения в системе гемостаза, обеспечивающей основные процессы тромбообразования и фибринолиза, играют важную роль в развитии и прогрессировании заболеваний, связанных с атеросклерозом [1,2]. К настоящему времени накоплены многочисленные клинические, патоморфологические и экспериментальные данные о взаимосвязи атерогенеза и тромбогенеза; на этом основании принято понятие атеротромбоза. Образование атеросклеротической бляшки (АБ), помимо вовлечения системы транспорта холестерина (ХС), сопряжено с активацией системы гемостаза, включающей дисфункцию эндотелия, которая сопровождается увеличением тромбогенного и снижением его тромболитического потенциала [2,3]. В зоне атеросклеротического поражения артериальной стенки сосудов создается благоприятная среда для образования тромба. Это обычно сопровождается увеличением уровня фибриногена (ФБ) в крови. В физиологических условиях после образования плотного фибринового сгустка на участке повреждения эндотелия происходит регенерация ткани и лизис сгустка. Процесс лизиса осуществляется фибринолитической системой. Снижение фибринолитической активности (ФЛА), как и рост уровня ФБ, приводит к увеличению тромбогенного потенциала крови.

Нарушения в спектре липопротеинов крови с увеличением содержания общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ), входящих в состав атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) и снижением его содержания в антиатерогенных липопротеинах высокой плотности (ЛВП) способствуют патологическим изменениям в системе гемостаза, в частности, снижению ФЛА [2]. Таким образом, создаются предпосылки ускоренного тромбогенеза.

В ряде научных исследований были обнаружены различия во взаимосвязи факторов риска (ФР) с ССЗ и СД-2 между мужчинами и женщинами. Известно, что одним из основных ФР для ССЗ и СД-2 является метаболический синдром (МС). В работе [4] описана когорта лиц из популяции Северо-Восточной Италии, у которых было показано, что при наличии МС у мужчин почти в 6 раз выше риск развития ССЗ, чем у женщин. В популяции лиц из Великобритании выявлено, что взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка (СРБ), ФБ, тканевого активатора плазминогена (ТАП) в крови и компонентами МС у женщин была более выражена по сравнению с мужчинами [5]. У женщин увеличение отношения ОХС/ХС ЛВП и уровня

липопротеина а [ЛП(а)] представляют более значимые ФР развития коронарных эпизодов, чем у мужчин. В то же время повышенный уровень ХС ЛВП ($>1,17$ ммоль/л) у женщин обладает более значимым защитным действием по сравнению с мужчинами [6]. Что касается ранних ФР развития СД-2 [7], то по результатам исследования [8], у женщин – это нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), а у мужчин – повышенный уровень глюкозы в крови, взятой натощак. Различия в распространенности МС и отдельных его компонентов между мужчинами и женщинами были обнаружены и в когортном, популяционном исследовании, проведенном на этой же выборке москвичей > 55 лет. Оказалось, что среди женщин комплекс метаболических нарушений встречается почти в 2 раза чаще, чем среди мужчин – 41,7% vs 26,8% ($p<0,05$); при этом наличие МС ассоциировалось с повышенным уровнем ФБ только у мужчин, а со сниженной ФЛА и у мужчин, и у женщин [8]. Таким образом, описаны важные различия между полами в уровне метаболических факторов, вовлеченных в увеличение риска заболеваний, связанных с атеросклерозом.

В предыдущем исследовании на когорте пожилых москвичей ($n=1000$) была показана взаимосвязь между ФЛА и показателями липидного и углеводного обменов [9].

Цель настоящей работы – определить, имеются ли гендерные различия во взаимосвязи между ФЛА плазмы крови пожилых людей и наличием заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Материал и методы

Представленный в работе анализ проведен в рамках проспективного, популяционного, когортного исследования «Стресс и здоровье в России», протокол которого описан ранее [10]. В исследование включены проживающие в Москве, случайно отобранные из популяции, лица обоего пола в возрасте ≥ 55 лет ($n=1863$), из которых женщины составили 52,3% ($n=974$). Средний возраст участников исследования – $68,50 \pm 6,41$ лет.

Антропометрические характеристики пациентов включали определение веса тела (в кг) и роста (в м) с расчетом индекса массы тела Кетле (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) и измерение окружности талии (ОТ).

Артериальную гипертонию (АГ) диагностировали при уровне артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или приеме антигипертензивных препаратов (АГП). Диагноз инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, ишемической болезни сердца (ИБС) и СД-2 ставили при наличии в анамнезе этих заболеваний, диагностированных клинически.

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак. Сыворотку крови получали центрифугированием при 4°C в течение 15 мин при 2500 об/мин. Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли энзиматически на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония) с помощью

Характеристики когорты пожилых москвичей в зависимости от ФЛА (M±m)

Показатели	Пол	Гипофибринолиз	Нормофибринолиз	Гиперфибринолиз
		1 гр. ВЛЭС>260мин	2 гр. ВЛЭС=180-260мин	3 гр. ВЛЭС<180мин
Возраст, годы	Мужчины (а)	68,4 ± 8,0 p=0,314	69,0 ± 8,2	72,0 ± 8,0 p<0,0001
	Женщины (б)	67,0 ± 7,2 p=0,046	68,0 ± 7,2	69,0 ± 7,1 p=0,210
ОТ, см	Мужчины (а)	100,7 ± 0,6 p<0,0001	96,7 ± 0,6	88,8 ± 0,9 p<0,0001
	Женщины (б)	93,2 ± 0,6 p<0,0001	89,7 ± 0,5	80,7 ± 1,2 p<0,0001
ИМТ, кг/м ²	Мужчины (а)	29,1±4,9 p<0,0001	27,5±4,0	24,9 ± 3,7 p<0,0001
	Женщины (б)	30,7 ± 5,1 p<0,0001	29,0 ± 4,5	25,1 ± 4,0 p<0,0001

Примечание: p – при сравнении с гр. нормофибринолиза.

наборов фирмы «Diasys» (Германия). Содержание ХС ЛВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих ЛНП и ЛОНП натриевой солью фосфовольфрамовой кислоты. Уровень глюкозы и СРБ оценивали на том же анализаторе с использованием наборов той же фирмы.

Содержание инсулина в сыворотке крови определяли с помощью наборов для радиоиммунного анализа фирмы «Иммунотех» (Чехия). Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли в образцах цельной крови методом ионообменной хроматографии.

Показатели системы гемостаза анализировали в цитратной плазме. Образцы крови брали натощак в стандартные пробирки с 3,8% раствором трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 9:1 и центрифугировали при 4°C в течение 10 мин при 3000 об/мин. Плазму отбирали в пластиковые пробирки для дальнейшего исследования.

Уровень ФБ в цитратной плазме крови оценивали методом Клаусса на коагулометре «Thrombostat 2» (Германия), используя наборы фирмы «Медиолаб».

ФЛА оценивали стандартным методом Ковальского и др. по времени спонтанного лизиса эритроцитарного сгустка (ВЛЭС), образованного в ответ на добавление 0,025M хлористого кальция к эритроцитарной фракции цитратной плазмы крови. Короткое время лизиса соответствует высокой ФЛА, тогда как удлиненное свидетельствует о снижении активности фибринолиза. За нормофибринолиз принимали ВЛЭС 180–260 мин; значения > 260 мин считали гипофибринолизом; значения < 180 мин – гиперфибринолизом [11].

Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических параметров проводили в соответствии с требованиями ФСВОК.

Статистический анализ данных выполняли в системе SAS (версия 6.12) с вычислением стандартных характеристик распределения изучаемых переменных: средних (M), стандартных ошибок средних (SEM), и т.д. Для изучения связи ФЛА с рядом клинических состояний

использовали метод логистической регрессии этих переменных с величиной ФЛА. В качестве референсного состояния рассматривали норму ФЛА. Вычисляли стандартизованные по полу и возрасту отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). В качестве критериев значимости использованы F-критерий дисперсионного анализа и критерий Вальда (Wald's chi-square).

Результаты и обсуждение

В зависимости от ФЛА системы крови всех обследуемых мужчин (n=889) и женщин (n=974) разделили на три группы (гр.): мужчины с гипофибринолизом составили гр. 1а (n=318, 36%), женщины с гипофибринолизом – гр. 1б (n=496, 51%), мужчины с нормофибринолизом – гр. 2а (n=388, 44%), женщины – гр. 2б (n=373, 38%), мужчины с гиперфибринолизом – гр. 3а (n=183, 20%) и женщины – гр. 3б (n=105, 11%). Таким образом, наибольшую гр. среди мужчин составили лица с нормофибринолизом, а среди женщин – гр с гипофибринолизом. Гр. с гиперфибринолизом и мужчин и женщин оказались существенно меньшими, чем каждая из двух других гр. (таблицы 1, 2, 3).

У мужчин и женщин с гипофибринолизом средние значения ОТ и ИМТ были достоверно выше, чем в гр. с нормофибринолизом (таблица 1). Взаимосвязь Ож, в т.ч. и абдоминального (АО), с низкой ФЛА не зависела от пола. У мужчин и женщин с гиперфибринолизом средние значения ИМТ и ОТ были достоверно ниже, чем в гр. с нормофибринолизом (таблица 1), т.е. низкие значения этих параметров и у мужчин, и у женщин одинаково сопряжены с высокой ФЛА.

При гипофибринолизе как у мужчин, так и у женщин уровень в крови ТГ был выше на 16% и на 11%, соответственно, а уровень ХС ЛВП ниже на 10% и 7%, соответственно, по сравнению с гр. нормофибринолиза (таблицы 2, 1а, 1б). Уровни

Таблица 2

Показатели липидного спектра, гемостаза, углеводного обмена и СРБ у обследуемой когорты москвичей > 55 лет (M±m)

Показатели	Пол	Гипофибринолиз 1 гр.	Нормофибринолиз 2 гр.	Гиперфибринолиз 3 гр.
ВЛЭС	Мужчины (а)	302 ± 1,68	230 ± 1,26	135 ± 2,04
	Женщины (б)	303 ± 1,30	232 ± 1,20	141 ± 2,47
ОХС, ммоль/л	Мужчины (а)	5,62 ± 0,06 p=0,86	5,64 ± 0,06	5,50 ± 0,09 p=0,18
	Женщины (б)	6,36 ± 0,06 p=0,39	6,28 ± 0,06	5,86 ± 0,12 p=0,025
ХС ЛНП, ммоль/л	Мужчины (а)	3,81 ± 0,06 p=0,94	3,80 ± 0,05	3,73 ± 0,08 p=0,49
	Женщины (б)	4,41 ± 0,05 p=0,28	4,32 ± 0,05	4,03 ± 0,11 p=0,018
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины (а)	1,13 ± 0,02 p<0,0001	1,25 ± 0,02	1,30 ± 0,02 p=0,068
	Женщины (б)	1,26±0,02 p<0,0001	1,36 ± 0,02	1,50±0,03 p<0,0001
ТГ, ммоль/л	Мужчины (а)	1,53 ± 0,04 p=0,0092	1,32 ± 0,04	1,03 ± 0,06 p<0,0001
	Женщины (б)	1,48±0,04 p=0,0092	1,33 ± 0,04	0,98±0,08 p<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	Мужчины (а)	6,46 ± 0,09 p=0,062	6,23 ± 0,08	5,68 ± 0,13 p=0,003
	Женщины (б)	6,06 ± 0,08 p=0,30	5,93 ± 0,09	5,48 ± 0,17 p=0,021
HbA1c, %	Мужчины (а)	6,17±0,05 p=0,03	6,02 ± 0,05	5,70 ± 0,07 p=0,0002
	Женщины (б)	6,07 ± 0,05 p=0,97	6,07 ± 0,05	5,82 ± 0,09 p=0,017
Инсулин, мкЕд/мл	Мужчины (а)	11,2±0,4 p<0,0001	9,0 ± 0,4	6,4 ± 0,5 p<0,0001
	Женщины (б)	11,9 ± 0,4 p=0,002	10,3 ± 0,4	7,1 ± 0,8 p=0,0002
ФБ, г/л	Мужчины (а)	4,30 ± 0,04 p<0,0001	3,59 ± 0,04	3,70 ± 0,06 p=0,10
	Женщины (б)	4,13 ± 0,04 p<0,0001	3,50 ± 0,04	3,61 ± 0,08 p=0,24
СРБ, мг/л	Мужчины (а)	5,0 ± 0,3 p<0,0001	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,4 p=0,57
	Женщины (б)	3,97 ± 0,26 p<0,0001	2,42 ± 0,28	1,70 ± 0,54 p=0,23

Примечание: p – при сравнении с гр. нормофибринолиза.

ОХС и ХС ЛНП в этих гр. практически не отличались от гр. нормы.

Анализ показателей углеводного обмена выявил некоторые различия между мужчинами и женщинами с гипофибринолизом: при повышенном уровне инсулина в крови у тех и других по сравнению с гр. нормы на 24% и 16%, соответственно, достоверно повышенный уровень HbA1c и тенденцию к более высокому уровню глюкозы наблюдали только у мужчин. В гр. с низкой ФЛА и у мужчин и у женщин был достоверно выше уровень в крови СРБ на 100% и 39%, соответственно, и ФБ на 20% и 18%, соответственно (таблица 2, 1а, 1б).

При гиперфибринолизе и у мужчин, и у женщин оказался более низким по сравнению с гр. нормы уровень ТГ в крови на 22% и 26%, соответственно, в то же время достоверно сниженный уровень ОХС на 7% и ХС ЛНП на 7% отмечен только у женщин. У женщин же обнаружен и повышенный уровень ХС ЛВП в крови на 10%, в то время как у мужчин имела место лишь тенденция к повышению этого показателя. При гиперфибринолизе независимо от пола были снижены уровни инсулина, глюкозы и HbA1c в крови, но концентрации СРБ и фибриногена в крови существенно не отличались от гр. нормы (таблица 2, 1а, 1б).

Различие шансов наличия заболеваний в зависимости от ФЛА у мужчин и женщин из когорты москвичей > 55 лет

Заболевания	Пол	Гипофибринолиз	Гиперфибринолиз
		1 гр. ОШ (ДИ 95%)	3 гр. ОШ (ДИ 95%)
АГ	Мужчины (а)	1,494(1,035 – 2,159) p=0,032	0,519(0,352 – 0,767) p=0,001
	Женщины (б)	1,168(0,854 – 1,598) p=0,33	0,430(0,270 – 0,684) p=0,0004
Стенокардия	Мужчины (а)	1,289(0,942 – 1,764) p=0,11	0,994(0,685 – 1,443) p=0,98
	Женщины (б)	1,110(0,841 – 1,486) p=0,44	0,647(0,406 – 1,032) p=0,067
ИМ	Мужчины (а)	1,529(0,996-2,343) p=0,05	1,023(0,608 – 1,719) p=0,93
	Женщины (б)	1,070(0,582 – 1,967) p=0,25	0,483(0,139 – 1,677) p=0,83
ИБС	Мужчины (а)	1,290(0,944 – 1,765) p=0,11	0,972(0,670 – 1,111) p=0,88
	Женщины (б)	1,103(0,830 – 1,466) p=0,50	0,608(0,381 – 0,970) p=0,037
СД-2	Мужчины (а)	1,938(1,220 – 3,079) p=0,0051	0,307(0,126 – 0,747) p=0,0092
	Женщины (б)	1,100(0,732 – 1,654) p=0,65	0,605(0,276 – 1,330) p=0,21

В системе фибринолиза основным компонентом, осуществляющим лизис фибринового сгустка, является сериновая протеаза плазмин. В плазме этот фермент образуется из неактивного плазминогена под действием его активаторов. Активность фибринолиза регулируется с помощью комплекса систем активаторов и ингибиторов, среди которых основными являются тканевой активатор плазминогена (ТАП) и ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1 (ИТАП-1). Соотношение между этими компонентами в значительной мере определяет ФЛА. В возрастных гр. людей ИТАП-1 играет центральную роль в таких субклинических состояниях, как воспаление, атеросклероз, инсулинорезистентность (ИР) [12].

Обнаруженное сочетание метаболических нарушений у лиц с гипофибринолизом, согласно данным литературы, сопровождается обычно повышенными уровнем и активностью ИТАП-1, основного регулятора фибринолиза [12]. Повышение уровня ИТАП-1 в крови реализуется в пропорциональном снижении ФЛА [13,14], поскольку он способен инактивировать ТАП, образуя с ним неактивный комплекс. Изучение механизма синтеза ИТАП-1 показало, что в регуляции его синтеза участвуют компоненты липидного спектра и инсулин. В культуре гепатоцитов человека инсулин способен стимулировать транскрипционную активность гена ИТАП-1 и увеличивать эндогенный уровень мРНК ИТАП-1 [15]. В работе на клеточной культуре адипоцитов мыши продемонстрирована активация инсулином и ТГ синтеза

ИТАП-1 на уровне транскрипции [16]. При сравнении синтеза ингибитора в различных жировых тканях выяснилось, что его синтез протекает активнее в адипоцитах висцерального жира, чем периферического [7,17]. Иными словами, при АО происходит избыточный синтез ингибитора фибринолиза, и, как результат, снижение ФЛА. Установлено увеличение экспрессии ИТАП-1 в атеросклеротических повреждениях и АБ, что подтверждает первичную роль этого адипокина в терогенном процессе [18]. В своем исследовании [19] показано, что, когда повреждение сосуда связано с активацией системы коагуляции и образованием фибрина, ИТАП-1 может проявлять атерогенные свойства, стабилизируя фибрин и обеспечивая миграцию гладкомышечных клеток к месту повреждения. Напротив, в отсутствие образования фибрина ИТАП-1 может подавлять миграцию клеток внутри стенки сосуда, ингибируя урокиназу и/или блокируя взаимодействие между клетками и витронектином во внеклеточном матриксе. Антимиграционный эффект ИТАП-1 проявляется как ингибирование интимальной гиперплазии и подавление скопления клеток в фиброзной крышке АБ. Это способствует ее разрушению [20,21]. Таким образом, ИТАП-1 участвует в дестабилизации АБ, вызывая острые клинические состояния.

В настоящем исследовании низкая ФЛА (таблицы 2, 1) была сопряжена с АО, повышенным уровнем инсулина и ТГ, а также более низким уровнем ХС ЛВП относительно других гр, что

можно объяснить с позиции приведенной выше регуляции уровня ИТАП-1. Данные, полученные при обследовании когорты пожилых москвичей, вполне согласуются с результатами других исследований, в которых сниженная ФЛА и/или высокий уровень в крови ИТАП-1 сопровождаются нарушениями в системе транспорта липидов и углеводного обмена [22,23]. Однако в настоящем исследовании показано, что при повышенной относительно нормы ФЛА у мужчин и женщин представленной выборки уровни атерогенных липидов ниже, а уровень ХС ЛВП выше, чем в гр. нормы. В гр. с гиперфибринолизом наблюдались более низкие уровни инсулина и глюкозы как свободной, так и в комплексе с гемоглобином, что может свидетельствовать об активировании углеводного обмена.

При изучении связи ФЛА с рядом клинических состояний методом логистической регрессии было показано, что у мужчин с низкой ФЛА (таблица 3, 1а), высоким уровнем ФБ и более атерогенным липидным профилем вероятность наличия АГ на 49% выше, и на 53% выше вероятность наличия ИМ, чем в гр. нормы. У женщин с гипофибринолизом и высоким уровнем ФБ (таблица 3, 1б) различий в вероятности наличия ССЗ по сравнению с женщинами с нормальным фибринолизом не обнаружено, несмотря на признаки АО, более высокое содержание в крови ТГ и низкий уровень ХС ЛВП относительно гр. с нормофибринолизом. Повышенный уровень инсулина, глюкозы и HbA1c в крови мужчин на фоне гипофибринолиза ассоциируется с более высокой вероятностью наличия СД-2 (на 94%) по сравнению с гр. нормы, в то время как у женщин с гипофибринолизом при высоком уровне инсулина не выявлено достоверных различий с гр. нормы в уровне глюкозы и HbA1c и нет различия в вероятности наличия СД-2 (таблица 3, 1а, 1б). Такое различие в риске заболеваний между полами, по-видимому, связано с тем, что для женского организма, в отличие от мужского, повышения уровня ФБ и ТГ и снижения ХС ЛВП при низкой ФЛА недостаточно для увеличения шанса наличия ССЗ. Результаты настоящего исследования подтверждают выводы других работ [4,6], где показано, что у мужчин с компонентами МС в несколько раз выше риск развития ССЗ, чем у женщин с МС. В этих работах авторы объясняют такое гендерное различие положительной ролью эстрогенов в организме женщин, т.к. обследуемые женщины находились в пременопаузальном возрасте. В настоящей работе обследовалась гр. женщин в постменопаузальном возрасте, у которых уровень в крови эстрогенов сравним с уровнем этих гормонов у мужчин, однако шанс наличия ССЗ у них тоже ниже, чем у

мужчин. По-видимому, не только эстрогены участвуют в защите женского организма от ССЗ.

Повышенная ФЛА и сниженный уровень ТГ у мужчин из гр. 3а сопряжены со снижением на 48% вероятности наличия АГ по сравнению с гр. нормы, и на 69% – СД-2 на фоне снижения показателей углеводного обмена (таблица 3, 3а). Высокая ФЛА и неатерогенный спектр липопротеинов у женщин из гр. 3б реализуется в более низком шансе наличия таких заболеваний, как АГ на 57%, ИБС на 39% в сравнении с нормой, и есть тенденция к снижению вероятности наличия стенокардии (таблица 3, 3б).

Таким образом, повышенная ФЛА ассоциируется с защитным действием у женщин относительно наличия ССЗ. Возможно, свой положительный вклад у женщин вносит и более высокий уровень ХС ЛВП [6] при гиперфибринолизе. Более низкие показатели углеводного обмена у женщин этой гр. (сравнимые с показателями у мужчин 3 гр.) не отразились на вероятности наличия заболевания СД-2 по сравнению с гр. нормы (таблица 3, 3б и 2б): возможно, при гиперфибринолизе снижение уровня показателей углеводного обмена не достигают у женщин уровня, необходимого для снижения шанса наличия СД-2.

Заключение

В когорте москвичей > 55 лет были выявлены различия взаимосвязи ФЛА с шансом наличия ССЗ и СД-2 у мужчин и женщин. При низкой ФЛА только у мужчин повышен шанс наличия таких заболеваний, как АГ, ИМ и СД-2. Женщины при сходных с мужчинами ФР более устойчивы к ССЗ. Ни снижение, ни повышение ФЛА относительно нормы не оказало существенного влияния на шансы наличия СД-2 у женщин.

На основании изложенного материала можно заключить, что высокая ФЛА у пожилых людей выполняет защитную функцию по отношению к заболеваниям, связанным с атеротромбозом, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин при гиперфибринолизе снижается вероятность наличия АГ и СД-2, а у женщин – вероятность наличия АГ, ИБС и стенокардии.

Благодарности: авторы благодарят старших научных сотрудников О.А. Литинскую и Н.Г. Гуманову за определение показателей липидного спектра и уровня инсулина.

Настоящее исследование выполнено в рамках гранта Национального Института старения США (грант № R 01 AG 026786).

Литература

1. Borissoff J, Spronk H, ten Cate H. The hemostasis system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1746-60.
2. Juhan-Vague I, Collen D. On the role of coagulation and fibrinolysis in atherosclerosis. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 427-38.
3. Borissoff J, Heeneman S, Kilinc E, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation* 2010; 122(8): 821-30.
4. Novelletto BF, Guzzinati S, Avogaro A. Prevalence of metabolic syndrome and its relationship with clinically prevalent cardiovascular disease in the Veneto region, Northeastern Italy. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10(1): 56-62.
5. Rudnicka AR, Rumley A, Whincup PH, et al. Sex Differences in the Relationship between inflammatory and haemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 birth cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9(12): 2337-44.
6. Scialvo M. Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(2): 125-41.
7. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(3): 136-47.
8. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome among elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; doi:10.1016/j.archger.2011.09.005.
9. Ratnikova LA, Metelskaya VA, Shalnova SA, et al. Relationship between activity of fibrinolysis, parameters of lipid spectrum and carbohydrate metabolism. *Kardiologija* 2010; 2: 45-50. Russian (Ратникова Л.А., Метельская В.А., Шальнова С.А. Взаимосвязь между активностью фибринолиза, показателями липидного состава крови и углеводного обмена. *Кардиология* 2010; 2: 45-50.
10. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293-313.
11. Clinical laboratory analytics. Ed. Menshikov V.V. Moscow. "Labpress" 2000, v. III, p 317. Russian (Клиническая лабораторная аналитика. Под ред. Меньшикова В.В., М «Лабпресс» 2000; т. III: 317 с).
12. Cesari M, Pahor M, Incalzi R. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor Linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(5): e72-91.
13. Juhan-Vague I, Vague P, Alessi MC, et al. Relationships between plasma insulin, triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes Metab* 1987; 13 (3/2): 331-6.
14. Urano T, Sumiyoshi K, Takada Y, Takada A. PAI-1 plays an important role in the expression of t-PA activity in the euglobulin clot lysis by controlling the concentration of free t-PA. *Thromb Haemost* 1991; 66 (4): 474-8.
15. Okazaki M, Iwasaki Y, He Jing, et al. Insulin enhancement of cytokine-induced coagulation/Inflammation-related gene transcription in hepatocytes. *Endocr J* 2008; 55 (6): 967-75.
16. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H. Effects of metabolic risk factors on production of plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin by adipocytes. *Circ J* 2008; 72: 844-6.
17. Juhan-Vague I, Alessi M. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 656-60.
18. Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 77-82.
19. Fay WP, Garg N, Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1231-7.
20. Schneider DJ, Hayes M, Wadsworth M, et al. Attenuation of neointimal vascular smooth muscle cellularity in atheroma by plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1). *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 1091-2103.
21. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. *Circulation* 1999; 99: 2496-8.
22. Rocha E, Paramo JA. The relationship between impaired fibrinolysis and coronary heart disease: role for PAI-1. *Fibrinolysis* 1994; 8: 294-303.
23. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575-9.

Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете

Татарченко И. П.¹, Позднякова Н. В.^{1,2*}, Мордовина А. Г.^{1,2}, Морозова О. И.¹, Рублева Е. В.¹

¹ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития России; ²ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №59» ФМБА России. Пенза, Россия

Цель. Изучить динамику структурно-функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) и вазомоторной функции эндотелия артерий у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) при диастолической сердечной недостаточности (СН) на фоне терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II (АРА) ольмесартаном.

Материал и методы. Наблюдали 56 больных (26 мужчин и 30 женщин) с признаками ХСН I-II ФК (NYHA) и нарушением диастолической функции ЛЖ по типу аномальной релаксации, с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ > 50%, средний возраст – 58,2±5,3 лет. Обязательным условием включения было наличие СД-2 длительностью < 15 лет с момента установления диагноза, при условии лечения сахароснижающими препаратами per os.

Результаты. Основные патогенетические механизмы формирования диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения вазомоторной

функции сосудистого эндотелия при СД-2 связаны с развитием центральной гиперсимпатикотонии и активизацией тканевой ренин-ангиотензиновой системы.

Заключение. Курсовая терапия ольмесартаном через 30 нед. обеспечивает положительную динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и показателей диастолической функции, улучшение вазомоторной функции эндотелия артерий, снижая риск развития ишемии миокарда.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, дисфункция эндотелия артерий, сахарный диабет, антагонисты рецепторов ангиотензина.

Поступила 22/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 59-64

Therapy potential for the correction of cardiovascular disturbances in diabetes mellitus

Tatarchenko I. P.¹, Pozdnyakova N. V.^{1,2*}, Mordovina A. G.^{1,2}, Morozova O. I.¹, Rubleva E. V.¹

¹Penza Institute of Medical Post-diploma Education; ²Medical Centre No. 59, Federal Medical and Biological Agency. Penza, Russia

Aim. To study the dynamics of left ventricular (LV) structure and function, as well as vasomotor activity of arterial endothelium, in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and diastolic heart failure (DHF) who are treated with an angiotensin II receptor antagonist olmesartan.

Material and methods. The study included 56 patients (26 men and 30 women; mean age 58,2±5,3 years) with NYHA Functional Class I-II chronic heart failure (CHF), diastolic LV dysfunction (abnormal relaxation), and LV ejection fraction (EF) >50%. Other inclusion criteria were DM-2 duration <15 years and per os glucose-lowering treatment.

Results. The major pathogenetic mechanisms of LV diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in DM-2 are linked to the development of central sympathetic hyperactivation and activation of the tissue renin-angiotensin system.

Conclusion. After 30 weeks of olmesartan therapy, LV structure and geometry, LV diastolic function, and vasomotor activity of arterial endothelium had improved, which was expected to reduce the risk of myocardial ischemia.

Key words: cardiac remodelling, endothelial dysfunction, diabetes mellitus, angiotensin receptor antagonists.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 59-64

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности у больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2) являются кардиоваскулярные нарушения [1]. Сочетание специфических факторов (гипергликемии, гиперинсулинемии (ГИ), инсулинорезистентности (ИР)), является пусковым механизмом активации окислительного стресса (ОС) и эндотелиальной дисфункции (ЭД), ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые занимают ведущее место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах [2].

Среди больных СД-2 велика распространенность повышенного артериального давления (АД): до 80% больных страдают артериальной гипертензией (АГ), что связывают с общим метаболическим дефектом – ИР, которая клинически может дебютировать повышением АД, приводя в последующем к нарушению углеводного обмена [3]. Доказано, что ранним маркером поражения миокарда при АГ следует считать диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДД ЛЖ). Повышение жесткости миокарда и нарушение релаксации ЛЖ определяют степень выраженности ДД ЛЖ [4]. Результаты исследований

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru

Тел.: (8412) 60-34-96

[Татарченко И. П.¹ – зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Позднякова Н. В.^{1,2*} (*контактное лицо) – ¹профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ²главный терапевт, Мордовина А. Г.^{1,2} – ¹доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ²врач-эндокринолог, Морозова О. И.¹ – профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Рублева Е. В.¹ – аспирант кафедры].

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Больные СД-2 n = 56
Мужчины/женщины (n)	26/30
Возраст (годы)	58,2 ± 5,3
Курение (n)	32
ИМТ (кг/м ²)	33,1 ± 1,2
АГ степень (n/%):	
1	35/62,5
2	21/37,5
Стабильная стенокардия напряжения (n):	
I ФК	10
II ФК	30
III ФК	16
Отягощенный наследственный анамнез	
по СД (n/%)	48/85,7
по ССЗ (n/%)	50/89,3
Длительность заболеваний (годы):	
АГ	12,5 ± 3,4
СД	7,6 ± 3,2
ИБС	5,4 ± 2,5
ДЛП* (n/%)	53/94,6
Признаки ХСН (n):	
I ФК	20/35,7
II ФК	36/64,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, * – ОХС > 5,0 ммоль/л и/или ХС ЛНП > 3 ммоль/л при ХС ЛВП < 1 ммоль/л; n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование.

последних лет подтверждают, что именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам [5], повышая риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО); причем прогрессирование сердечной недостаточности (СН) при СД-2 возможно, несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной фракции выброса (ФВ) [6].

Сочетание АГ и СД-2, осложненное хронической СН (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ, диктует необходимость понимания терапии, влияющей на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. В связи с этим особое значение приобретает изучение органопротективных эффектов при СД-2. Учитывая важную роль метаболических нарушений в патогенезе ССО, при выборе терапии необходимо оценивать влияние препарата на углеводный и липидный обмены.

Цель исследования – изучение структурно-функциональных показателей ЛЖ и вазомоторной функции эндотелия артерий у больных СД-2 при диастолической СН на фоне терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II (АРА) олесартаном.

Материал и методы

В рамках открытого, контролируемого исследования наблюдали 56 больных (26 мужчин и 30 женщин) с признаками ХСН I-II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и нарушением диастолической функции ЛЖ по типу

аномальной релаксации, с ФВ ЛЖ > 50%. Средний возраст – 58,2±5,3 лет. Обязательным условием включения было наличие СД-2 длительностью < 15 лет с момента установления диагноза при условии лечения сахароснижающими препаратами *per os*. Критерии исключения: АГ 3 степени (АД > 180/110 мм рт. ст.); наличие клапанных пороков сердца, наличие хронической печеночной и почечной недостаточности, наличие инфаркта миокарда (ИМ) или мозгового инсульта (МИ) давностью < 2 лет. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Лекарственная терапия включала антиагреганты и статины в целевых дозах, сахароснижающие препараты *per os*, нитраты в режиме по требованию. После 2-недельного периода «отмывания препаратов» в случае, если обследуемые постоянно принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или АРА, в комплекс лечения включали олесартана медоксомил (Кардосал®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ, Германия). Начальная доза – 20 мг однократно в сут, контроль дозы проводили каждые 2 нед. с коррекцией на 4 и 8 нед. лечения. С 10 по 30 нед. курсовой терапии у 7 пациентов суточная доза препарата составила 10 мг, у 25 – 20 мг, у 24 больных дополнительно к 20 мг олесартана медоксомил добавлен тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид – Гхт) в дозе 12,5 мг (использовали Кардосал® плюс). Контроль за эффективностью лечения

Таблица 2

Динамика показателей СМ ЭКГ и АД на фоне терапии

Показатель	исходно	через 30 нед.
показатели СМАД		
САД ₂₄ (мм рт.ст.)	151,4 ± 8,3*	129,1 ± 3,3
ДАД ₂₄ (мм рт.ст.)	89,3 ± 6,7*	78,2 ± 4,1
Var ₂₄ САД (мм рт.ст.)	20,8 ± 2,8*	14,5 ± 1,9
Var ₂₄ ДАД (мм рт.ст.)	15,4 ± 2,3*	9,9 ± 1,1
ИВ ₂₄ гипертензии САД (%)	79,6 ± 4,8*	27,3 ± 4,5
ИВ ₂₄ гипертензии ДАД (%)	66,7 ± 3,4*	23,8 ± 3,6
СУП САД (мм рт.ст./ч)	29,5 ± 3,8	11,9 ± 1,7
СУП ДАД (мм рт.ст./ч)	17,9 ± 4,1	7,6 ± 2,6
показатели СМ ЭКГ		
СИМ (мин)	45,3 ± 3,2*	20,7 ± 1,4
ББИМ (мин)	15,7 ± 2,5	10,3 ± 1,3
БИМ (мин)	30,1 ± 2,1*	9,9 ± 1,5
Глубина депрессии сегмента ST (мм)		
средняя	1,53 ± 0,4	1,3 ± 0,2
максимальная	2,5 ± 0,2*	1,7 ± 0,3

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 30 нед. терапии.

осуществляли по динамике клинических показателей, гемодинамических параметров, морфофункциональных параметров левых камер сердца, показателей вазомоторной функции эндотелия артерий. Клинико-инструментальные исследования проводили исходно, на 10 нед. и в конце 30-недельного периода лечения.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате SonoAce X8 («Medison») с использованием режимов цветного доплеровского картирования, тканевого доплера (ТД), импульсного и непрерывноволнового доплеров. Изучали структурно-геометрические показатели: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ); конечно-диастолический, конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ). Типы ремоделирования ЛЖ выделяли по классификации Ganau A, et al. [7] на основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ. При оценке систолической функции ЛЖ учитывали ФВ (%); фракцию систолического укорочения передне-заднего размера ЛЖ (ΔS) (%); локальную сократимость миокарда. Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ анализировали по показателям трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в раннюю и позднюю диастолу (Е, А, м/с), по соотношению Е/А, времени замедления потока (DT, мс), времени изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), продолжительности диастолы (ЕТ). При ТД оценивали максимальные скорости движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана: S' (см/с) – пиковую систолическую скорость; E' (см/с) – пиковую скорость раннего диастолического расслабления; A' (см/с) – пиковую скорость в фазу систолы предсердий, отношение E'/A'.

Для оценки вазомоторной функции (ВФ) эндотелия артерий использовали пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) – определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) [8], прирост диаметра (D) ПА < 10% расценивали как нарушение ВФ.

При суточном мониторинге АД (СМАД) с использованием аппарата ТМ-2425/ТМ-2025 (AND) учитывали усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за три временных периода: 24 ч (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САДд, ДАДд) и ночь (САДн, ДАДн); «нагрузку давлением» по индексу времени (ИВ); вариабельность АД (ВАР); скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД. При анализе суточного ритма определяли степень ночного снижения (СНС) АД.

Для проведения СМ ЭКГ использовали комплекс «Astrocard» (ЗАО «Медитек»). Регистрировали сигнал в течение 24 ч с расположением электродов на грудной клетке для получения модифицированных отведений V₂, V₅ и AVF. При анализе учитывали характер нарушений ритма и проводимости, оценивали суточную продолжительность ишемии миокарда, количество болевых (БИМ) и безболевых (ББИМ) эпизодов ишемии, глубину депрессии сегмента ST.

При оценке углеводного обмена определяли показатели: уровень гликемии натощак в капиллярной крови с использованием глюкозооксидазного метода, а также постпрандиальной (через 2 ч после еды) гликемии (ммоль/л) на каждом визите; гликированный гемоглобин (HbA1c, %) – исходно, через 12 и 30 нед. наблюдения. Уровень HbA1c определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением в автоматическом анализаторе «Diastat» («Bio-Rad»). При изучении липидного спектра крови использовали анализатор Metrolab-2300 («Metrolab»). Оценивали показатели общего холестерина (ОХС, ммоль/л), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП, ммоль/л), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л).

Статистическую обработку результатов осуществляли, применяя программу Microsoft Office Excel 7.0 с использованием стандартных методов вариационной

Динамика показателей ЭхоКГ у больных на фоне терапии

Показатели	исходно	через 30 нед.	p
КДО, мл	168,8 ± 6,2	149,7 ± 4,1	0,041
КСО, мл	68,1 ± 3,1	61,4 ± 2,9	0,043
ФВ, %	55,6 ± 2,5	60,3 ± 1,6	0,027
ΔS, %	31,7 ± 0,9	35,4 ± 0,8	0,036
ОТС ЛЖ	0,46 ± 0,08	0,42 ± 0,05	0,039
ИММ ЛЖ, г/м ²	126,4 ± 5,7	117,8 ± 4,5	0,026
Е/А	0,76 ± 0,1	1,18 ± 0,09	0,042
IVRT, мс	98,9 ± 8,7	79,2 ± 2,9	0,02
DT, мс	227 ± 12,6	179 ± 7,2	0,03
Е'/А'	0,83 ± 0,09	0,97 ± 0,1	0,048

статистики, данные представлены в виде $M \pm m$. Сравнение переменных проводилось с применением критерия χ^2 , при оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона (r). При исследовании взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). За статистическую достоверность различий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

В таблицах 2 и 3 представлены данные по функциональным методам исследования: исходные и полученные через 30 нед. лечения.

При оценке суточного ритма АД патологический профиль выявлен у 89,3% больных, из них у 75% пациентов отсутствовало физиологическое снижение уровня АД в ночное время («non-dipper»). Случаи извращенного суточного ритма АД с преимущественно ночной АГ отмечены в 8 (14,3%) наблюдениях. Исходно у больных СД-2 выявлены повышенные значения САД₂₄ и ДАД₂₄, СУП АД при выраженном ИВ АГ за сут.

Анализ данных ОТС ЛЖ и ИММЛЖ позволил определить наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ у 14 (25%) больных, концентрического ремоделирования ЛЖ у 21 (37,5%), концентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) – у 19 (33,9%) больных, нормальная геометрия ЛЖ отмечена лишь в 2 (3,6%) случаях. Установлена корреляционная связь между недостаточной СНС АД и ИММЛЖ ($r=0,64$, $p=0,003$), ОТС ЛЖ ($r=0,59$, $p=0,002$), что указывает на вероятность значимости нарушений суточного профиля АД при формировании ГЛЖ у больных СД-2. Подтверждением этого может послужить связь между ИВАГ по ДАД₂₄ и соотношением Е/А ($R=0,63$, $p<0,02$), IVRT ($r=0,58$, $p<0,02$).

При анализе основных показателей ДФ и отдельных параметров, отражающих процесс ремоделирования ЛЖ, установлена обратная связь: между соотношением Е/А и ИММЛЖ ($r=-0,57$; $p=0,04$), ОТС ЛЖ ($r=-0,62$; $p=0,02$); между Е'/А' и ИММ ЛЖ ($r=-0,65$; $p=0,03$), ОТС ЛЖ ($r=-0,69$; $p=0,03$).

Периоды ББИМ зарегистрированы у 92,8% больных, БИМ выявлены у 66% пациентов в виде загрудинной сжимающей боли, чувства дискомфорта в груди, сопровождающегося появлением одышки. При анализе суточного тренда сегмента ST и дневниковой записи пациентов в 60,7% наблюдениях отмечено сочетание БИМ и ББИМ. Лишь у 5,3% больных СД-2 выделены только БИМ, тогда как в 32,1% случаях ишемические эпизоды депрессии ST сегмента в течение суток не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями.

При изучении функциональных особенностей сосудов заслуживают внимания результаты по определению ЭЗВД ПА. Во всех случаях диагностирована вазомоторная ЭД, индуцированная напряжением сдвига. Д ПА после снятия манжеты по группе увеличился лишь на $3,7 \pm 1,1\%$ от исходного значения. При этом у 53,6% ($n=30$) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. $< 10\%$ от исходного, у 26,8% ($n=15$) – в виде отсутствия прироста Д ПА и у 9,6% ($n=11$) больных – в виде патологической вазоконстрикции.

Интересен факт, что у больных СД-2 с наличием только эпизодов ББИМ (32,1%) отмечена ЭД в виде отсутствия прироста Д ПА и в виде патологической вазоконстрикции – 14,2% и 17,9% наблюдений, соответственно.

Корреляционный анализ показал достоверную связь между ЭЗВД ПА и продолжительностью эпизодов ББИМ ($R= -0,65$, $p<0,01$), ИММ ЛЖ ($r= -0,72$; $p<0,01$), ОТС ЛЖ ($r= -0,56$; $p<0,01$); между ЭЗВД ПА и HbA1c ($r= 0,59$, $p<0,05$).

На фоне лечения олесартаном по данным клинических измерений АД у больных СД-2 во время контрольных визитов отмечено достоверное снижение офисного САД и ДАД, причем целевой уровень АД достигнут по САД у 94,6% больных, по ДАД – у 93% ($p<0,05$). Через 30 нед. на фоне курсовой терапии получено достоверное снижение САД₂₄ и ДАД₂₄ при уменьшении Вар САД и ДАД за сут

($p < 0,05$). Терапия олмесартаном позволила обеспечить снижение показателей СУП АД. Величина СУП САД уменьшилась на 49%, ДАД – на 51,4% при снижении СУП САД на 69%, ДАД на 62,9% ($p < 0,03$).

Улучшение показателей АД сопровождалось изменением суточного профиля АД. Возросло число «dipper» – нормальная величина суточного индекса отмечена у 51,8% ($n=29$) пациентов; уменьшилось число «non-dipper» до 48,2% ($n=27$) пациентов, не было зафиксировано ни одного случая с преимущественно ночным повышением АД.

На субъективное улучшение физического состояния указали 87,5% больных СД-2. При анализе ангинозных приступов в группе к 30 нед. наблюдения отмечено достоверное снижение приступов стенокардии с $21,7 \pm 2,1$ до $14,3 \pm 1,1$ эпизодов за нед., что подтверждено данными анализа холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ: уменьшились количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда. Необходимо учесть, что положительная динамика в большей степени отмечена по показателям ББИМ.

Данные ПРГ позволили отметить улучшение сосудодвигательной функции, индуцированное напряжением сдвига, с приростом ЭЗВД с $3,7 \pm 1,1\%$ до $7,2 \pm 1,1\%$. Уменьшилось количество больных с нарушением ВФ эндотелия до 46,4%, в т.ч. количество лиц с патологической вазоконстрикцией/отсутствием вазодилатации при выполнении ПРГ уменьшилось до 21,4%.

Отмечена положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ: уменьшение КДО на 7,5%, КСО на 8,1%; увеличение ФВ на 5,4%, ΔS на 6,2% ($p < 0,05$). При анализе показателей ТМДП получено снижение значения IVRT на 25%, DT на 13,9% с приростом соотношения E/A на 23%, E'/A' на 14%.

На фоне курсовой терапии олмесартаном не наблюдали достоверного изменения уровня глюкозы крови натощак исходно и через 30 нед. – $7,6 \pm 0,7$ ммоль/л и $7,3 \pm 0,6$ ммоль/л, соответственно, ($p=0,052$), постпрандиальный уровень гликемии снизился незначительно – $8,83 \pm 0,5$ ммоль/л и $8,5 \pm 0,61$ ммоль/л ($p < 0,05$) при отсутствии динамики HbA1c – $7,7 \pm 0,4\%$ и $7,2 \pm 0,35\%$ ($p=0,053$).

Исходно у 94,6% больных СД-2 регистрировались проявления дислипидемии (ДЛП), на фоне курсовой терапии олмесартаном через 30 нед. получена слабоположительная динамика показателей липидного обмена со снижением ОХС на 15%, ТГ на 12%, ХС ЛНП на 16%, увеличением ХС ЛВП на 14% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Эксперты ВОЗ признают СД неинфекционной эпидемией и утверждают о связанных с ним сердечно-сосудистых событиях (ССС), представляющих серьезную медико-социальную проблему. При этом главная задача состоит в замедлении развития

макрососудистых осложнений, обусловленных метаболическими отклонениями и приводящих к прогрессированию атеросклероза, сердечно-сосудистым катастрофам [3].

Известно, что у больных с ИР вазодилатирующий эффект инсулина блокируется, а развитие ГИ активирует ряд механизмов, способствующих повышению тонического напряжения сосудистой стенки. В условиях ИР происходит активация симпатической нервной системы (СНС), сопровождающаяся повышением контрактильности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. При ГИ повышается продукция эндотелиальными клетками вазоконстрикторов: эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А2 (ТхА2), недостаточная продукция оксида азота (NO), снижение простаглицлина, которые проявляют вазодилатирующие эффекты [9]. У больных СД-2 повышена чувствительность к ангиотензину II (АТ II) и норадреналину, оказывающим сосудосуживающее действие. Данными механизмами объясняем выявленные в исследовании у всех больных СД-2 нарушения вазомоторной функции эндотелия.

Несомненно, нарушения функции эндотелия коронарных артерий (КА) сопровождаются снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, играют значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. Однако при нарушении углеводного обмена возможно атипичное течение ишемической болезни сердца (ИБС), что затрудняет диагностику коронарной недостаточности [10]. Это находит подтверждение в полученных результатах при анализе суточного тренда сегмента ST: у 93% больных регистрировалась ББИМ, при этом в 32,1% случаях ишемические эпизоды депрессии ST сегмента не проявлялись какими-либо субъективными ощущениями, и именно у данных пациентов отмечена ЭД в виде отсутствия прироста Д ПА и в виде патологической вазоконстрикции.

Свои особенности имеет суточный профиль АД у больных на фоне СД, наблюдается недостаточное снижение АД в ночные часы и ночная АГ, повышенные величины УП и СУП АД. Причины видимо в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которую часто связывают при СД-2 с возникновением центральной гиперсимпатикотонии в условиях ИР.

Доказана значимость тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС), обеспечивающей медленное регулирующее воздействие на структуру и функцию органов и тканей. Ее активность в тканях остается высокой даже в случае нормализации концентрации ренина и АТ II в плазме периферической крови. При СД-2 обнаружен специфический механизм активации локальных РАС: в условиях ИР не происходит подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена, что приводит

к усилению секреции ангиотензиногена и формированию ангиотензиновых пептидов [11].

Следствием повышения тканевого миокардиального АТ II через повреждающее воздействие на АТ₁-рецепторы является пролиферация фибробластов и усиление продукции коллагена, что ведет к нарастанию жесткости ЛЖ и уменьшает его способность к расслаблению, способствуя формированию ДД ЛЖ [12]. Необходимо учесть мнение [13] о патогенетической взаимосвязи развития ХСН, ДД ЛЖ и ГЛЖ, при этом утверждается, что процесс ремоделирования ЛЖ при ХСН должен оцениваться не только по степени дилатации и ГЛЖ, но и по выраженности нарушения диастолической функции ЛЖ.

Исключить в судьбе больного СД-2 развитие ремоделирования ЛЖ и ДД не представляется возможным, однако определенные усилия в терапии должны быть направлены, в т.ч. и на попытки замедлить развитие ГЛЖ и ДД ЛЖ.

Полученный эффект в улучшении диастолической функции связан со сложными механизмами регуляции циркадной Вар АД, снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. Именно активность локальных РАС и альтернативных путей превращения АТ II вносит решающий вклад в поддержание высокого уровня АД и развития поражения органов-мишеней (ПОМ) у больных АГ. Специфическая блокада АТ₁-рецепторов позволяет обеспечить не только желаемый антигипертензивный эффект, но и органопротективный за счет стимуляции АТ₂-рецепторов, что способствуют вазодилатации и ослаблению пролиферативного действия АТ II в отношении клеток сосудов и сердца,

обеспечивает снижение пред- и постнагрузки, уменьшается диастолический стресс миокарда ЛЖ, увеличивается податливость миокарда [14, 15].

Назначая АРА, рассчитывают не только на антигипертензивный эффект, который достигается при блокаде плазменной РАС, но и на органопротекторные свойства АРА, проявляющиеся при их длительном применении.

Особенности действия антагонистов АТ₁-рецепторов у лиц с нарушениями углеводного обмена позволяют их рассматривать в данном случае как препараты выбора. Длительное применение антагониста АТ₁-рецепторов олмесартана не ухудшает показателей глюкозы и HbA_{1c} в крови при слабо положительном влиянии на липидный профиль крови.

Таким образом, при СД-2 основные патогенетические механизмы формирования ДД ЛЖ и нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия связаны с развитием центральной гиперсимпатикотонии и активизацией тканевой РАС под воздействием ИР, компенсаторной ГИ и гипергликемии.

С точки зрения профилактики ССО ведущей задачей терапии у больных СД-2 является снижение центральной гиперсимпатикотонии и уменьшение активации тканевой РАС. Курсовая терапия олмесартаном (Кардосал®) через 30 нед. обеспечивает положительную динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и показателей диастолической функции, не угнетая сократительной способности, улучшение вазомоторной функции эндотелия артерий, снижая риск развития ишемии миокарда, улучшение показателей липидного обмена.

Литература

- Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003; 20(9):693-702.
- Basta G, Del Turco S, De Caterina R. Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Recenti Prog Med* 2004; 95: 67-80.
- Dedov EE, Shestakova MV. Diabetes mellitus and arterial hypertension. М.: Medical informational Agency; 2006. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Медицинское информационное агентство 2006).
- Shlyakhto EV, Schwartz EI, Nefedova UB, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive patients: prevalence, hemodynamic, demographic and genetic determinants. *Heart Failure* 2003; 4: 187-9. Russian (Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты. Сердечная недостаточность 2003; 4: 187-9).
- Grewal J, McCully RB, Kane GC, et al. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 2009; 301: 286-94.
- Lee PW, Zhang Q, Yip GW, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 521-9.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *JACC* 1992; 19: 1550-8.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Velliquette RA, Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:1104-11.
- Tatarchenko IP, Pozdnyakova NV, Mordovina AG, Morozova OI. Dysfunction of vascular endothelium in the evaluation of episodes of myocardial ischemia in type 2 diabetes. *Problems of Endocrin* 2009; 6: 7-11. Russian (Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Мордовина А.Г., Морозова О.И. Дисфункция сосудистого эндотелия в оценке эпизодов ишемии миокарда при сахарном диабете 2 типа. Проблемы эндокринологии 2009; 6: 7-11).
- Dedov EE, Aleksandrov AA. Diabetes mellitus and AT1-receptor antagonists: in search of solution. *Rus J Med* 2005; 11: 11-6. Russian (Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет и антагонисты АТ1-рецепторов: в поисках золотого ключика. Русский медицинский журнал 2005; 11: 11-6).
- Ohara T, Little WC. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(6): 613-21.
- Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart* 2010; 96(14): 1147-53.
- Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487-96.
- Brown B, Hall A. Renin-angiotensin system: the weight of evidence. *Am J Hypertens* 2005; 18: 127S-33.

Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование)

Шальнова С. А.¹, Жукова В. А.^{1*}, Метельская В. А.¹, Деев А. Д.¹, Худяков М. Б.¹, Александри А. Л.¹, Баланова Ю. А.¹, Капустина А. В.¹, Константинов В. В.¹, Кукушкин С. К.¹, Платонова Е. В.¹, Школьников М. А.², Киселева Н. В.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²ФГБУ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. Москва, Россия

Актуальность проблемы. Повышение артериального давления (АД) влияет на возникновение воспаления в сосудистой стенке. Вместе с тем, существует мнение, что воспаление само по себе может быть независимым фактором риска (ФР) развития артериальной гипертензии (АГ).

Цель. Изучить, являются ли ассоциации повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) с АГ независимыми от традиционных ФР.

Материал и методы. Результаты получены в рамках одномоментного исследования, включающего 1876 (47,9% мужчин) москвичей в возрасте ≥ 55 лет, участников проспективного исследования «Стресс, старение и здоровье». В ходе исследования изучались социально-демографические характеристики, поведенческие привычки, регистрировались антропометрические показатели и ЭКГ в покое, измерялось АД, определялись показатели липидного обмена. В качестве зависимой переменной использовался уровень СРБ > 3 мг/л. Статистический анализ включал метод логистической

регрессии, отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. Выявлены положительные ассоциации между АГ и СРБ > 3 мг/л. В модели, стандартизованной на пол и возраст, ОШ СРБ > 3 мг/л у лиц с АГ в сравнении с референсной группой составило 1,688 (1,323, 2,154) ($p=0,0001$). В полной модели, включающей пол, возраст, уровень образования, курение, употребление легких спиртных напитков, абдоминальное ожирение, высокий индекс атерогенности, наличие ИБС, ОШ осталось статистически значимым 1,450 (1,127, 1,864) $p=0,004$.

Заключение. Положительные ассоциации повышенного уровня СРБ с повышенным уровнем АД у пожилых москвичей не зависят от ФР и ИБС.

Ключевые слова: С-реактивный белок, артериальная гипертензия, воспаление, атеросклероз, факторы риска.

Поступила 20/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 65-69

Association between C-reactive protein and blood pressure in a cohort of elderly Muscovites: epidemiological study data

Shalnova S. A.¹, Zhukova V. A.^{1*}, Metelskaya V. A.¹, Deev A. D.¹, Khudyakov M. B.¹, Aleksandri A. L.¹, Balanova Yu. A.¹, Kapustina A. V.¹, Konstantinov V. V.¹, Kukushkin S. K.¹, Platonova E. V.¹, Shkolnikova M. A.², Kiseleva N. V.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Moscow Research Institute of Pediatrics and Child Surgery. Moscow, Russia

Background. The elevation of blood pressure (BP) affects the development of vascular inflammation. At the same time, it has been suggested that inflammation itself could be an independent risk factor (RF) of arterial hypertension (AH) development.

Aim. To investigate whether the association between increased levels of C-reactive protein (CRP) and AH is independent from classical RFs.

Material and methods. The data were obtained during a cross-sectional survey of 1876 Muscovites (47,9% men) aged ≥ 55 years, who participated in the prospective study "Stress, Ageing, and Health in Russia". In all participants, socio-demographic characteristics, health behaviours, parameters of anthropometry and rest electrocardiography (ECG) were assessed. The levels of BP and blood lipids were also measured. The outcome variable was an increase in CRP levels (>3 mg/l). Statistical methods included logistic regression; the risk estimates were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results. There was a positive link between AH and CRP levels of >3 mg/l. After adjustment for age and sex, OR of increased CRP levels in hypertensive participants vs. their AH-free peers was 1,688 (95% CI 1,323-2,154; $p=0,0001$). In the final model (adjustment for age, sex, educational level, smoking, alcohol consumption, abdominal obesity, high atherogenicity index, and coronary heart disease, CHD), this effect remained statistically significant (OR 1,450; 95% CI 1,127-1,864; $p=0,004$).

Conclusion. In elderly Muscovites, a positive association between increased CRP levels and the elevation of BP was independent from RFs and CHD.

Key words: C-reactive protein, arterial hypertension, inflammation, atherosclerosis, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 65-69

©Коллектив авторов 2012

e-mail: vika_gukova@mail.ru

[Шальнова С. А.¹ – руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, Жукова В. А.¹ (*контактное лицо) – соискатель отдела, Метельская В. А.¹ – руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Деев А. Д.¹ – руководитель лаборатории биостатистики, Худяков М. Б.¹ – ст. инженер отдела эпидемиологии ХНИЗ, Александри А. Л.¹ – с.н.с. отдела, Баланова Ю. А.¹ – с.н.с. отдела, Капустина А. В.¹ – с.н.с. отдела, Константинов В. В.¹ – в.н.с. отдела, Кукушкин С. К.¹ – в.н.с. отдела, Платонова Е. В.¹ – н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в практике хронических неинфекционных заболеваний, Школьников М. А.² – руководитель детского центра нарушений сердечного ритма, Киселева Н. В. – в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Известно, что С-реактивный белок (СРБ) ассоциируется с повышенным риском инфарктов (ИМ) и инсультов (МИ) [1,2]. В то же время, в последние годы появляется все больше доказательств, что воспаление положительно ассоциируется с уровнем артериального давления (АД) [3-7]. В частности, в обзоре [5] приведены современные доказательства участия воспаления в развитии и патофизиологии артериальной гипертензии (АГ). Некоторые авторы полагают, что АГ может рассматриваться как субклинический воспалительный процесс [8, 9].

Предполагают, что увеличение уровня СРБ может вызывать повышение АД за счет снижения продукции оксида азота (NO) в эндотелиальных сосудах клеток [10,11], что приводит к сужению сосудов и росту продукции эндотелина 1 (ЭТ-1) [12]. В то же время субклиническое воспаление в сосудистой стенке может стимулировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13,14]. Вместе с тем, хотя причинно-следственные отношения между воспалением, эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и нарушениями РААС остаются не достаточно ясными, маркеры воспаления ассоциируются с повреждением сосудов и могут быть предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15]. Большинство исследований, посвященных изучению роли воспаления при повышенном АД, проводились на выборках пациентов среднего возраста.

Целью настоящего исследования было изучение ассоциаций между АГ и СРБ у лиц ≥ 55 лет.

Материал и методы

Одномоментное исследование проводилось на представительной выборке, сформированной случайно из неорганизованного населения г. Москвы, обследованного ранее в разные годы в ГНИЦ ПМ и являлось частью проспективного популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России» (The Stress, Aging and Health Study in Russia (SAHR) [16].

Обследованы 1876 человек, что составило 64%, от числа подлежащих обследованию. Все обследованные опрашивались по стандартной анкете, включавшей социально-демографические показатели (пол, возраст, образование), анамнез (наличие заболеваний), поведенческие привычки.

Взятие крови из вены производилось утром натощак. Содержание общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови определяли энзиматически на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония) с помощью наборов фирмы «Human» (Германия). Содержание последних определяли после осаждения из сыворотки аполипопротеинов (апо) В-содержащих липопротеидов низкой плотности (ЛНП) Na-солью фосфовольфрамовой кислоты. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на том же анализаторе с использованием наборов фирмы «Human». Концентрацию СРБ в крови определяли высокочувствительным методом иммунофелометрии с применением антисывороток фирмы «Behring» (Германия). Повышенным считался уровень СРБ > 3 мг/л согласно рекомендациям АНА 2003 (American Heart Association). В ходе обследования измерялись, рост, вес, окружность талии (ОТ), регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях. При анализе ЭКГ использовали Миннесотский код (МК). Уровень АД измерялся дважды с интервалом $\sim 2-3$ мин, в анализ включали среднее из двух измерений. АГ регистрировалась при уровнях АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., и/или при приеме антигипертензивных препаратов в течение последних 2 нед. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали при наличии хотя бы одного из следующих критериев: перенесенный ИМ (МК с 111 по 127), ишемия без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (41,2 и/или 51,2 без 31,33 по МК), стенокардия по кардиологическому вопроснику.

В анализ включали пол, возраст, уровень образования (ниже среднего, среднее, выше среднего), курение (курит, не курит), употребление спиртных напитков, абдоминальное ожирение (АО) в соответствии с рекомендациями NCEP – ATP III (National Cholesterol Education

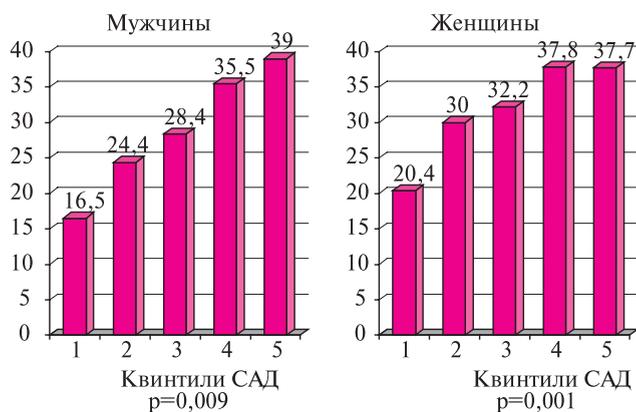


Рис. 1 Распространенность повышенного СРБ (>3,0 мг/л) в квинтилях САД у мужчин и женщин.

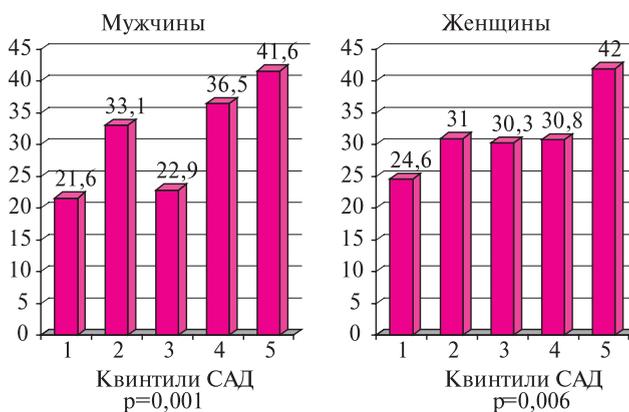


Рис. 2 Распространенность повышенного СРБ (>3,0 мг/л) в квинтилях ДАД у мужчин и женщин.

Таблица 1

Некоторые социально-демографические характеристики обследованной выборки:

Показатель	Мужчины	Женщины
Доля включенных в анализ (%)	47,9	52,1
Средний возраст (лет)	67,7 (7,3)*	68,9 (8,2)
Образование (%)		
Ниже среднего	12,9	8,7
Среднее	34,5	35,1
Выше среднего	52,6	56,2
Поведенческие привычки (%)		
Курение в настоящее время	24,8	8,5
Бросили курить	40,8	10,7
Не употребляли алкоголь в течение последнего года	15,8	25,6
Чрезмерное употребление алкоголя	3,6	23,3
Метаболические показатели (%)		
АО	57,1	54,5
Повышенный ОХС	88,1	70,1
Повышенный ИА>4,0	39,3	40,3
СРБ (мг/л)	3,40 (5,7)	3,152 (4,55)
Повышенный СРБ (%)	30,8	31,6
САД (мм рт.ст.)	144,9 (23,8)	140,0 (22,9)
ДАД (мм рт.ст.)	83,4 (12,8)	79,6 (12,3)
Заболевания (%)		
АГ	75,6	72,5
ИБС	44,7	36,8

Примечание: в скобках указано стандартное отклонение.

Таблица 2

Распространенность повышенного уровня СРБ и стандартизованные на возраст и пол ОШ у лиц с АГ

	Распространенность повышенного СРБ (%)	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины (n= 886)	33,3	1,615	1,136; 2,296	<0,008
Женщины (n= 964)	34,9	1,737	1,249; 2,415	<0,001
Вся выборка (n=1850)	34,1	1,678	1,320; 2,134	<0,0001

Program – Adult Treatment Panel III) [17], индекс атерогенности (ИА) > 4, рассчитанный по формуле: ОХС – ХС ЛВП/ ХС ЛВП, наличие ИБС. Методы исследования были стандартизованы.

Статистический анализ проводили с помощью системы SAS (версия 6.12). Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), логистическая регрессия. В работе использовались две модели логистической регрессии. Модель 1 стандартизована по полу и возрасту, модель 2 стандартизована по полу, возрасту, уровню образования и другим ФР.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГУ «ГНИЦ ПМ» Минздравсоцразвития России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты

В таблице 1 представлены показатели, характеризующие выборку из населения г. Москвы в возрасте ≥ 55 лет. Мужчины составили 47,9%, женщины – 52,1%. Средний возраст мужчин – $67,7 \pm 7,3$, женщин – $68,9 \pm 8,2$ лет. Половина мужчин и 56,2% женщин имели высшее образование; немного > 1/3 – среднее и ~ 10% не имели среднего образования. Курили 25,3% мужчин и 8,4% женщин. АО преобладало у женщин: 55,0% vs 29,0% у мужчин. Злоупотребляли спиртным 10,0% мужчин и только 6 женщин (0,6%), тогда как не употребляли спиртное ни разу в течение года 28,7% мужчин и 2/3 женщин. ОХС >5,0 ммоль/л отмечен у 70% мужчин и 88% женщин, в то время как повышенный ИА > 4 имел одинаковую частоту у лиц обоего пола (40%). ~ 1/3 мужчин и женщин имели повышенный уровень СРБ > 3 мг/л. ИБС наблюдалась чаще у женщин, по сравнению с мужчинами – 44,7% vs 36,8%. Распространенность АГ среди пожилых москвичей достоверно не различалась – 75,0% и 72,3% у мужчин и женщин, соответственно, так же как и уровни

Таблица 3

Стандартизованные на пол, возраст, ФР и ИБС ассоциации повышенного СРБ и АГ

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,010	0,995; 1,024	НЗ
Пол	1,224	0,944; 1,588	НЗ
АГ	1,421	1,104; 1,829	0,006
Образование н/с	1,724	1,238; 2,401	0,001
Среднее образование	1,336	1,069; 1,669	0,01
Бросили курить	1,228	0,935; 1,614	НЗ
Курят сейчас	1,636	1,197; 2,237	0,002
Не употребляющие алкоголь	1,175	0,935; 1,477	НЗ
Чрезмерно употребляющие алкоголь	1,069	0,671; 1,703	НЗ
АО	1,963	1,578; 2,442	0,0001
Высокий ОХС	0,807	0,615; 1,058	НЗ
Высокий ИА	1,413	1,135; 1,760	0,002
ИБС	1,398	1,132; 1,726	0,002

систолического и диастолического АД (САД и ДАД), соответственно.

Распространенность высокого СРБ > 3 мг/л возрастала с увеличением САД (рисунок 1). Умеренное повышение САД до 160 мм рт.ст. (1-4 квинтили) сопровождалось повышением распространенности СРБ у женщин с 20,4% до 37,8% ($p=0,001$) и с 19,5% до 35,5% ($p=0,009$) у мужчин. При высоких цифрах САД распространенность повышенного СРБ составила 39% у мужчин и 37,7% у женщин. Схожая тенденция прослеживается при подъеме уровня ДАД (рисунок 2). При низких значениях ДАД < 80 мм рт.ст. (1-2 квинтили) различия между полами по распространенности СРБ > 3 мг/л не обнаружены. Однако при уровне ДАД > 80 мм рт.ст., повышенный уровень СРБ чаще встречается у мужчин.

Распространенность повышенного уровня СРБ у мужчин и женщин значимо не различается 34,1% и 33,3%, соответственно (таблица 2). Однако при стандартизации по возрасту, распространенность СРБ > 3 мг/л у женщин с АГ была на 12% выше, чем у мужчин с АГ: ОШ (95% ДИ), СРБ > 3 мг/л составило 1,737 (1,249; 2,415) $p<0,001$ для женщин с АГ и 1,615 (1,136; 2,296) $p<0,008$ для мужчин с АГ. В общей выборке при стандартизации на пол и возраст повышенный уровень СРБ у гипертоников наблюдали в 1,7 раза чаще ($p=0,0001$) в сравнении с лицами без АГ, иными словами выявленная ассоциация не зависит от пола и возраста. В модели 2 (таблица 3), включающей пол, возраст, уровень образования, алкогольный статус, курение, АО, ИА, наличие ИБС, ОШ высокого СРБ у лиц с АГ снизилось до 1,421 (1,104; 1,829), однако осталось статистически значимым ($p<0,006$). При этом следует отметить, что повышенный уровень СРБ достоверно ассоциируется с низким уровнем образования, курением, АО, высоким ИА и распространенностью ИБС.

Обсуждение

Распространенность АГ в московской когорте ≥ 55 лет составила 75,0% и 72,3% среди мужчин и женщин, соответственно, что согласуется с данными, полученными при обследовании российской национальной представительной выборки, где распространенность АГ среди лиц данного возраста составляла 75-80% [18]. У пожилых россиян распространенность значительно выше, чем у их сверстников в странах Европы и США, где распространенность АГ составляет ~ 60% [19,20]. Среди возможных причин можно назвать большую частоту традиционных ФР.

В настоящем исследовании обнаружены достоверные положительные ассоциации между уровнями САД, ДАД и содержанием СРБ. Причем высокие цифры САД и ДАД ассоциировались с повышенным уровнем СРБ в большей степени у мужчин. В литературе приводятся результаты одномоментных исследований, полученных при обследовании мужчин среднего возраста, где предиктором повышенного уровня СРБ является только САД или пульсовое АД (ПАД), тогда как ДАД не ассоциировалось с воспалением [4,5,21]. Анализ ассоциаций между АГ и повышенным уровнем СРБ, проведенный в исследовании, продемонстрировал, что повышенный СРБ у лиц с АГ в 1,5 раза выше, чем у лиц с нормальным давлением ($p<0,001$) и не зависит от ФР и ИБС. В настоящее время хорошо известно, что высокие значения САД и ДАД служат независимыми ФР ИБС [22,23], однако остается не ясным, какую роль в механизме влияния АД на риск ИБС играет воспаление. Ряд авторов считает, что воспаление само по себе может являться причиной развития АГ. Согласно данным Woman Health Study, повышенный уровень СРБ является предиктором развития АГ, независимо от традиционных ФР. Риск развития АГ в 5-й квинтили распределения СРБ относительно 1-й был в 1,5 (1,36-1,69) раза выше после стандартизации на традиционные ФР. Важно отметить, что полученные результаты не зависели от исходного уровня САД и ДАД [6].

Одним из возможных механизмов, объясняющих взаимосвязь между АГ и воспалением, является снижение выработки эндотелиоцитами молекул NO вследствие воспаления в сосудистой стенке, что приводит к сосудистому спазму. Однако нельзя исключить, что гемодинамические изменения, возникающие при повышении АД, приводят к воспалению в сосудистой стенке и развитию ЭД, выработке молекул адгезии ICAM – 1 на поверхности эндотелиоцитов, агрегации тромбоцитов, скоплению макрофагов и образованию пенных клеток, т.е. запуску процессов атерогенеза и тромбообразования [9,10,24,25].

Другим возможным механизмом является активация РААС и симпатoadrenalовой системы (САС) вследствие воспаления. Показано, что воспаление стимулирует экспрессию рецепторов к ангиотензину I (АТ I) на поверхности эндотелия, повышая, таким образом, активность (РААС) [11,12].

Активация РААС является ключевым моментом в развитии ССЗ, а АТ II, будучи основным медиатором системы, индуцирует различные механизмы, приводящие к ремоделированию и повреждению сосудов.

Следует отметить, что настоящее исследование является одномоментным, поэтому не может претендовать на объяснение причины взаимосвязи между повышением СРБ и развитием АГ. Кроме того, возможные неучтенные в анализе показатели, связанные как с СРБ, так и с АГ могли бы повлиять на ассоциации между воспалением и АГ.

Таким образом, в исследовании показаны достоверные ассоциации между повышенным уровнем СРБ и АГ, что справедливо как для САД, так и для ДАД, как для мужчин, так и для женщин ≥ 55 лет. Важно отметить, что найденные ассоциации не зависят от социально-демографических, поведенческих и других ФР ССЗ.

Полученные данные будут способствовать проведению дальнейших исследований в российской популяции, а также изучению патогенеза АГ и роли воспаления в развитии сосудистых заболеваний.

Исследование выполнено по гранту Biodemography of Disease and Death in Moscow, grant № R01 AG026786, NIA, USA, 2006/09–2011/08.

Литература

1. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
2. Morrow DA, Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.
3. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1018-22.
4. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399-403.
5. Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 152-8.
6. Sesso H D, Burning G E, Rafai N, et al. C-reactive protein and the risk of development hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
7. Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 429-33.
8. Li JJ. Inflammation in hypertension: primary evidence. *Chin Med J* 2006; 119: 1215-21.
9. Cachofeiro V, Miana M, HerasN, et al. Inflammation: A Link Between Hypertension and Atherosclerosis. *Current Hypertension Reviews* 2009; 5: 40-8.
10. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
11. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-41.
12. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-6.
13. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783-90.
14. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
15. Cottone S, Mule G, Nardi E, Vadala A, et al. Relation of C-Reactive Protein to Oxidative Stress and to Endothelial Activation in Essential Hypertension. *AJH* 2006; 19: 313-8.
16. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR) *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-5.
18. Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva OV, et al. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment, control. *Disease prevention and health promotion*. 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7).
19. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population., Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-9.
20. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Study, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-13.
21. Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, et al. The Relationship Between Blood Pressure and C-Reactive Protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC* 2005; 46: 1869-74.
22. Stamler J, Stamler R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
23. Kannel W, Gordon T, Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-46.
24. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002; 23: 376-83.
25. Dawson S, Henney A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. *Atherosclerosis* 1992; 95: 105-10.

Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS)

Оганов Р. Г.¹, Кухарчук В. В.², Арутюнов Г. П.³, Галявич А. С.⁴, Гуревич В. С.⁵, Дупляков Д. В.⁶, Карпов Ю. А.², Кобалава Ж. Д.⁷, Константинов В. О.⁸, Марцевич С. Ю.¹, Панов А. В.⁹, Сергиенко И. В.², Скибицкий В. В.¹⁰, Смоленская О. Г.¹¹, Сусеков А. В.², Тюрин В. П.¹³, Шалаев С. В.¹², Манешина О. А.¹⁴, Бригида О. В.¹⁴ (от имени исследователей DYSIS*)

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России, Москва; ²Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, МУЗ Городская клиническая больница № 4, Москва; ⁴Казанский государственный медицинский университет, Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань; ⁵Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁶Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ⁷Российский университет дружбы народов, Москва; ⁸Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁹Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; ¹⁰Кубанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, Краснодар; ¹¹Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург; ¹²Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, Тюмень; ¹³Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁴МСД Фармасьютикалс, Россия

Высокая частота остаточных нарушений липидного спектра у пациентов, принимающих статины в рамках первичной и специализированной медицинской помощи, делает необходимыми изучение причин и разработку рекомендаций по оптимизации дальнейшего лечения. В настоящее время количество исследований, посвященных достижению целевого уровня липидов, в Российской Федерации не достаточно, что обуславливает актуальность проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения.

Дизайн исследования. Кросс-секционное, эпидемиологическое исследование, оценивающее распространенность стойкой дислипидемии у пациентов, получающих статины, и анализирующее прогностические факторы достижения целевых уровней липидного профиля.

Материал и методы. Проведен анализ липидного профиля у 1586 амбулаторных пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска, получающих статины с учетом характера назначенной гиполипидемической терапии и доз гиполипидемических препаратов. Для классификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также расчета целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), и нормальных уровней триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) использовались рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC 2007), ESC и Европейского общества атеросклероза (EAS 2011).

Результаты. Анализ по критериям рекомендаций ESC 2007 показал, что целевой уровень ХС ЛНП (< 2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска) не был достигнут у 53,5% пациентов. Этот показатель мог быть повышен изолированно или в сочетании со снижением уровня ХС ЛВП и/или повышением уровня ТГ. Низкий уровень ХС ЛВП наблюдался у 32,3% пациентов, а повышение уровня ТГ – в 55,6% случаев. Прогностическим фактором достижения целевого уровня ХС ЛНП служил прием более высоких доз статинов (Отношение шансов: 0,44). Одновременно анализ степени достижения целевого уровня ХС ЛНП по критериям рекомендаций ESC/EAS 2011 выявил, что степень достижения ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска составила 12,2% (целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л), у пациентов высокого риска – 30,3% (целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л), у пациентов умеренного риска – 53,4% (целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л).

Заключение. У более половины пациентов, лечившихся статинами, не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП. Наименьшая степень достижения целевого уровня характерна для пациентов очень высокого и высокого риска ССО. Степень достижения целевого уровня ХС ЛНП была выше у пациентов с умеренным риском и на фоне приема более высоких доз статинов. Результаты исследования позволяют предположить, что коррекция сохраняющихся

©Коллектив авторов, 2012

Оганов Р. Г., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России, 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: oganov@gnicprf.ru Кухарчук В. В., ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а. E-mail: v_kukharch@mail.ru

* Национальные координаторы исследования – акад. РАМН Оганов Р. Г., чл.-корр. РАМН Кухарчук В. В. Общества: Европейское общество кардиологов, Европейская Ассоциация по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, Всероссийское научное Общество кардиологов, Национальное Общество по изучению атеросклероза.

нарушений липидного профиля у пациентов, получающих статины, может проводиться как за счет повышения доз этих препаратов, так и за счет использования стратегии комбинированной гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кросс-секционное исследование, исследование DYSIS-Russia, дислипиде-

мия, холестерин липопротеинов высокой плотности, ингибиторы гидроксиметилглутарил-CoA-редуктазы, холестерин липопротеинов низкой плотности, риск, триглицериды.

Поступила 27/07–2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11 (4): 70-78

Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study)

Oganov R. G.¹, Kukharchuk V. V.², Arutyunov G. P.³, Galyavich A. S.⁴, Gurevich V. S.⁵, Duplyakov D. V.⁶, Karpov Yu. A.², Kobalava Zh. D.⁷, Konstantinov V. O.⁸, Martsevich S. Yu.¹, Panov A. V.⁹, Sergienko I. V.², Skibitskiy V. V.¹⁰, Smolenskaya O. G.¹¹, Susekov A. V.², Tyurin V. P.¹³, Shalaev S. V.¹², Maneshina O. A.¹⁴, Brigida O. V.¹⁴ (on behalf of the DYSIS Study Group)

¹ State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow; ² Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow; ³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital No. 4, Moscow; ⁴ Kazan State Medical University, Inter-regional Clinical and Diagnostic Centre, Kazan; ⁵ Centre of Atherosclerosis and Dyslipidemia, I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg; ⁶ Samara Region Cardiology Dispanser, Samara; ⁷ Russian University of People's Friendship, Moscow; ⁸ I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg; ⁹ V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg; ¹⁰ Kuban State Medical University, Hospital Therapy Department, Krasnodar; ¹¹ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg; ¹² Tumen Branch, South Ural Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Tumen; ¹³ N. I. Pirogov National Centre of Medicine and Surgery, Moscow; ¹⁴ MSD Pharmaceuticals, Moscow

The high prevalence of persistent dyslipidemia in primary and specialised care patients treated with statins justifies the need to identify its reasons and develop the recommendations on the treatment optimization. At present, Russian studies focusing on the achievement of target lipid levels remain scarce, which emphasizes the importance of the problem and its further investigation.

Aim. Cross-sectional epidemiological study which assessed the prevalence of persistent dyslipidemia in statin-treated patients and analysed the predictors of the achievement of target lipid levels.

Material and methods. The lipid profile parameters were analysed in 1586 statin-treated out-patients with varied levels of cardiovascular risk, taking into account the type of lipid-lowering therapy and its doses. The assessment of the cardiovascular event (CVE) risk and the definition of target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL–CH), as well as normal levels of triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL–CH), was based on the clinical recommendations by the European Society of Cardiology (ESC 2007) and by the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2011).

Results. The analysis based on the ESC 2007 recommendations has demonstrated that the target levels of LDL–CH (<2,5 mmol/l for high-risk patients) were not achieved in 53,5% of the participants. The elevation of LDL–CH levels could be isolated or combined with the HDL–CH decrease

and/or the TG increase. Low levels of HDL–CH were observed in 32,3% of the patients, while high TG levels were registered in 55,6% of the participants. The achievement of target LDL–CH levels was predicted by the higher-dose statin therapy (odds ratio 0,44). The analysis based on the ESC/EAS 2011 recommendations has shown that the prevalence of target LDL–CH levels was 12,2% in very high-risk patients (<1,8 mmol/l), 30,3% in high-risk patients (<2,5 mmol/l), and 53,4% in moderate-risk patients (<3,0 mol/l).

Conclusion. Over a half of the statin-treated patients failed to achieve target levels of LDL–CH. The lowest prevalence of target LDL–CH levels was observed in very high-risk and high-risk patients. The predictors of target LDL–CH level achievement included moderate cardiovascular risk and higher-dose statin therapy. The obtained results suggest that the correction of persistent dyslipidemia in statin-treated patients could be achieved via increasing the statin dose and combining lipid-lowering medications.

Key words: cardiovascular disease, cross-sectional study, DYSIS-Russia study, dyslipidemia, high-density lipoprotein cholesterol, hydroxyl-methylglutaryl CoA reductase inhibitors, low-density lipoprotein cholesterol, risk, triglycerides.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 70-78

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения Европы [1] и России. С ними связаны высокая степень инвалидизации и огромные материальные затраты [2]. Учитывая рост распространенности ожирения и высокий уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД), актуальность проблемы в будущем будет лишь возрастать [3, 4].

Применение статинов стало серьезным прорывом в области лечения дислипидемии (ДЛП); снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1 ммоль/л позволяет снизить риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 19%, общую смертность (ОС) – на 12% [5, 6]. У пациентов с риском развития сердечно-сосудистых событий (ССС) статины относятся к препаратам первого ряда, при этом считается, что наибольшую пользу от их приема получают пациенты с высоким и очень высоким риском [7, 8]. Несмотря на снижение риска,

статины не предотвращают развитие значительного числа клинических катастроф [9–11]. Это может быть связано как с тем, что, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию, у многих пациентов сохраняется повышение уровня общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП, так и с другими факторами риска (ФР): низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ), неконтролируемые артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение [11, 12]. Все больше исследований указывают на недостаточную частоту назначений и низкую приверженность гиполипидемической терапии [7, 8]. В исследовании EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II) с участием 2273 больных ИБС, у 42,7% пациентов, получающих лечение, уровень ОХС составлял $\geq 4,5$ ммоль/л [13]. Другие данные указывают на то, что не менее чем у 2/3 пациентов, принимающих гиполипидемические средства,

сохраняется нарушение хотя бы одного показателя липидного обмена [14–16].

Все эти данные свидетельствуют о наличии серьезной терапевтической проблемы, связанной с недостаточной эффективностью лечения нарушений липидного обмена и требуют ее дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – оценить распространенность и типы сохраняющихся нарушений липидного спектра у пациентов, принимающих статины, при различной степени риска в рамках первичной и специализированной медицинской помощи.

Материал и методы

Исследование DYSIS-RUSSIA (Dyslipidemia International Study) – часть крупного, эпидемиологического, многоцентрового, кросс-секционного исследования, в котором приняли участие страны Европы, Канада, страны Ближнего Востока и Африки. В российской части исследования был изучен липидный профиль 1586 амбулаторных пациентов, получавших статины.

В DYSIS-RUSSIA принял участие 161 доктор из 8 городов Российской Федерации (РФ): Москва, Санкт-Петербург, Казань, Краснодар, Тюмень, Екатеринбург, Самара, Сургут (рисунок 1). Исследование проводилось под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Национального общества по изучению проблем атеросклероза (НОА). Национальными координаторами исследования выступили акад. РАМН Р.Г. Оганов и член-корр. РАМН В.В. Кухарчук.

Критерии включения в исследование:

- продолжительность терапии статинами к моменту визита ≥ 3 мес.;
- возраст > 45 лет;
- наличие, по крайней мере, одного показателя липидограммы крови натощак (полученной на фоне терапии статинами, при условии, что длительность приема статинов к моменту проведения анализа крови составляла не менее 3 мес.).

Критериями исключения считали участие в каком-либо ином клиническом исследовании.

Сбор материала. Все данные были получены как во время клинического осмотра на визите, так и из медицинских карт пациентов, которые приходили на прием к врачу-исследователю за период с июля 2011 г по октябрь 2011 г.

Результаты заносили в индивидуальные регистрационные карты (ИРК) и в единую электронную базу данных. Статистическая обработка исследования и анализ результатов проводили специалисты Хайдельбергского Университета, Германия.

В ИРК были зафиксированы показатели липидного обмена согласно последнему анализу крови за период предшествующих 6 мес. Анализировались показатели ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ. Также врач-исследователь отмечал в ИРК целевые показатели ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, которых следует достигать у конкретного пациента, независимо от того, были они достигнуты или нет. Для классификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определения нормальных значений ТГ, ХС ЛВП и целевого уровня ХС ЛНП использовались рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) [8]. К пациентам с высоким риском были отнесены больные ССЗ, СД и, при отсутствии этих заболеваний, с уровнем риска по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation) ESC $\geq 5\%$. К пациентам с низким

риском – без указанных выше заболеваний и уровнем риска по шкале SCORE $< 5\%$.

Учитывая тот факт, что в России исследование проводилось в 2011 г, в связи с выходом новых европейских рекомендаций по лечению ДЛП (ESC/EAS, 2011) [17], было принято решение о проведении дополнительного анализа, который позволил бы оценить степень достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска (ССР) по новым критериям: градация пациентов на очень высокий, высокий и умеренный риск, и целевые уровни достижения ХС ЛНП в зависимости от риска $< 1,8$ ммоль/л, $< 2,5$ ммоль/л и $< 3,0$ ммоль/л, соответственно. Пациенты были разделены на три группы: умеренного, высокого и очень высокого риска.

В ИРК собиралась информация по следующим параметрам: данные о наличии СД и/или ССЗ у пациента и членов его семьи; уровень глюкозы натощак; рост; вес; окружность талии (ОТ); артериальное давление (АД); анамнез курения; малоподвижный образ жизни и потребление алкоголя.

Информация, касающаяся гиполипидемической терапии, включала название и суточную дозу статинов, принимаемых в настоящее время и на момент последнего анализа липидов крови. Доза разных статинов была нормализована с помощью таблиц эквивалентности доз статинов (по данным из различных источников) [18, 19] в пересчете на шесть доз симвастатина: 5, 10, 20, 40, 80 и 160 мг/сут. В зависимости от потенциальной эффективности статина, каждой дозе статинов был присвоен балл от 1 (эквивалентно 5 мг/сут. симвастатина) до 6 (эквивалентно 160 мг/сут. симвастатина). Также в исследовании учитывалось применение других липидомодифицирующих средств.

Статистический анализ. Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений и процентов их частоты распространения. Для непрерывных переменных указывались средние значения со среднеквадратичными отклонениями или же медианы с 25-м и 75-м перцентилями. Для точной оценки распределения уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ была использована непараметрическая оценка плотности распределения показателей липидограммы. Для определения независимых предикторов отличного от нормы уровня ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ был проведен множественный регрессионный анализ зависимости этих показателей от данных анамнеза, использованных статинов и специальности лечащего врача. Для определения показателей, связанных с зависимыми переменными, было использовано ступенчатое пошаговое исключение (альфа = 0,05). Все статистические сравнения были двухсторонними, статистически значимыми считались зависимости с $p < 0,05$, при проведении всех анализов использовалась система Statistical Analyzing System версии 9.1 (SAS Institute Inc, Кари, Северная Каролина). Пациенты, для которых данные по отдельным показателям отсутствовали, исключались из анализа.

Результаты

Пациенты и проводимое лечение. Из 1586 пациентов, включенных в исследование, 875 – мужчин, 711 – женщин. Средний возраст пациентов – $63,2 \pm 9,2$ года. $> 90\%$ пациентов принадлежали к группе высокого риска по развитию ССО, из них у 83,7% были сопутствующие ССЗ, у 62,8% – метаболический синдром (МС), у 24% – СД (таблица 1).

Наиболее часто используемыми статинами были симвастатин (32,6%), аторвастатин (51,2%) и розувастатин (15,5%);

Таблица 1

Характеристики пациентов, степени риска и параметры липидного обмена

Показатель	Все пациенты (n = 1586)	Мужчины (n = 875)	Женщины (n = 711)
Возраст (годы) [Среднее ± СО]*	63,2 ± 9,2	61,2 ± 8,9	65,6 ± 9,1
Европеоидная раса (%)	99,7 (1582/1586)	99,8 (873/875)	99,7 (709/711)
Наследственный анамнез раннего развития коронарной патологии (%)	35,8 (568/1586)	36,5 (319/875)	35,0 (249/711)
Курят в настоящее время (%)	17,9 (284/1586)	27,7 (242/875)	5,9 (42/711)
АГ (%)	91,6 (1453/1586)	89,9 (787/875)	93,7 (666/711)
САД (мм рт.ст.) [Среднее ± СО]†	134,4 ± 16,8	133,3 ± 16,6	135,8 ± 17,0
ДАД (мм рт.ст.) [Среднее ± СО]‡	82,1 ± 9,9	82,0 ± 9,9	82,3 ± 10,0
ОТ (см) [Среднее ± СО]§	97,5 ± 13,0	99,6 ± 12,0	95,0 ± 13,7
ИМТ (кг/м ²) [Среднее ± СО]	29,4 ± 4,6	28,8 ± 3,9	30,1 ± 5,1
ИМТ ≥ 30 кг/м ² (%)	39,5 (627/1586)	35,3 (309/875)	44,7 (318/711)
МС (критерии IDF)	62,8 (851/1355)	56,0 (431/769)	71,7 (420/586)
Риск ССО согласно ESC 2007			
Высокий риск (ССЗ, СД или риск по шкале SCORE ≥ 5%) (%)	90,9 (1441/1586)	96,9 (848/875)	83,4 (593/711)
ССЗ (%)	83,7 (1327/1586)	90,5 (792/875)	75,2 (535/711)
СД (%)	24,0 (381/1586)	22,2 (194/875)	26,3 (187/711)
Риск по шкале SCORE ≥ 5% (%) без ССЗ и СД	3,9 (62/1586)	4,3 (38/875)	3,4 (24/711)
Риск по шкале SCORE < 5% (%) без ССЗ и СД	9,1 (145/1586)	3,1 (27/875)	16,6 (118/711)
ХС ЛНП (ммоль/л) [Среднее ± СО]	2,9 ± 1,0	2,7 ± 0,9	3,1 ± 1,2
ХС ЛВП (ммоль/л) [Среднее ± СО]#	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4
ОХС (ммоль/л) [Среднее ± СО]**	5,0 ± 1,3	4,8 ± 1,3	5,2 ± 1,3
ТГ (ммоль/л) [Медиана (Межквартильный диапазон)]††	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,1–2,0)	1,4 (1,0–2,0)

Примечание: * Доступны данные 1586 пациентов; † Доступны данные 1586 пациентов; ‡ Доступны данные 1586 пациентов; § Доступны данные 1586 пациентов; || Доступны данные 1115 пациентов; # Доступны данные 1053 пациентов; ** Доступны данные 1580 пациентов; †† Доступны данные 1360 пациентов. СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Показатели липидного спектра (критерии рекомендаций ESC 2007) при различной степени риска ССО

	Все пациенты n = 1586	Высокий риск* n = 1441	ССЗ n = 1327	Диабет без ССЗ n = 52	Риск по шкале SCORE ≥ 5% n = 62	Риск по шкале SCORE < 5% n = 145
Недостижение целевого уровня ОХС [%]†	55,6	56,2	55,0	65,4	74,2	49,7
Недостижение целевого уровня ХС ЛНП [%]‡	53,5	54,4	53,1	54,5	78,7	46,2
Низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 [мужчины]/1,2 [женщины]) ммоль/л [%]§	32,3	34,0	34,4	32,5	28,2	17,7
Повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л) [%]**	39,6	40,0	39,7	56,9	30,9	35,2

Примечание: *Высокий риск = ССЗ, СД и/или риск по шкале SCORE ≥ 5%. † ОХС ≥ 5 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE < 5%, и ОХС ≥ 4,5 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE ≥ 5%, СД и/или ССЗ; доступны сведения о 1580 пациентах. ‡ ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE < 5%, и ХС ЛНП ≥ 2,5 ммоль/л у пациентов с риском по шкале SCORE ≥ 5%, СД и/или ССЗ; доступны сведения 1115 пациентов. § Доступны данные 1053 пациентов. ** Доступны данные 1360 пациентов.

примечательно, что только 6,4% пациентов получали наряду со статинами другие липид-модифицирующие препараты. Низкие дозы статинов (1–3 балла потенциальной активности дозы статина) принимали (48,5%), средние и высокие (баллы 4–6 потенциальной активности статина) – 51,5%; наиболее часто использовались дозы, эквивалентные 40 мг симвастатина (рисунок 2).

Показатели липидного обмена и риск ССЗ. Целевые уровни ХС ЛНП и ОХС не были достигнуты более чем у половины всех пациентов – 53,5% и 55,6%, соответственно (таблица 2). Пониженный уровень ХС ЛВП < 1,0 (мужчины)/1,2 (женщины) ммоль/л и повышенный уровень ТГ > 1,7 ммоль/л были отмечены у 32,3% и 39,6% пациентов, соответственно. В группе низкого риска (баллы по шкале SCORE < 5, ESC 2007) процент пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП, был ниже (46,2%), чем в группе высокого риска (54,4%), при этом анализы проводили отдельно у пациентов с СД

и ССЗ. Большая частота понижения ХС ЛВП отмечалась у пациентов из группы высокого риска в сравнении с группой низкого риска – 34% и 17,7%, соответственно.

Повышение содержания ХС ЛНП, как критерия включения пациентов в исследование, было наиболее часто встречающимся нарушением липидного профиля у пациентов как низкого, так и высокого риска с полным анализом липидного профиля; оно наблюдалось как изолированно – 23,9% и 24,2% случаев, соответственно, или в сочетании с повышением уровня ТГ – 11,9% и 12,5%, соответственно, или понижением уровня ХС ЛВП – 3,7% и 5,7%, соответственно. У части пациентов отмечалась комбинированное нарушение всех показателей: ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, как в группе низкого, так и в группе высокого риска ССО – 6,4% и 10,2%, соответственно (рисунок 3).

Повышение уровня ТГ с большей частотой сочеталось с нарушением показателя ХС ЛНП, а понижение уровня ХС

ЛВП сочеталось с повышением уровня ТГ, ХС ЛНП или обоих показателей. Распределение изолированных и комбинированных отклонений липидного профиля в группах пациентов низкого и высокого риска ССЗ имело сходную тенденцию.

По результатам дополнительного анализа с определением степени достижения ХС ЛНП по критериям рекомендаций ESC/EAS 2011 г [17] пациенты были разделены на три категории: очень высокого, высокого и умеренного риска развития ССС. Было выявлено, что 88% пациентов относились к категории очень высокого риска (n=1396); среднее значение ХС ЛНП в этой группе больных составило 2,7 ммоль/л, а степень достижения целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л – всего 12,2%. К категории высокого риска были отнесены 2,9% пациентов; среднее значение ХС ЛНП в этой группе составило 2,9 ммоль/л, а достижение целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л – 30,3%. 6,7% пациентов относились к категории умеренного ССР, среднее значение ХС ЛНП на фоне терапии статинами в этой группе было 2,9 ммоль/л, а степень достижения целевого уровня ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л – 53,4% (рисунки 4, 5).

Оценка распределения плотности показателей липидов плазмы крови показала, что по сравнению с пациентами из группы низкого риска, у пациентов из группы высокого риска наблюдалось смещение показателей плотности распределения ХС ЛНП и ОХС в направлении более низких значений. Также, хоть и в меньшей степени, это касалось и показателя ХС ЛВП у женщин. Распределение по содержанию ТГ имело тенденцию к смещению в сторону более высокого уровня у пациентов невысокого риска (рисунок 6).

Прогностические факторы ДЛП. Такие показатели как увеличение ОТ >102 (мужчины)/>88 (женщины) см, СД достоверно ассоциировались с более низким уровнем ХС ЛВП и повышением уровня ТГ как изолированно, так и в комбинации (таблица 3), в то же время для ХС ЛНП подобной закономерности выявлено не было. Курение, наличие в анамнезе ИБС положительно, а величина АД отрицательно, ассоциировались с меньшим нарушением ХС ЛВП, в то время как употребление алкоголя, а также наличие в анамнезе сердечной недостаточности (СН) явилось положительным независимым предиктором повышения ТГ. Использование более высоких доз статинов (эквивалентных 80 мг/сут. симвастатина) в сравнении с низкими дозами статинов (эквивалентных 10 мг/сут. симвастатина) было единственным наиболее сильным прогностическим фактором достижения целевого уровня ХС ЛНП; отношение шансов (ОШ): 0,44. Лечение у специалиста узкого профиля не ассоциировалось в этом исследовании с более высокой эффективностью терапии пациентов по степени достижения целевого уровня ХС ЛНП. Женский пол, наличие в анамнезе заболевания периферических артерий, повышение АД позитивно ассоциировались с недостижением целевого уровня ХС ЛНП, а наличие наследственного анамнеза раннего развития коронарной патологии явилось предиктором достижения целевого уровня на фоне терапии статинами.

Вероятность сохранения комбинированных нарушений всех трех показателей липидного спектра: недостижение целевого уровня ХС ЛНП, повышение ТГ и низкий ХС ЛВП, на фоне терапии статинами было достоверно выше у пациентов с СД (ОШ: 1,6, p=0,04), с увеличением ОТ (ОШ: 1,6, p=0,04), больных с хронической СН (ОШ: 1,6, p=0,04) и недостижением целевых уровней АД у больных АГ (ОШ: 0,6, p=0,02) (таблица 3).



Рис. 1 География центров РФ, принимавших участие в исследовании.

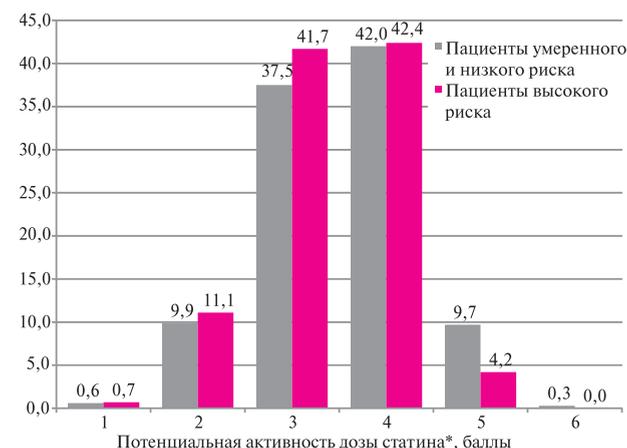


Рис. 2 Частота назначения высоких и низких доз статинов при различной степени ССР.

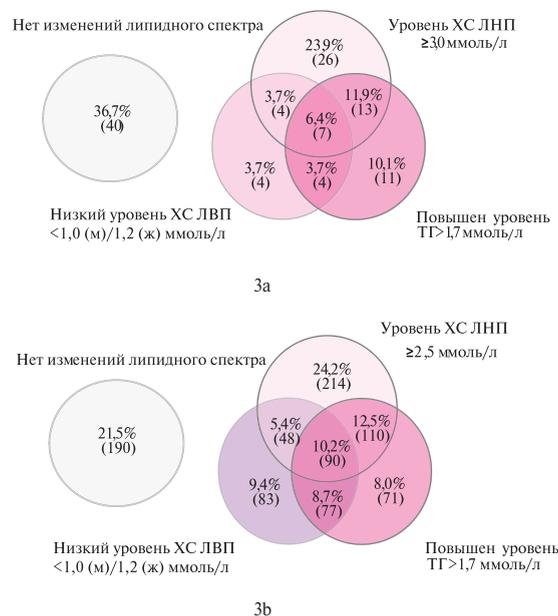


Рис. 3. Изолированное или комбинированное нарушение показателей липидного спектра у пациентов на фоне терапии статинами у пациентов группы низкого риска (SCORE <5%) (3а) и у пациентов высокого риска (ССЗ, СД или оценка по шкале SCORE ≥ 5%) (3б).

Обсуждение

В наблюдательном, кросс-секционном исследовании DYSIS-RUSSIA были проанализированы результаты изучения показателей липидограммы у 1586 пациентов в РФ, которые получали лечение статинами. В исследовании принимали участие врачи-исследователи из первичного звена

Таблица 3

Независимые прогностические факторы отклонения от нормы уровня ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в модели многопараметрической логистической регрессии

	Уровень ХС ЛНП не соответствует целевым значениям ($\geq 2,5/3$ ммоль/л)		Низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 (м)/1,2 (ж) ммоль/л)		Повышенный уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л)		Уровень ХС ЛНП не соответствует целевым значениям, низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ	
	ОШ (95% ДИ)	Значение р	ОШ (95% ДИ)	Значение р	ОШ (95% ДИ)	Значение р	ОШ (95% ДИ)	Значение р
Возраст ≥ 70 лет	Нд	Нд	0,62 (0,44–0,86)	0,0040	0,59 (0,45–0,78)	0,0001	Нд	Нд
Женский пол	1,45 (1,14–1,86)	0,0028	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Наследственный анамнез раннего развития коронарной патологии (%)	0,73 (0,57–0,94)	0,0163	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Курение в настоящее время	Нд	Нд	1,44 (1,03–2,01)	0,0339	Нд	Нд	Нд	Нд
Малоподвижный образ жизни	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Потребление алкоголя > 2 единиц в неделю	Нд	Нд	Нд	Нд	1,82 (1,35–2,46)	<0,0001	Нд	Нд
ИМТ ≥ 30 кг/м ² (ожирение)	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ОТ > 102 см (м)/> 88 см (ж)	Нд	Нд	1,66 (1,26–2,18)	0,0003	1,81 (1,43–2,28)	<0,0001	1,61 (1,03–2,51)	0,0363
АГ	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
СД	Нд	Нд	1,66 (1,23–2,25)	0,0009	2,08 (1,61–2,69)	<0,0001	1,60 (1,01–2,53)	0,0442
ИБС	Нд	Нд	1,81 (1,31–2,50)	0,0004	Нд	Нд	Нд	Нд
Цереброваскулярная патология	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
СН	Нд	Нд	Нд	Нд	1,28 (1,01–1,61)	0,0382	1,57 (1,02–2,41)	0,0388
Заболевание периферических артерий	1,63 (1,02–2,61)	0,0405	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (САД/ДАД)	1,79 (1,39–2,30)	<0,0001	0,73 (0,56–0,97)	0,0290	Нд	Нд	0,59 (0,37–0,93)	0,0239
Прием статинов в дозе эквивалентной 20–40 по сравнению с 10 мг/сут. симвастатина	0,56 (0,38–0,84)	0,0043	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Прием статинов в дозе эквивалентной ≥ 80 по сравнению с 10 мг/сут. симвастатина	0,44 (0,24–0,81)	0,0081	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Прием Эзетимиба	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Специалист (Кард/Эндо/Диаб/Тер/Др)	1,66 (1,04–2,65)	0,0332	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, Нд – недостоверно.

здравоохранения и из специализированных стационаров. Это исследование было запланировано и первоначально проведено в странах Европы и в Канаде после выхода в 2007г Руководства ESC [8] и в 2006г – Канадского Руководства по профилактике ССЗ [20]. В связи с чем, протокол исследования был составлен на основании критериев этих рекомендаций. Учитывая тот факт, что в России исследование проводилось в 2011г, а в июне 2011г анонсированы рекомендации по лечению пациентов с ДЛП ESC/EAS, был проведен дополнительный анализ, выходящий за рамки первичного протокола. Дополнительный анализ позволил оценить степень достижения целевого уровня ХС ЛНП в зависимости от ССР по новым, более жестким критериям ХС ЛНП.

Распространенность нарушений липидного обмена и частота назначения статинов изучались в целом ряде других кросс-секционных, эпидемиологических исследований [13, 21–28].

Как правило, исследования охватывали популяцию одной страны и использовали различные методы и системы сбора данных, а также ограничивались специфическими когортами пациентов, фокусировались на отдельных

параметрах липидного обмена или же включали разных пациентов, принимающих различные гиполлипидемические препараты.

Результаты исследования DYSIS-RUSSIA подтвердили ранее опубликованные данные о том, что $\sim 3/4$ пациентов, получающих статины, имеют резидуальный (остаточный) риск, несмотря на проводимое лечение. Было показано, что и сегодня существует большой разрыв между рекомендациями профессиональных обществ по диагностике и лечению ДЛП у больных ИБС и повседневной клинической практикой.

ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ. Неблагоприятным фактом являются результаты исследования, показавшие, что даже при использовании критериев целевых уровней ХС ЛНП 2007 г (< 2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска) ХС ЛНП оставался повышенным более чем у половины пациентов, получавших статины. Вызывает обеспокоенность, что у части пациентов увеличение уровня ХС ЛНП сопровождалось снижением ХС ЛВП и/или повышением содержания ТГ [28–31].

Несмотря на то, что низкий уровень ХС ЛВП был выявлен у 32,3% в виде изолированного нарушения

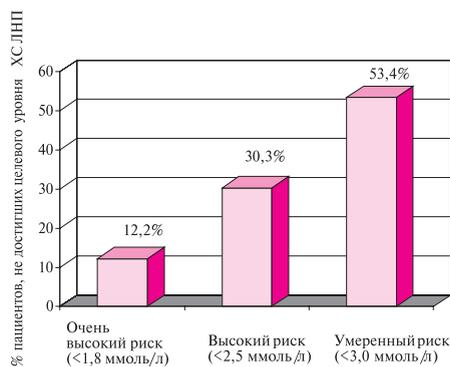


Рис. 4. Пациенты, достигшие целевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами.

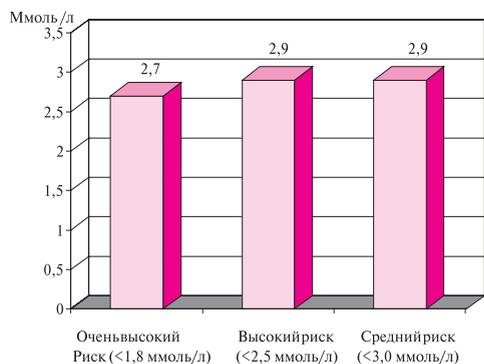


Рис. 5. Средний уровень ХС ЛНП в зависимости от степени ССР.

и в сочетании с повышением ТГ, специфическую терапию, направленную на повышение ХС ЛВП, получали только 2 больных (продолженный препарат никотиновой кислоты).

Таким образом, пациенты с очень высокой степенью ССР составили наибольшую часть обследованных, в то же время в этой группе отмечалась очень низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП – лишь у каждого десятого.

Гиполипидемические средства. Настоящее исследование позволило получить ценную информацию о применяемых дозах статинов. За период 2000–2003 гг дозы статинов, которые назначали в клинической практике, варьировали незначительно – по описанной ранее шкале балльной оценки потенциальной эффективности статинов они описываются 2–3 баллами, что соответствует 10–20 мг/сут. симвастатина [29, 30].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о формирующейся тенденции к назначению более высоких доз статинов, прежде всего, в целях вторичной профилактики. В исследовании DYSIS-RUSSIA большинство пациентов получали дозы статинов, потенциальная эффективность которых соответствовала 3–4 баллам (20–40 мг/сут. симвастатина). Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, относились к категории больных с высоким ССР (90,9%), 76,2% пациентов имели ИБС, 24% – СД.

Мультивариантный анализ свидетельствует о том, что использование более высоких доз статинов (как в составе монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами) является достоверным предиктором достижения целевого уровня ХС ЛНП. Низкая частота (5,2%) назначения комбинированной гиполипидемической терапии не позволила оценить вклад этого показателя в возможность достижения целевого уровня ХС ЛНП. Эти результаты наводят на мысль

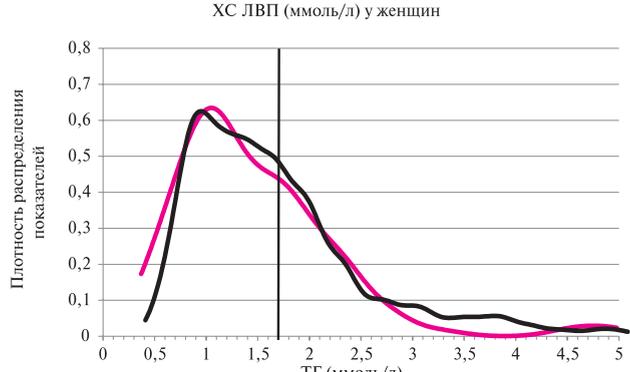
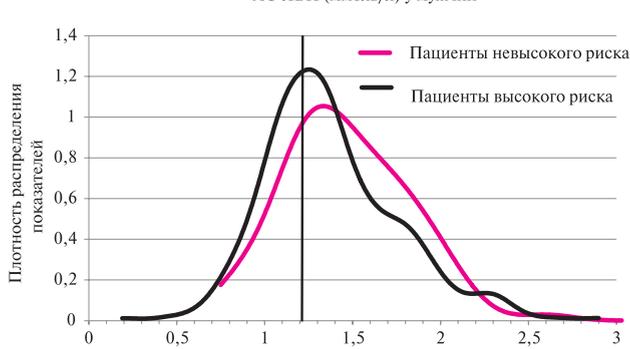
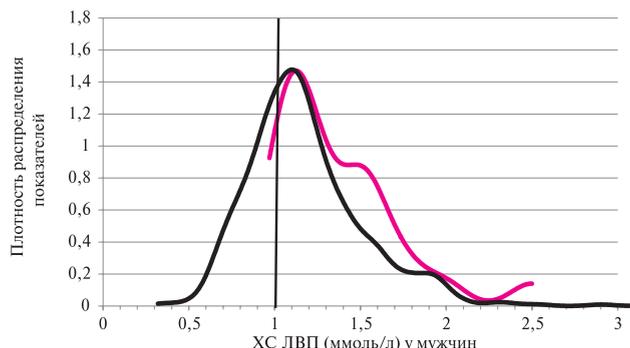
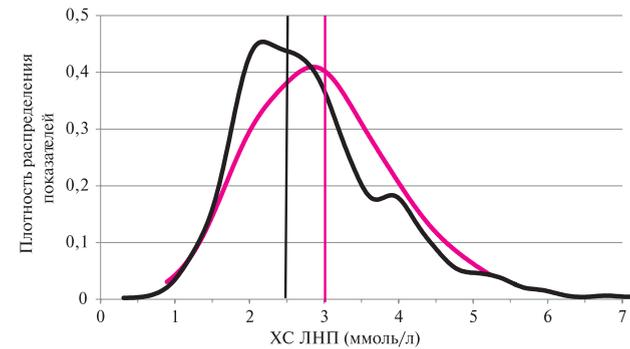
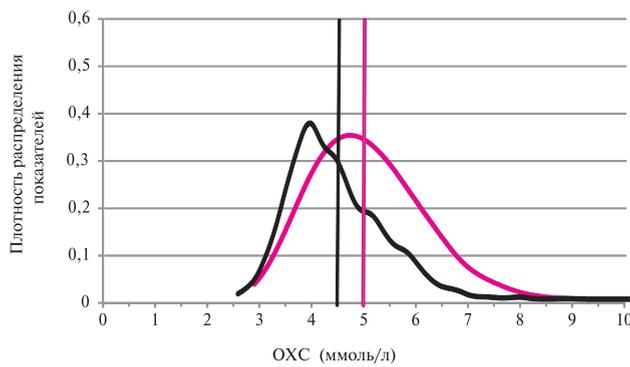


Рис. 6. Кривые плотности распределения показателей липидного профиля.

о необходимости применения в клинической практике как более высоких доз статинов, прежде всего у пациентов с очень высоким ССР, так и реализацию многоцелевых стратегий влияния на показатели липидного обмена с использованием возможностей комбинированной гиполлипидемической терапии (статины + эзетимиб), обеспечивая дополнительное снижение ХС ЛНП на 20–25% [32].

Уровни липидов и ССР. Несмотря на лечение статинами, у ~ ¼ пациентов, включенных в исследование, сохранялись нарушения показателей липидограммы, которые могли быть как изолированными (изменения одного показателя липидов при нормализации остальных), так и комбинированными. Приблизительно у половины пациентов был повышен уровень ХС ЛНП, либо как единственное отклонение в липидном профиле, либо в комбинации с понижением уровня ХС ЛВП и/или повышением ТГ.

Увеличение ОТ, а также наличие СД являлись факторами, ассоциирующимися с более низким уровнем ХС ЛВП и повышением ТГ. Эта тенденция очевидна, учитывая патогенез МС и высокую частоту коморбидных заболеваний у пациентов, включенных в исследование: 91,6% пациентов страдали АГ, 24% – СД, 76,2% пациентов имели в анамнезе ИБС, 46,3% – ХСН. МС был диагностирован у 63% пациентов (по критерию IDF – Международной Федерации Диабета).

Ограничения

DYSIS-RUSSIA было кросс-секционным (одномоментным), наблюдательным исследованием, следовательно, оценка ССР проводилась на основе текущих или ретроспективных данных. Кроме того, показатели липидов были взяты из медицинских карт пациентов (результаты документированного анализа крови). Важным является тот факт, что, согласно протоколу исследования, не проводилось централизованного сбора образцов крови и анализа уровня липидов в единой лаборатории. Также в исследовании не учитывались такие аспекты образа жизни, как особенности питания и генетическая предрасположенность к ССЗ (хотя семейный анамнез анализировали). И последнее: включение пациентов осуществлялось врачами, желающими участвовать в исследовании, поэтому, возможно, они проявляли к ДЛП больший интерес. Из этого следует, что полученное в исследовании число пациентов, достигших целевых значений липидного профиля, могло несколько превышать их процент в популяции в целом.

Заключение

Различные нарушения уровней липидов крови оставались у большинства пациентов, принимавших статины. 91% всех участников исследования относился к группе высокого ССР, 76,2% пациентов имели в анамнезе ИБС. Вместе с тем, проведенный дополнительный анализ по критериям рекомендаций по лечению ДЛП ESC/EAS 2011 выявил серьезное расхождение между клиническими рекомендациями и реальной клинической практикой. Пациенты, относящиеся к категории очень высокого риска, т.е. уже имеющие ССЗ или его эквиваленты, достигают целевого уровня ХС ЛНП в крайней низкой проценте случаев.

Большой процент пациентов высокого и очень высокого риска (> 90%), включенных в исследование, позволяет судить, прежде всего, о недостаточной эффективности лечения именно этих больных, получающих статины с целью профилактики ССО.

Это способствует актуализации вопроса о необходимости использования более высоких доз статинов и более

широкого применения комбинированной стратегии лечения ДЛП в реальной клинической практике в РФ.

Благодарности

Научный комитет хотел бы поблагодарить спонсора исследования компанию Merck & Co, а также всех врачей, принявших участие в исследовании:

Москва: Алексеева И.А., Алихашкина Т.В., Артамошина Н.Е., Ашуркова Е.А., Байрамукова М.Х., Байчоров И.Х., Балахонова В.Н., Баринов В.В., Батаева Н.В., Безлюдова Е.В., Белокопытова И.С., Буза В.В., Булкина О.С., Бутяева О.В., Былова Н.А., Васильченко И.И., Воронина В.П., Галанинский П.В., Горнякова Н.Б., Дзидзария М.И., Дикарева Т.В., Дмитрова Т.Б., Доценко Ю.В., Дроздова Л.Ю., Ерофеева С.Б., Жучкова К.А., Загребельный А.В., Залем И.А., Зубарева М.Ю., Иванова О.В., Иткин Д.А., Калинин Г.В., Каминная В.И., Колмакова Т.Е., Комаров А.Л., Кропова О.Е., Кузнецова Н.А., Лагута П.С., Лерман О.В., Либов И.А., Лобанкова Л.А., Лобжанидзе Т.В., Лопата Н.С., Лопухова В.В., Лузгин Н.Ю., Магкоева З.Г., Мальшева А.М., Маркова М.А., Мефодьева В.Ф., Моисеева Ю.Н., Мяло И.В., Нозадзе Д.Н., Нуралиев Э.Ю., Олейникова Н.В., Павлова Н.Б., Павлова Ю.Ю., Пигарева Ю.А., Пиддэ О.В., Пятова О.Б., Рожкова Т.А., Руда М.М., Русс И.С., Савенков М.П., Санкова А.В., Семёнова А.Е., Сивкова Е.Б., Силантьева Л.Б., Скорик Е.Е., Смирнова М.К., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В., Талицкий К.А., Тигай Ж.Г., Толпыгина С.Н., Уварова Т.М., Федоткина Ю.А., Фомичева О.А., Хелия Т.Г., Шавгулидзе К.Б., Шишкова В.Н., Шубина А.Т.

Санкт-Петербург: Алугишвили М.З., Барабанова Н.Г., Белехов Г.А., Беликов А.В., Бисерова И.Н., Гелиг Е.А., Гурина И.П., Жукова Е.В., Захарова Ю.В., Калишевич Н.Б., Карпушина И.А., Кон В.Е., Корженевская К.В., Леонов О.С., Литвинова Е.В., Лоховинина Н.Л., Маленковская Д.Г., Маслова Ю.В., Морозова Н.Н., Нерус А.Ю., Нильк Р.Я., Павлова Я.Р., Платонова И.А., Серебренническая М.П., Строкина Т.Ю., Темиров А.А., Тян Н.А., Щербанова Д.В., Уразгильдеева С.А., Усова Е.А.

Краснодар: Александрова В.Н., Богус С.К., Иванчура Г.С., Климант Е.В., Лебедь О.А., Степанова М.И., Фендрикова А.В., Чащина О.И., Щербак М.Ф., Юрина Н.В.

Самара: Вожаева З.И., Глухова В.Л., Головина Г.А., Горбачева О.В., Кузьмин В.П., Новикова О.Ю., Поляева Л.В., Портнова Е.В., Соснова Ю.Г., Федорова Г.А.

Казань: Гимадеева Р.И., Грачева Е.В., Иванова А.П., Латыпова Л.Ф., Музалевский И.И., Саегтараева В.Е., Севодина Р.К., Сергеева А.С., Сингатуллина Ф.З., Терентьева А.Е.

Екатеринбург: Антонова И.А., Беляцкая И.А., Каргина О.В., Киселева Е.П., Клейнер С.Л., Мартемьянова Е.Г., Силакова В.Н., Силкина Н.Н., Соколовская Г.И., Токмакова И.В.

Тюмень: Белкин И.Л., Гончаревич М.Ф., Горюшина О.В., Досочкина В.М., Кулакова Л.Ю., Левченко Н.А., Рассказова Л.И., Усаченко Н.Н.

Сургут: Вашкинская Т.П., Глинских Е.В., Гунзынов У.Д., Клочкова Г.В., Павлова Е.А., Рудницкая И.П., Сандуева Ц., Ставер Н.Л., Старовойтова Е.А.

Научный комитет также благодарит д-ра Штефана Шнайдепа из Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Гейдельберг, Германия, выполнившего статистический анализ полученных данных.

Финансирование

Финансирование исследования осуществлялось за счет гранта компании Merck & Co, Inc, Уайтхаус, Нью-Джерси, США.

Конфликт интересов

Ольга Манешина и Ольга Бригида являются сотрудниками компании Merck & Co, Inc. Все остальные авторы занимают должности, не имеющие отношения к спонсору.

Литература

1. World Health Report 2004. The changing history. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Ivanter VV, Ioseliani DG, Ksenofontov DG, Wasserman LV. The issues and perspectives of the development of high-technology service in cardiology in Russia. *Problemi prognozirovaniya*. Moscow 2009; 6: 70–86.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R and King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
4. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39. Erratum in: *Circulation* 2004; 110: 763.
8. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.
9. Shah PK, Kaul S, Nilsson J and Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001; 104: 2376–83.
10. Gotto Jr AM. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144 (Suppl): S33–42.
11. Barter PJ, Puranik R, Rye KA. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9: 493–8.
12. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 386–90.
13. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. (EUROASPIRE Study Group). Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929–40.
14. Van Ganse E, Laforest L, Burke T, et al. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study. *Clin Ther* 2007; 29: 1671–81.
15. Phatak H, Wentworth C, Sazonov V, Burke T. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. *Atherosclerosis* 2009; 202: 225–33.
16. Suar rez C, Maiques A, Ambegaonkar BM, et al. Attainment of multiple recommended lipid levels following lipid modifying treatment in high-risk patients. PRIMULA Study, Spain. In: ISPOR 11th Ann Eur Congress, Athens, Greece, 8–11 Nov, 2008 (Abstr).
17. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force of the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Atherosclerosis (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
18. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipidlowering by statin drugs. *Am J Cardio* 1997; 80: 106–7.
19. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13.
20. McPherson R, Frolich J, Fodor G, Genest J Canadian Cardiovascular Society, Canadian Cardiovascular Society position statement—recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22: 913–27. Erratum in: *Can J Cardiol* 2006; 22: 1077.
21. Luc G, Bard JM, Ferrière S, et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: The PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1155–61.
22. Bourgault C, Davignon J, Fodor G, et al. Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: The Canadian Lipid Study – Observational (CALIPSO). *Can J Cardiol* 2005; 21: 1187–93.
23. Bruckert E, Baccara-Dinet M, Eschwege E. Low LDL-cholesterol is common in European Type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidemia: data from a pan-European survey. *Diabet Med* 2007; 24: 388–91.
24. Assmann G, Benecke H, Neiss A, et al. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 776–83.
25. Goff Jr DC, Bertoni AG, Kramer H, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* 2006; 113: 647–56.
26. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Vascular Protection (VP) and Guidelines Oriented Approach to Lipid Lowering (GOALL) Registries Investigators. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 2006; 119: 676–83.
27. Grant RW, Meigs JB. Prevalence and treatment of low HDL cholesterol among primary care patients with type 2 diabetes: an unmet challenge for cardiovascular risk reduction. *Diabetes Care* 2007; 30: 479–84.
28. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009; 120: 28–34.
29. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 543–51.
30. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
31. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
32. Consensus Statement by the Expert Advisory Committee. Cardiovascular therapy and prevention 2012; 1: 85–8 Russian (Консенсус Совета Экспертов. Роль комбинированной гиполипидемической терапии (статин+эзетимиб) в лечении пациентов с дислипидемиями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 85–8).

Современная терапия легочной артериальной гипертензии: анализ данных Северо-Западного регистра

Гончарова Н. С.* , Казымлы А. В., Наймушин А. В., Моисеева О. М.

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова». Санкт-Петербург, Россия

Цель. В проспективном исследовании показать влияние конвенциональной и специфической терапии на течение заболевания и выживаемость больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. В наблюдение включены 124 пациента (средний возраст – 38,2±13,7 лет; М/Ж – 34/78): 31 пациент с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), 52 – с синдромом Эйзенменгера, 17 пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛАГ, 9 – с ЛАГ на фоне корригированных врожденных пороков сердца, 6 – с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией и 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Совокупная выживаемость за год всех пациентов регистра составила 94%, трехлетняя – 75%. 42,7% больных получили терапию антагонистами кальция при отсутствии данных о катетеризации правых камер сердца и без проведения вазореактивного

тестирования. 40,3% пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию, из них 64,5% – пациенты с ИЛАГ и 21% – с синдромом Эйзенменгера. Назначение ЛАГ-специфической терапии увеличилось до наступления летального исхода.

Заключение. Прогноз больных ЛАГ зависит от своевременности назначения специфической монотерапии и возможности применения комбинированной терапии. Создание единого национального регистра позволит оценить реальную потребность в специфической терапии и планировать расходы на приобретение лекарств.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия, конвенциональная терапия.

Поступила 28/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 79-84

Contemporary treatment of pulmonary arterial hypertension: the North-West Registry data analysis

Goncharova N. S.* , Kazymly A. V., Naimushin A. V., Moiseeva O. M.

V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology. St. Petersburg, Russia

Aim. Using the prospective Registry data, to assess the effects of conventional and specific therapy on the clinical course and survival of the patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Material and methods. The study included 124 patients (mean age 38,2±13,7 years; 34 men and 78 women): 31 with idiopathic PAH (IPAH), 52 with Eisenmenger syndrome, 17 with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 9 with PAH and corrected congenital heart disease, 6 with PAH and systemic scleroderma, and 6 with PAH and HIV infection.

Results. The cumulative one-year and three-year survival rates were 94% and 75%, respectively. Irrespective of the absence of right heart catheterisation and vasoreactive testing, 42,7% of the patients were treated with calcium antagonists. PAH-specific therapy was adminis-

tered to 40,3% of the participants (64,5% and 21% of those with IPAH and Eisenmenger syndrome, respectively). PAH-specific therapy was associated with an increase in survival time.

Conclusion. In PAH patients, the prognosis is linked to early administration of specific monotherapy and possible combination therapy. Developing a national registry of pulmonary hypertension will facilitate the assessment of the real-world demand for specific therapy and the related costs.

Key words: pulmonary arterial hypertension, specific therapy, conventional therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 79-84

История изучения легочной гипертензии (ЛГ) насчитывает > 2 веков. Однако основные исследования, изменившие представление об артериальной ЛГ (ЛАГ) как о заболевании с быстрым прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом относятся к последним двум десятилетиям. ЛАГ – это неоднородная группа заболеваний, для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт.ст. в покое и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 240 дин • сек/см⁵. При катетеризации правых камер сердца дополнительно

следует определять давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) или конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ), которые у больных ЛАГ не должны быть > 15 мм рт.ст., что позволяет отнести это заболевание к прекапиллярной ЛГ [1].

Нарушение функционального состояния эндотелия играет ключевую роль в развитии вазоконстрикторных реакций и ремоделировании мелких артерий малого круга кровообращения, а также в формировании протромботических условий у больных ЛАГ [2]. Построенная с учетом основных

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: omoiseeva@front.ru ns.goncharova@gmail.com

[Гончарова Н. С. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник НИЛ «Кардиомиопатии», Казымлы А. В. – очный аспирант, Наймушин А. В. – заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии №2, Моисеева О. М. – руководитель НКО «Некоронарогенные заболевания сердца»].

патофизиологических механизмов современная терапия ЛАГ включает конвенционную или поддерживающую терапию, и специфическую терапию. Кислородотерапия, диуретики (Д), антикоагулянты per os и сердечные гликозиды, применяемые у пациентов с ЛАГ, относятся к конвенционной терапии, назначение которой существенно не влияет на выживаемость больных. В качестве специфической терапии ЛАГ в настоящее время рекомендованы три класса лекарственных препаратов: синтетические аналоги простагландинов (простаноиды), ингибиторы фосфодиэстеразы -5 типа (ФДЭ-5) и антагонисты эндотелиновых рецепторов [1,3]. Несмотря на то, что в Российской Федерации (РФ) в настоящее время зарегистрированы представители всех трех классов: синтетический аналог простагландина препарат илопрост в аэрозольной форме (Вентавис[®], Байер ХелсКэр АГ, Германия), неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов препарат бозентан (Траклир[®], АКТЕЛИОН, ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд, Швейцария) и ингибитор ФДЭ-5 типа препарат силденафил (Ревацио[®], Пфайзер Эич Си Пи Корпорэйшн, США), использование специфической терапии в лечении больных ЛАГ из-за высокой стоимости препаратов крайне ограничено.

Цель настоящей работы на примере Северо-Западного регистра, созданного на базе ФГБУ «Федерального центра сердца, крови и эндокринологии (ФЦСКЭ) имени В.А. Алмазова», показать влияние объема и характера лекарственной терапии на течение заболевания и выживаемость больных ЛАГ.

Материал и методы

Сбор информации о пациентах осуществлялся на базе ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» с 30.08.2007 по 30.07.2012. Исследование носило проспективный характер. В наблюдение включены 31 пациент с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), 52 — с синдромом Эйзенменгера, 17 пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), 9 — с ЛАГ на фоне коррегированных врожденных пороков сердца (ВПС), 6 — с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией и 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Критериями включения пациентов в регистр были: возраст ≥ 18 лет, среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое, ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 240 дин \cdot сек/см⁵ по данным катетеризации правых камер сердца. К критериям исключения относились венозная ЛГ, ЛГ на фоне тяжелой патологии легких (общая емкость легких < 70 % и индекс Тиффно < 60 % от должного), гематологические заболевания, ЛГ со смешанным механизмом развития и вследствие сдавления сосудов легких.

В работе оценивались данные пациентов при первичном обследовании и характер медикаментозной терапии до- и после обращения в Центр. В качестве конечных точек настоящего анализа приняты такие показатели, как смертность от всех причин и ухудшение течения ЛАГ.

Критериями ухудшения течения ЛАГ считали уменьшение дистанции прохождения в тесте 6-минутной ходьбы (Т6мх) $> 15\%$ от исходного, появление признаков недостаточности правого желудочка (ПЖ) — отеки, гепатомегалия, асцит, появление или рецидивирование синкопальных состояний на фоне стабильной терапии, подбранной в Центре.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проведена с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p < 0,05$ ($< 5\%$). Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления взаимосвязей между качественными показателями был использован χ^2 . Для анализа выживаемости и ухудшения течения ЛАГ пациентов, за точку отсчета была принята дата включения пациента в регистр, а конечной точкой — дата смерти пациента/дата ухудшения течения ЛАГ, соответственно, и 30.07.2012г, дата проведения анализа. С помощью построения кривых Kaplan-Meier была описана выживаемость пациентов с ЛАГ и свобода от ухудшения ЛАГ.

Все пациенты перед включением в регистр подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова»

Результаты и обсуждение

В исследование включены 124 пациента в возрасте 18–73 лет (средний возраст $38,2 \pm 13,7$; мужчин/женщин — 34/78). Отличительной особенностью настоящего регистра является большое количество пациентов с синдромом Эйзенменгера (42%) и отсутствие пациентов с портопульмональной, семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов. Кроме того, в регистр включены пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ (n=17), поскольку тактика ведения таких больных принципиально не отличается от таковой при ИЛАГ.

Большинство (80,6%) пациентов регистра < 50 лет. Значительно старше остальных пациентов оказались больные ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и ИЛАГ ($p < 0,01$) (таблица 1). ЛГ преимущественно страдали женщины. Исключение составляли пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, среди которых преобладали мужчины ($\chi^2 = 14,9$; $p = 0,01$).

Среднее время от появления симптомов заболевания до постановки диагноза у пациентов всех

Таблица 1

Клиническая характеристика и выживаемость больных в зависимости от этиологии ЛАГ

Показатели	ИЛАГ, n=31	корр. ВПС, n=9	Системная склеродермия, n=9	ХТЭЛГ, n=17	ВИЧ n=6	Синдром Эйзенменгера n=52	p
Возраст, лет	43±14	32, 6±12,4	53, 2±12,5	36,5 ±11	38±9,5	34±13,7	<0,01*
Мужчины: женщины	7:24, 3,4	1:8, 8	4:5, 1,25	6:11, 1,8	5:1, 0,2	12:40, 3,3	0,01*
ФК ЛАГ (среднее)	2,9± 0,7	2,4 ± 1	2,8± 0,3	3,2 ±0,7	2,8±0,7	2,6 ± 0,75	0,08
I ФК (ВОЗ)	1	1	0	0	0	1	0,06
II ФК (ВОЗ)	6	5	1	3	2	20	0,02*
III ФК (ВОЗ)	17	1	8	7	3	20	
IV ФК (ВОЗ)	7	2	0	7	1	7	
Боли в груди, %	44,8	11,1	62,5	57	20	22,2	
Синкопэ, %	32	0	12,5	50	60	24	0,04*
Отеки, %	38,7	22,2	22,2	64,7	50	8	<0,01*
Тбмх, м	343± 92	402 ± 138	375 ± 48	306 ±115	479± 26	382± 87	0,03*
Сатурация O ₂ в покое	95 ± 3,2	96,6 ± 1,7	94 ± 3	95 ± 2,4	98	85,4 ± 8,4	<0,01*
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	52,4 ± 13	68 ± 26	47,6 ± 13,6	55,6±10	48,5±2	74,6 ± 15	<0,01*
Индекс ЛСС дин • сек • см-5/пло- щадь поверхности тела	1785 ±798	2145±1527	1629 ± 661	2139±712	1330±182	1939	0,8
Выживаемость пациентов							
1 год, %	100%	89%	89%	94%	-	98%	
3 года, %	87%	89%	64%	64%	-	67%	
Специфическая тера- пия %	64,5	55	44	52,9	33,3	21,1	<0,01*

Примечание: результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). * – достоверные различия в группах (ANOVA).

групп, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера, составило 37±33 мес., что соответствует аналогичным показателям во Французском и Американском Национальных регистрах [4,5].

На момент обращения в Центр 26,6% пациентов предъявляли жалобы на синкопальные состояния, 58% на головокружения при физической нагрузке (ФН), у 40% в анамнезе отмечались эпизоды недостаточности ПЖ, 30,6% пациентов беспокоили боли в груди. У 31,4% пациентов регистрировались нарушения ритма: преимущественно наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия. У 13% пациентов были зарегистрированы фибрилляция (ФП) и/или трепетание предсердий. У 22% больных были эпизоды кровохарканья в анамнезе. Состояние большинства пациентов (67,5%) на момент обращения в Центр соответствовало III-IV функциональному классу (ФК) по классификации ВОЗ (таблица 1).

За период наблюдения 668±585 дней (1,8±1,6 лет) 20 (16,9%) пациентов умерли и у 44 (37%) пациентов было отмечено ухудшение течения ЛАГ. Пять (4%) пациентов были потеряны для дальнейшего наблюдения. Средний интервал с момента

появления пациента в Центре до развития летального исхода составил 773±595 дней (2,1 ±1,6 лет). Согласно данным кривой выживаемости через 1792 дней (4,9 года) летального исхода следует ожидать у 50% наблюдаемых пациентов (рисунок 1). Совокупная годовичная выживаемость всех пациентов регистра составила 94%, трехлетняя – 75% (таблица 1), что несколько выше показателя, полученного в регистре REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) – 91% в течение 1 года наблюдения [4]. Выявленные различия, вероятно, связаны с возрастными особенностями популяций (38,2±13,7 лет vs 50,4±16,8 лет в REVEAL) и высоким процентом больных с синдромом Эйзенменгера, которые имеют более благоприятный прогноз [6]. Среднее время до ухудшения течения ЛАГ составило 566±416 дней (1,5 ±1,1 год). В соответствии с кривыми времени *Kaplan-Meier* у 50% пациентов ухудшения течения заболевания можно ожидать через 852 дня (2,3 года) (рисунок 2). Интересен тот факт, что среднее время до ухудшения существенно не отличалось в группах с различными нозологическими формами ЛАГ ($\chi^2=1,7$, $p=0,7$), что, вероятно,

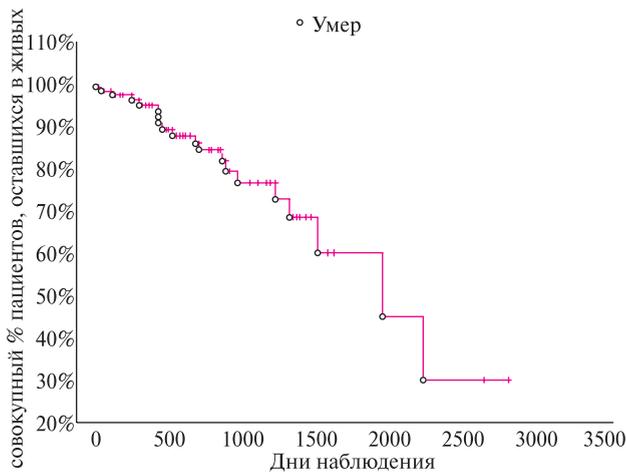


Рис. 1 Кривая Каплан-Мейера, демонстрирующая выживаемость пациентов с ЛАГ.

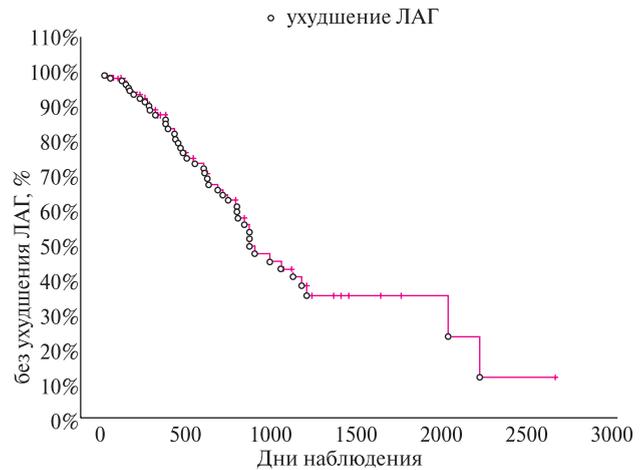


Рис. 2 Кривая Каплан-Мейера, демонстрирующая прогноз ухудшения течения ЛАГ.

связано с малым числом больных с системной склеродермией и ВИЧ-инфекцией, которые ухудшают прогноз [6,7].

Интерпретация полученных данных невозможна без анализа объема и характера медикаментозной терапии, которые получали пациенты с ЛАГ до и после включения в регистр (рисунок 3). В конвенциональной терапии до включения в регистр у пациентов достаточно часто (42,7%) назначали антагонисты кальция (АК), которые использовали при отсутствии данных о катетеризации правых камер сердца и без проведения вазореактивного тестирования. Вместе с тем, долговременный эффект терапии АК следует ожидать только у ограниченного числа (<10%) больных ИЛАГ, имеющих воспроизводимый положительный вазореактивный ответ на оксид азота (NO), илопрост или другие вазодилататоры [8]. Эффективность долгосрочной терапии АК у пациентов других нозологий ЛАГ не доказана.

По аналогии с пациентами с левожелудочковой сердечной недостаточностью (СН) пациентам с ЛАГ часто назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Однако снижение системного артериального давления (АД) в условиях высокого ЛСС и низкого сердечного индекса (СИ) крайне неблагоприятно влияет на течение ЛАГ. β -адреноблокаторы (β -АБ), а также недавно появившийся на фармацевтическом рынке в РФ препарат ивабрадин широко назначаются врачами общей практики пациентам с ЛАГ для коррекции синусовой тахикардии, которая присутствует у большинства пациентов с III-IV ФК. Вместе с тем, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание минутного объема кровообращения в условиях низкого сердечного выброса (СВ). Эффективная ЛАГ-специфическая терапия и компенсация недостаточности ПЖ, как

показывает опыт, позволяет существенно уменьшить ЧСС и устранить большинство жалоб, связанных с тахикардией. В отношении терапии ИАПФ, β -АБ и ивабрадином у больных ЛАГ отсутствует доказательная база эффективности и безопасности. Поэтому по данным регистра Центра ИАПФ получали только пациенты с системной АГ с цифрами АД > 140/90 мм рт.ст., а терапию β -АБ – пациенты с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС), пароксизмальными или перманентными гемодинамически значимыми тахиаритмиями для контроля ЧСС (рисунок 3).

43% пациентов, преимущественно больные с синдромом Эйзенменгера, до обращения в ФЦСКЭ получали дезагрегантную терапию, которая назначалась с целью предотвращения тромбозов и тромбэмболических осложнений в связи с высоким уровнем гематокрита на фоне вторичного эритроцитоза. Однако вместе с риском тромбозов пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют высокий риск кровотечений, обусловленный наличием аортолегочных коллатералей, тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также дефицита факторов свертывания крови. Поэтому терапию дезагрегантами больным с синдромом Эйзенменгера назначать не рекомендуют, а антикоагулянты рег ос целесообразно использовать только при наличии подтвержденных тромбозов или ФП [9]. Сохраняется неопределенность и в отношении положительного влияния антикоагулянтов рег ос на выживаемость больных с другими формами ЛАГ, учитывая отсутствие многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований (РКИ). Из 7 наблюдательных клинических исследований, анализирующих влияние терапии варфарином на выживаемость больных ЛАГ, только в 5 подтверждена его эффективность [10]. Вместе с тем, формирование протромботических условий является важным патогенетическим механизмом развития ЛГ не только



Рис. 3 Конвенционная терапия у больных ЛАГ по данным регистра.



Рис. 4 Характер специфической терапии у пациентов с ЛАГ по данным регистра.

у больных ХТЭЛГ, но и у больных ИЛАГ, что требует назначения антикоагулянтной терапии.

Более высокие показатели годичной выживаемости пациентов с ИЛАГ в настоящем исследовании по сравнению с данными Французского регистра (85,7%), вероятно, связаны не столько с объемом и характером лекарственной терапии, сколько с возрастной характеристикой группы – 43 ± 14 лет vs 54 ± 18 лет, соответственно, более высокими исходными показателями Т6мх – 343 ± 92 м vs 306 ± 137 м как маркера прогноза и с ограниченным числом обследованных – 31 vs 354 [5]. В отличие от зарубежных исследований: 76,8% во Французском регистре, 75% в REVEAL, только 40,3% пациентов Центра получали ЛАГ-специфическую терапию, из них 64,5% пациентов с ИЛАГ ($\chi^2=17,5$, $p<0,01$) и только 21% с синдромом Эйзенменгера (таблица 1). Пациенты I ФК ЛАГ в соответствии с рекомендациями не нуждались в ЛАГ-специфической терапии. Пациенты II ФК получали ее в 32% ($n=12$) случаев, III ФК – 44,6% ($n=25$) и IV ФК – 58% ($n=14$) случаев. Большинство пациентов получали ее нерегулярно и нередко из экономических соображений в неоптимальных дозах. Выбор силденафила в качестве стартовой терапии также, прежде всего, связан с финансовыми возможностями пациента (рисунок 4). Несмотря на это, назначение ЛАГ-специфической терапии увеличивало время до наступления летального исхода – $774,1 \pm 567$ vs 516 ± 439 дней на фоне конвенционной терапии ($p<0,01$).

В многочисленных РКИ, в которых оценивается эффективность специфической терапии, наглядно показано улучшение прогноза больных ЛАГ: уменьшение числа госпитализаций в связи с ухудшением течения заболевания и увеличение выживаемости пациентов. В 2009г были опубликованы результаты мета-анализа 23 международных, клинических исследований по использованию ЛАГ-специфических препаратов [11]. Прежде всего, авторов интересовала выживаемость пациентов с ЛАГ при использовании специфической терапии,

частота госпитализаций вследствие ухудшения течения ЛАГ, а также данные внутрисердечной гемодинамики, изменение ФК ЛАГ и толерантность к ФН, оцененная с помощью Т6мх. Безусловно, мета-анализ имел свои ограничения в виде длительного периода между публикацией результатов первого и последнего клинических исследований (~ 18 лет), разной продолжительности исследований (от 8 до 36 нед.), отсутствия рандомизации в некоторых исследованиях, деления пациентов на подгруппы с разнообразным лечением, гетерогенности проведенных исследований. Но, несмотря на все ограничения мета-анализа, получены убедительные доказательства преимущества ЛАГ-специфической терапии перед конвенционной. Выявлено, что смертность в группе, получавшей активное лечение, составляла 1,54%, тогда как в группе плацебо – 3,8%, т.е. совокупный относительный риск смерти у больных ЛАГ снижался на 43% при использовании специфической терапии (RR 0,57; 95% CI 0,35, 0,92; $p=0,02$). Интересен тот факт, что достоверных различий между основными классами специфических препаратов в отношении выживаемости пациентов с ЛАГ получено не было. В соответствии с данными мета-анализа пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, госпитализировали реже на 61% – 3,2% vs 8,03% пациентов без ЛАГ-терапии. На фоне специфической терапии отмечалось увеличение дистанции прохождения в Т6мх в среднем на 35,6 м (10,8%, 95% CI 27,13, 44,08; $p<0,01$) с вариабельностью в различных исследованиях от 108 до 210 м; уменьшались проявления хронической СН как минимум на один ФК (RR 2,35; 95% CI 1,59, 3,48; $p<0,01$); снижались среднее давление в правом предсердии на 1,84 мм рт.ст. (95% CI -1,89, -1,80, $p<0,01$); СДЛА на 2,86 мм рт.ст. (95% CI -2,93, -2,77; $p<0,01$); ЛСС на 4,09 ед. Вуд (95% CI -4,18, -3,99; $p<0,001$) и увеличивался СИ на 0,18 л/мин/м² (95% CI 0,17, 0,19; $p<0,01$).

Учитывая преимущества целевой терапии ЛАГ, в последние годы практикуется раннее назначение специфических препаратов, что подтверждено

результатами клинического исследования EARLY (Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation) на примере пациентов со II ФК [12]. Такой алгоритм лечения позволяет предупредить прогрессирование заболевания. Наряду с этим, в 2005г были сформулированы принципы назначения комбинированной терапии ЛАГ, руководствуясь необходимостью достижения «целевых» уровней Тбмх, пикового потребления кислорода при кардиопульмональном тестировании и систолического АД при ФН [13]. Этот принцип эскалационной терапии, успешно апробированный на пациентах с системной АГ и левожелудочковой СН, позволил с помощью назначения комбинации препаратов, влияющих на различные пути патогенеза ЛАГ: простаглицлиновый, эндотелиновый и продукцию NO, повысить эффективность терапии, а также предупредить ухудшение течения ЛАГ и развитие неблагоприятного исхода [14].

Однако объем и характер ЛАГ-специфической терапии в РФ в настоящее время зависят не от диагноза или степени тяжести клинических проявлений

заболевания, а от финансовых возможностей пациента. Это связано с тем, что система государственного бюджетного финансирования ЛАГ-специфической терапии находится на стадии становления. Не стоит забывать о том, что большинство специфических препаратов не зарегистрированы к применению у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ХТЭЛГ. Не менее важной составляющей эффективного лечения больных ЛАГ является ранняя диагностика заболевания, возможность мониторинга состояния пациента на фоне медикаментозной терапии, а также своевременное направление пациента на трансплантацию легких и ее доступность, что возможно только в крупных специализированных центрах, имеющих современное диагностическое оборудование и опыт ведения больных ЛАГ. Поэтому создание экспертных центров является чрезвычайно важной задачей, которая позволит решить проблему помощи больным ЛГ, оценить реальную потребность в специфической терапии и планировать расходы на ее приобретение.

Литература

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30(20): 2493-537.
2. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. JACC 2009; 54 (1): S3-9.
3. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC 2009; 54(1): S78-84.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010; 122(2): 164-72.
5. Humbert M, Sitbon O, Ya ci A, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. Eur Respir J 2010; 36(3): 549-55.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115(5): 343-9.
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30(1): 1390-5.
8. Sitbon O, Humbert M, Ja s X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111(23): 3105-11.
9. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension associated with Congenital Systemic to Pulmonary Shunts and Eisenmenger Syndrome. Drugs 2008; 68 (8): 1049-66.
10. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. Eur Respir J 2006; 28(5): 999-1004.
11. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009; 30 (4): 394-403.
12. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008; 371(9630): 2093-100.
13. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26(5): 858-63.
14. Sitbon O, Galie N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals. Eur Respir Rev 2010; 19(118): 272-8.

Современные возможности оптимизации лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией при применении зофеноприла

Евдокимова А. Г.*, Евдокимов В. В., Леоненко Н. В., Сметанин А. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет на базе ГКБ №52 г. Москвы.
Москва, Россия

Большая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) (82%) и ее инициирующая роль в развитии таких фатальных осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ) и сердечная недостаточность создают необходимость выбора оптимального ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), обладающего органопротективным эффектом. В статье представлен литературный обзор эффективности применения SH-содержащего ИАПФ зофеноприла у больных ИБС и АГ для достижения контроля АД и антиангинального эффекта. Приводятся результаты международных исследований SMILE у больных острым ИМ и в постинфарктном периоде. В ходе исследований было показано, что применение зофеноприла приводит

к уменьшению смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений; препарат безопасен при назначении в остром периоде ИМ. У больных с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) зофеноприл уменьшал количество аритмий коронарного генеза и приступов стенокардии, повышал толерантность к физической нагрузке. Приведен клинический случай применения зофеноприла в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: зофеноприл, ИБС, АГ, клинический пример, литературный обзор.

Поступила 03/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 85-92

Modern opportunities for optimising the treatment of patients with coronary heart disease and arterial hypertension: role of zofenopril

Evdokimova A. G.*, Evdokimov V. V., Leonenko N. V., Smetanin A. V.

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow City Clinical Hospital No. 52. Moscow, Russia

The wide prevalence (82%) of coronary heart disease (CHD) in combination with arterial hypertension (AH), as well as its initiating role in the development of fatal complications, such as myocardial infarction (MI) or heart failure, emphasise the need for the choice of optimal ACE inhibitors with organ-protective characteristics. This paper presents a literature review on the effectiveness of a SH-containing ACE inhibitor zofenopril in patients with CHD and AH, in terms of its anti-anginal and antihypertensive activity. The authors summarise the results of the international SMILE studies which included patients after acute MI. It was demonstrated that zofenopril therapy is associated with reduced

combined incidence of cardiovascular death or cardiovascular hospitalisation, and is also safe in the acute post-MI period. In patients with preserved left ventricular function, zofenopril reduced the incidence of angina attacks and arrhythmias of coronary genesis, as well as improved exercise capacity. A clinical case of zofenopril therapy, as a part of a complex treatment regimen, is also presented.

Key words: Zofenopril, coronary heart disease, arterial hypertension, clinical case, literature review.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 85-92

Эффективное лечение стабильной стенокардии (СтС) и артериальной гипертонии (АГ) позволяет существенно снизить риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), улучшить качество (КЖ) и продолжительность жизни больных с сочетанной патологией.

В 1991г Dzau J и Braunwald E впервые представили картину основных этапов развития сердечно-сосудистого континуума, который начинается с факторов риска (ФР) — АГ, гиперхолестеринемии (ГХС), сахарного диабета (СД), инсулинорезистентности (ИР), курения, приводящих к эндотелиальной дисфункции (ЭД) с патофизиологическими реакциями вначале на клеточном уровне, а затем на полиорганном — с развитием атеросклероза,

ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма, вплоть до терминального поражения сердца, развитием мозгового инсульта (МИ). Основной причиной развития фатальных осложнений является АГ.

По числу назначений антигипертензивных препаратов (АГП) на первом месте находятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые обладают свойствами, необходимыми при лечении АГ на современном уровне [1]:

- эффективно снижают АД;
- уменьшают поражение органов-мишеней (ПОМ);
- улучшают КЖ;

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: aevdokimova@rambler.ru

Тел.: 961-44-19

[Евдокимова А. Г. (*контактное лицо) – профессор кафедры терапии №1 ФПДО, Евдокимов В. В. – ассистент кафедры, Леоненко Н. В. – врач функциональной диагностики ГКБ №52 г. Москвы, Сметанин А. В. – старший лаборант кафедры].

- хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов (ПЭ).

Все ИАПФ, согласно химической классификации, делятся на 3 группы в зависимости от наличия в их молекуле окончания для присоединения к цинк-содержащему рецептору мембраны клетки [2]:

- SH-содержащие ИАПФ: каптоприл, зофеноприл;
- содержащие карбоксильную группу ИАПФ: беназаприл, эналаприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл;
- содержащие фосфильную группу: фозиноприл.

Точкой приложения ИАПФ является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – одно из звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основным механизмом действия ИАПФ заключается в блокировании превращения ангиотензина I (АТ I) в АТ II, который является мощным вазоконстриктором, повышает уровень альдостерона, активизирует симпатико-адреналовую систему (САС) и усиливает пролиферацию клеток, поэтому гиперактивность РААС способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ее заболеваний (ССЗ), в первую очередь ИБС.

РААС представляет собой циркулирующую (10%) и тканевую (90%) системы. Действие плазменной и тканевой РААС различается. Плазменная система активируется быстро и оказывает кратковременные эффекты. АПФ (тканевое звено РААС) находится во многих клетках: эндотелиальных, нервных (в т.ч. головном мозге), сердечных, эпителии почечных канальцев, семенных придатков и др. Активность тканевых РААС нарастает постепенно и оказывает пролонгированное действие. Установлено, что только липофильные ИАПФ могут контролировать тканевую РААС и вызывать органопротективные эффекты.

Механизм положительного влияния ИАПФ на кровоснабжение миокарда весьма сложен и до конца не изучен. В патогенезе коронарной болезни сердца (КБС) играет важную роль миогенная компрессия субэндокардиальных структур. Установлено, что повышение конечного диастолического давления (КДД) в левом желудочке (ЛЖ) приводит к сдавлению сосудов в субэндокардиальных слоях сердечной стенки, ухудшая кровообращение.

ИАПФ, обладая способностью вызывать артериовенозную вазодилатацию, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца и снижают давление в желудочках; оказывают непосредственное дилатирующее действие на коронарные артерии (КА) и уменьшают активность САС опосредованно через АТ₁-рецепторы [3,4].

Доказано, что SH-содержащие ИАПФ способствуют увеличению коронарного кровотока [5].

Оказывается, сульфгидрильные группы связываются в крови с оксидом азота (NO), за счет этого увеличивается период полужизни NO и пролонгируются его эффекты: вазодилатирующий, антиатеросклеротический, антиокислительный, антипролиферативный, антиагрегационный. Подавляются вазоконстрикторные факторы, в первую очередь эндотелин-I (ЭТ-I) и, так называемые, молекулы адгезии. В итоге происходит стимуляция NO и уменьшается ЭД. Наличие SH-группы способствует снижению окислительного стресса (ОС) и торможению атеросклеротического процесса [6,7].

Указанные антиишемические эффекты ИАПФ позволили рекомендовать их больным ИБС.

ИАПФ занимают ведущее место в лечении пациентов не только с АГ, но и с ИБС; целесообразность их назначения базируется на данных доказательной медицины – исследования: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction). Большая распространенность ИБС в сочетании с АГ (82%) (исследование ATP SURVEY – Angina Treatment Patterns) и ее инициирующая роль в развитии таких фатальных осложнений, как острый ИМ (ОИМ) и СН диктуют необходимость выбора оптимального ИАПФ, обладающего не только органопротективным эффектом, но и антитолерантным действием при длительной терапии нитратами.

Примером такого ИАПФ является зофеноприл (Зокардис[®], Берлин-Хеми/А. Менарини). Зофеноприл – это SH-содержащий препарат, обладающий антиокислительной активностью и высокой липофильностью, способен угнетать как циркулирующий, так и тканевый (в частности, в сердце и сосудах) АПФ. Обладая высокой липофильностью, зофеноприл и его активный метаболит зофеноприлат хорошо проникает в ткани, особенно эффективно захватывается сердцем и сосудами, снижая активность АПФ на 70-90%. При этом эффект сохраняется в течение ≥ 24 ч, что значительно превосходит длительность эффекта других ИАПФ в эквивалентных дозах (эналаприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл). Накоплением зофеноприлата в сердце и сосудах объясняют его особые кардио- и вазопротективные действия [8-10].

Благодаря наличию SH-группы зофеноприл восстанавливает сосудистую функцию эндотелия за счет повышения активности NO как эндогенного, так и экзогенного, источником которого являются нитраты. Зофеноприл обладает пролонгированным действием, поэтому только этот препарат в большей степени потенцирует антиишемическое действие органических нитратов и предотвращает развитие резистентности к ним. Длительный прием

препарата приводит к защите эндотелия сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток, способствует митозу и пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста, вызывая новообразование капилляров (ангиогенез). Антиишемические эффекты зофеноприла можно объяснить следующими свойствами:

- уменьшением концентрации АТII, снижением артериального давления (АД) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС);
- снижением реперфузионного повреждения миокарда;
- повышением уровня кининов и парасимпатического тонуса;
- связыванием с сердечным АПФ и торможением активности внутрисердечной РААС, повышением коронарного кровотока;
- эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД);
- повышением эффективности действия нитратов на коронарный кровоток;
- повышением активности АТФ-зависимых калиевых каналов, которое отмечено только у зофеноприла;
- выраженной антиокислительной активностью [11].

По антиишемическому эффекту зофеноприл значительно превышает каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл. Следует отметить, что анализ клинико-фармакологических эффектов достаточно полно описан в периодической печати [12-15].

Зофеноприл успешно зарекомендовал себя в целом ряде клинических испытаний [16-19]. Первый клинический опыт применения зофеноприла у больных ОИМ был получен в пилотном испытании SMILE-P (the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), в основном направленном на изучение безопасности, выполненном на 200 пациентах с ОИМ, которым не проводился тромболизис [16]. Это исследование продемонстрировало безопасность перорального назначения ИАПФ в острой фазе ИМ. Положительные результаты пилотного испытания SMILE-P сделали возможным проведение более крупных испытаний по оценке влияния зофеноприла на ССЗ и смертность.

Исследование SMILE-I было выполнено с целью изучить эффективность зофеноприла у пациентов с ОИМ. [17,18] Пациенты обоего пола, в возрасте 18–80 лет считались соответствующими критериям включения, если они поступали в отделение неотложной терапии в первые 24 ч от развития типичного синдрома: боли в груди, ассоциируемые с четкими электрокардиографическими (ЭКГ) признаками переднего ИМ, и не подлежали

тромболизису из-за поздней госпитализации или индивидуальных противопоказаний к системному фибринолизу. Частота основных сердечно-сосудистых событий (ССС) – смерть или тяжелая ХСН, через 6 нед. после ИМ достоверно различалась в группах (гр.) плацебо и зофеноприла – 10,6% vs 7,1%, соответственно ($p=0,018$), что приводило к снижению относительного риска на 34% при приеме зофеноприла. Таким образом, терапия зофеноприлом достоверно улучшала как кратко-, так и долгосрочные исходы при начале терапии в первые 24 ч от развития переднего ОИМ и продолжении приема препарата в течение 6 нед.

В исследование SMILE-II вошли 1024 пациента с ИМ, перенесших тромболизис (<12 ч от развития симптомов) [17]. Основной целью было сравнение частоты, связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (САД<90 мм рт.ст.) у пациентов, получающих зофеноприл или лизиноприл. Период наблюдения составлял 6 нед. По истечении этого времени общая частота тяжелой гипотензии была несколько ниже в гр. зофеноприла, чем в гр. лизиноприла – 10,9% vs 11,7%, соответственно ($p=0,38$), также как и частота связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (первичная конечная точка) – 6,7% vs 9,8%, соответственно ($p=0,048$). Следовательно, зофеноприл и лизиноприл были в достаточной мере безопасными при назначении по схеме титрации дозы пациентам с ОИМ, перенесшим тромболизис, но частота развития гипотоний была меньше при приеме зофеноприла.

Не так давно были представлены результаты испытания SMILE-Ishemia, которое было начато с целью изучения возможной роли зофеноприла как антиишемического препарата [18]. Это многоцентровое исследование выполнялось с участием 349 больных ОИМ и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ > 40%. Основной целью было изучение возможного снижения общего ишемического риска при приеме ИАПФ зофеноприла у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Депрессия ST при амбулаторной записи ЭКГ отмечалась у 10,7% больных в гр. зофеноприла vs 22,2% ($p=0,027$) в гр. плацебо с достоверным уменьшением пиковой депрессии ST и ее средней продолжительности в гр. зофеноприла. Достоверно меньше больных в гр. зофеноприла жаловались на ангинозную боль в груди – 4,7% vs 14,3% ($p=0,024$) и аритмии коронарного генеза – 3,8% vs 10,5% ($p=0,048$) при пробе с нагрузкой, с достоверным увеличением времени до появления депрессии ST и уменьшением пиковой депрессии ST. Основные ССС были равномерно распределены между обеими гр., с меньшей частотой прогрессирования ХСН в гр. зофеноприла. Результаты этого клинического испытания поддерживают гипотезу об антиишемическом эффекте зофеноприла при назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ после ОИМ.

Также выполнено исследование SMILE IV, призванное сравнить влияние комбинаций зофеноприла (в дозе 30–60 мг/сут.) с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и рамиприла (в дозе 5–10 мг/сут.) с АСК на течение болезни у пациентов, перенесших ИМ и имеющих сниженную ФВ [19]. Целью этого исследования явилась оценка влияния этих препаратов на показатель летальности и госпитализацию по поводу ССЗ в течение года у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ. В ходе исследования выявлено, что показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений за год был ниже в гр. зофеноприла, кроме того в этой гр. была выше выживаемость больных с ХСН. Таким образом, зофеноприл оказался эффективнее рамиприла у постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ. Препарат повышает антитромбоцитарную активность АСК, усиливая и другие его эффекты (рисунок 1).

В настоящей публикации приводим клинический пример оптимизации лечения больного стенокардией в сочетании с АГ и применением зофеноприла в комбинированной терапии.

Больной Т., 56 лет, поступил в 6 терапевтическое отделение ГKB №52 с жалобами на приступы давящих болей в груди с иррадиацией в левый локоть, возникающие при нагрузке (ходьба до 150 м, подъем на 1-й этаж), купирующиеся при ее прекращении; сердцебиение, тяжесть в затылочной части головы, больше по утрам, на фоне повышения артериального давления (АД).

Анамнез. Впервые отмечено повышение АД в возрасте 48 лет при диспансерном наблюдении – до 145/95 мм рт.ст. Специально не обследовался, не лечился. Регулярную антигипертензивную терапию (АГТ) не получал. Периодически, когда появлялись головные боли, принимал каптоприл по 12,5 мг, адельфан 1 таблетку на прием. С 54 лет стали беспокоить ощущения сдавления и сжимания за грудиной при быстрой ходьбе до 6-9 раз в нед., продолжающиеся не < 2-3 мин и проходящие в покое. Иногда принимал 1 таблетку нитроглицерина, и боли купировались. Последние 2 года стали чаще беспокоить сердцебиения. При обращении к врачу поликлиники по месту жительства констатирован подъем АД до 170/100 мм рт.ст. Был рекомендован прием эналаприла 20 мг/сут., изосорбида динитрата по 20 мг 2 раза в сут., изосорбида динитрата в форме спрея при приступе болей в сердце, атенолол 50 мг/сут. Боли в сердце по частоте и продолжительности уменьшились до 3-4 раз в нед., однако больной отметил нарастание слабости. В течение последних 2 мес. на фоне проводимой терапии вновь участились приступы стенокардии и сердцебиения. Больной поступил в клинику для подбора адекватной терапии.

Отец больного скончался в возрасте 56 лет от ОИМ. Мать страдает гипертонической болезнью (ГБ) и СД типа 2 (СД-2). Из вредных привычек больной отмечает курение (индекс табакокурения 19 пачко-лет).

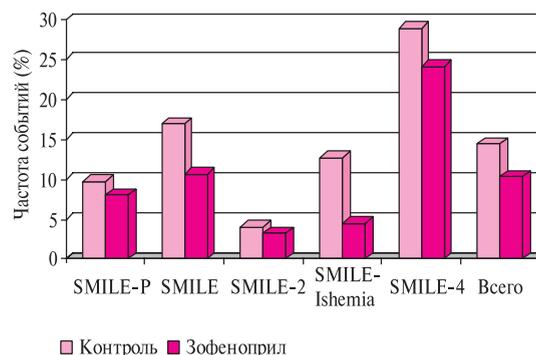


Рис. 1 Частота основных ССС у больных ОИМ на фоне раннего применения зофеноприла и в контроле в проекте SMILE.

При поступлении. Состояние средней тяжести. Гиперемия лица. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета. Телосложение правильное. Подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. Периферических отеков нет.

Перкуторно над всей поверхностью легких определяется звук с коробочным оттенком, дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, при форсированном выдохе появляются сухие хрипы в небольшом количестве. Число дыханий – 18 в мин.

Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги. Симптом Ортнаера – отрицательный. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Пульсация на aa. dorsalis pedis несколько снижена. Кожа стоп при пальпации прохладная.

Очаговой симптоматики со стороны центральной нервной системы не отмечается.

При обследовании. ЭКГ – ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 85 уд/мин. Полугоризонтальное положение электрической оси. PQ – 0,17 с, QRS – 0,92 с, QT – 0,34 с. Признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Индекс Соколова–Лайона (SV1+RV5)=40 мм (норма <38 мм). Корнельское произведение (R aVL+SV3)×QRS=2547 мм мс (норма <2440 мм мс).

Лабораторные методы исследования: клинические анализы крови и мочи – без патологии.

Динамика основных показателей: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА), приведена в таблице 1.

Заключение: дислиппротеидемия (ДЛП) Па тип.

Агрегация тромбоцитов и реология крови представлены в таблице 1.

Заключение: повышение агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови.

Эхокардиография (ЭхоКГ) (на приборе VOLUSON 730 EXPERT): толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), ФВ ЛЖ (таблица 1).

Таблица 1

Динамика основных показателей на фоне терапии у больного Т

Показатель	Исходно	Через 6 мес. терапии
	СМАД	
Среднесуточное АД, мм рт. ст.	155/95	125/76
Среднедневное АД, мм рт. ст.	165/98	135/83
Средненочное АД, мм рт. ст.	145/92	115/62
Временной гипертонический индекс САД/ДАД, %	100/95	25/22
Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст.	18/15	11/9
	ЭхоКГ	
ЛП, см	3,8	3,6
КДР, см	5,6	5,3
КСР, см	4,4	4,2
ТЗСЛЖ, см	1,3 (N=0,6-1,1 см)	1,1
ТМЖП, см	1,4 (N=0,6-1,2 см)	1,2
ИММЛЖ, г/м ²	129,2	115,1
Е/А	0,85	1,05
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1640	1325
ФВ, %	60	63
Диастолическая дисфункция	I типа	Отсутствует
	Липидный профиль	
ОХС, ммоль/л	6,5	4,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6	2,6
ТГ, ммоль/л	1,9	1,55
ХС ЛВП, ммоль/л	0,9	1,1
ИА	4,7	3,45
	Агрегация тромбоцитов и реология крови	
Агрегация тромбоцитов:		
Спонтанная, %	23,2	13,5
Индукцированная АДФ, %	46,4	39
Вязкость крови при скорости сдвига: 200 об. с (сП)	5,4	4,9
100 об. с (сП)	5,7	4,8
20 об. с (сП)	8,2	6,5
Вязкость плазмы, сП	1,8	1,4
Индекс агрегации эритроцитов	1,37	1,2
Индекс деформации эритроцитов	1,0	1,3
	Спирометрия	
ОФВ, % от должной величины	69 (N>80%)	75
ОФВ/ЖЕЛ, % от должной величины	78 (N>75%)	80
ЖЕЛ, % от должной величины	78 (N>80%)	84

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, ФВ – фракция выброса, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ИА – индекс атерогенности, АДФ – адениндинфосфат, ОФВ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Заключение: Уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Полости не расширены, зон гипоконеза нет. Диастолическая дисфункция по 1-му типу.

Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и АД (СМАД) проводилось с использованием осциллометрического метода на приборе CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ). В качестве признаков ББИМ использовали подъем или депрессию сегмента ST ишемического типа на ≥ 1 мм через 80 мс после точки J продолжительностью ≥ 1 мин.

Заключение: зарегистрировано за сутки 8 эпизодов ББИМ общей продолжительностью 12 мин. Базисный

ритм синусовый, среднесуточная ЧСС – 84 уд/мин, ЧСС максимальное – 118 уд/мин в 19 ч 30 мин, ЧСС минимальное – 62 уд/мин в 5 ч 30 мин.

СМАД: результаты исследования исходно и через 6 мес. лечения представлены в таблице 1.

Заключение: стойкая систолодиастолическая АГ с достаточным снижением АД в ночное время (тип dippers). Вариабельность АД избыточная.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на спирометре открытого типа SPIRA USB (Англия): жизненная емкость легких (ЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ); индекс отношения ОФВ1/ЖЕЛ. Тест с сальбутамолом на обратимость обструкции – 10% (отрицательный), при норме прироста ОФВ1 > 15%, или > 200 мл.

Тест с ФН до начала терапии

Шаговый протокол	ST*										
	Время, мм/с	Нагрузка METs	ЧСС, уд/мин	АД, мм рт. ст.	ST V5, мм	P	Y	D	B	R	ES
До	0:12	0	90	135/85	0,6	0	0	0	0	0	0
Нагрузки 1	3:00	50	109	170/100	-0,7	0	0	0	0	0	0
Нагрузки 2	3:14	75	107	170/100	-0,8	0	0	0	0	0	0
STмакс	0:21	25	96	170/100	-1,1	0	0	0	0	0	0
Восстановление	1:00	25	101	165/100	-0,8	0	0	0	0	0	0
Восстановление	2:00	25	88	160/95	-0,5	0	0	0	0	0	0
Восстановление	3:00	25	89	160/90	-0,7	0	0	0	0	0	0
Восстановление	4:00	25	86	150/90	-0,1	0	0	0	0	0	0
Восстановление	5:00	25	95	150/90	-0,1	0	0	0	0	0	0
Восстановление	6:00	25	87	140/90	-0,1	0	0	0	0	0	0
Конец теста	6:55	25	85	140/90	0,1	0	0	0	0	0	0

Примечание: * – депрессия ST > 1,1 мм.

Заключение: легкие нарушения ФВД по обструктивному типу.

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахицефальных артерий: стеноз 20-25% в области бифуркации левой общей сонной артерии (ОСА) за счет плоской средней плотности атеросклеротической бляшки (АБ) с гладкой поверхностью. Комплекс интима-медиа (КИМ) справа до 1,3 мм, слева до 1,46 мм (норма до 1,1 мм). Снижение линейной скорости кровотока справа по позвоночной артерии в V2 на 15%, слева – на 30%. Затруднение венозного оттока из полости черепа, больше слева.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей: в области подколенной артерии слева и подвздошной артерии справа стенозы до 30-35% за счет плоских средней плотности АБ с гладкой поверхностью.

Проба с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле: общий объем выполненной нагрузки 50 Вт за 3 мин 14 с (таблица 2). Проба прекращена из-за развития у больного типичного приступа стенокардии, появления на ЭКГ депрессии сегмента ST > 1 мм на расстоянии 80 мс от точки J, слабости и одышки. Максимальная депрессия сегмента ST во время теста с ФН в V5 – 1,1 мм, в V6 – 1,4 мм (на 21с периода восстановления) горизонтального характера, сопровождающаяся клиникой стенокардии. Период восстановления – 6 мин 55с. Максимальное АД во время теста – 170/100 мм рт. ст. Заключение: проба положительная. Показатели ФН соответствуют III функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Тест 6-минутной ходьбы (Т6мх) – 426 м.

На основании жалоб, анамнеза, результатов проведенного клинико-лабораторного и инструментального методов исследования больному установлен диагноз:

Ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, III ФК, ББИМ. Нарушение кровообращения I стадия ФК I (по NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степень АГ, риск очень высокий (4). ДЛП IIa тип. Атеросклероз магистральных артерий головы и сосудов

нижних конечностей. Хроническая обструктивная болезнь легких: преимущественно обструктивный тип, легкое течение (I стадия).

Следует учесть недостатки назначенной терапии на догоспитальном этапе, а именно:

- Назначение β-адреноблокатора (β-АБ) атенолола, который относится к гидрофильным и не оказывает органопротективных эффектов. Кроме того, атенолол не входит в перечень рекомендованных β-АБ для лечения АГ (согласно рекомендациям ВНОК 2010г).
- Проводимая антиангинальная терапия была неадекватной, постоянный непрерывный прием изосорбида динитрата привел к развитию резистентности к нитратам и тахикардии, что, естественно, сопровождалось повышением потребности миокарда в кислороде и учащением приступов стенокардии.
- Больному ИБС не назначена антиагрегантная и гиполипидемическая терапия.

С учетом выявленных обстоятельств больному была предложена коронароангиография (КАГ), однако пациент от исследования отказался. В стационаре больному была подобрана следующая терапия: отказ от курения, гиполипидемическая диета, ограничение соли до 5 г/сут., небиволол (Небилет®) 5 мг/сут., зофеноприл (Зокардис®) 30 мг/сут., изосорбида мононитрат (Моночинкве® ретард) 50 мг/сут., симвастатин 10 мг/сут., Кардиомагнил 75 мг/сут., бронхолитики по требованию (на фоне отмены курения отмечено временное усиление кашля).

На фоне проводимой терапии больной отметил выраженное улучшение самочувствия: боли за грудиной не рецидивировали, сердцебиение не беспокоило, слабость исчезла. АД нормализовалось до 135/80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд/мин.

Через 2 нед. больному было рекомендовано уменьшить дозу нитрата и перейти на Моночинкве® в обычной форме 40 мг/сут., однократно, остальная терапия была оставлена без изменений. Течение ИБС при этом не ухудшилось.

Больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями строго продолжительную терапию. Через 1 мес. контрольный визит больного показал, что жалоб на фоне проводимой терапии нет. Состояние удовлетворительное. ЧСС – 65 уд/мин, АД – 135/85 мм рт.ст. Было рекомендовано уменьшение дозы Моночинкве® до 20 мг/сут., остальная терапия прежняя. При контрольном обследовании через 6 мес. на фоне проводимой терапии отмечено улучшение КЖ больного. Боли в сердце возникают крайне редко и только при интенсивной ФН. Толерантность к ФН (ТФН) возросла до 150 Вт, увеличилась дистанция Т6мх до 550 м.

По данным СМ ЭКГ исчезли эпизоды ББИМ. Произошла нормализация показателей суточного контроля АД. Применение препаратов Небилет® и Зокардис® привело к стойкому пролонгированному антигипертензивному эффекту, мягко снизив АД, нормализовав величину и скорость утреннего подъема АД, что способствует снижению степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Отмечена положительная динамика ЭхоКГ-показателей, представленная в таблице 1.

По результатам ЭхоКГ исследования можно констатировать, что у больного ИБС и АГ исходно наблюдались процессы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Применение препарата Зокардис® привело к уменьшению ГЛЖ, нормализации систолической функции, снижению ОПСС, что снизило сопротивление СВ и облегчило работу сердца.

Контрольное исследование ультразвуковой доплерографии продемонстрировало уменьшение показателя толщины КИМ справа до 1,1 мм, слева до 1,28 мм.

Отмечена положительная динамика в липидном спектре, коагулянтных и реологических свойствах крови.

Больной отмечает хорошую переносимость и стойкий положительный эффект подобранной терапии.

Таким образом, использование в составе комплексной терапии больного ИБС и АГ зофеноприла (Зокардис®) является высокоэффективным способом как антиангинальной, так и регулирующей АД терапии, основанной на доказательной медицине.

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении у больного имело место наличие двух взаимоотношающихся заболеваний, которые диктуют необходимость особых подходов к выбору адекватной терапии. Препаратами выбора при АГ и ИБС на фоне СтС после перенесенного ИМ являются β-АБ и ИАПФ [1]. В тех случаях, когда β-АБ противопоказаны, назначаются препараты второго ряда – пролонгированные антагонисты кальция (АК): верапамил, дилтиазем, амлодипин, лерканидипин и др. и органические нитраты.

В последние годы проведенный мета-анализ международных исследований неоспоримо показал, что ИАПФ обладают высокой эффективностью при

лечении АГ, ИБС и ХСН. Принято считать, что механизм действия ИАПФ одинаков и их действие может рассматриваться в целом как класс-эффект. В то же время ИАПФ по своей химической структуре неоднородны, что и определяет их индивидуальные фармакологические и терапевтические свойства. Почему был выбран и назначен больному ИБС и АГ в сочетании с нарушением липидного обмена, атеросклерозом магистральных артерий зофеноприл (Зокардис®, Берлин-Хеми/А. Менарини), содержащий сульфгидрильную (SH) группу зофеноприла. Отличительной особенностью зофеноприла является высокая липофильность, которая обуславливает повышенное сродство к тканевой РААС, выраженные кардио- и вазоселективность, прямой антиокислительный и антиатеросклеротический эффекты [9-15].

Успешное применение препарата при лечении АГ и ИБС основывается на обширной доказательной базе. Положительные эффекты получены как в экспериментальных, так и клинических международных исследованиях и врачебной практике. Препарат обладает не только мощным антигипертензивным действием. Благодаря его способности к накоплению в сердечной мышце, выраженному и пролонгированному ингибированию АПФ в сердце, сосудах обеспечивается регресс ГЛЖ. Было доказано, что зофеноприл уменьшает ЭД, повышает продукцию NO, оказывает антиокислительный эффект и уменьшает развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке.

Результаты исследований позволяют рекомендовать зофеноприл для широкого клинического применения у больных АГ, ИБС со стенокардией, после перенесенного ИМ и с метаболическими расстройствами.

В настоящее время органические нитраты являются самыми распространенными лекарственными средствами при ИБС [6,7], однако при их применении возможно развитие резистентности [7]. Есть мнение, что продолжительный прием нитратов истощает запас SH-групп в сосудах, что может привести к эффекту резистентности. Предполагается, что сульфгидрильный зофеноприл при длительной терапии нитратами способствует не только органопротективным эффектам, но и анти-толерантному действию. Комбинированное применение ИАПФ зофеноприла (Зокардис®) и изосорбид-5-мононитрата (Моночинкве®), способствовало усилению антиишемического действия, что в дальнейшем позволило уменьшить дозу нитрата.

Таким образом, уникальные свойства препарата зофеноприла – высокая антигипертензивная эффективность, органопротективные свойства, 24-часовая длительность действия, уменьшение активности РААС, метаболическая нейтральность, антиатеросклеротические эффекты, привели

в сочетании с Моночинкве® к улучшению клинического состояния, нормализации АД, исчезновению приступов стенокардии напряжения и ББИМ, повышению ТФН, улучшению показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ,

ФВД, агрегационных и реологических свойств крови; нормализации липидного обмена. Важно отметить, что клиническая эффективность препарата повысила приверженность больного проводимой терапии.

Литература

1. National Clinical Guidance VНОК. Chapter IX. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. 2010, p.464-500. Russian (Национальные клинические рекомендации ВНОК. Раздел IX. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М, 2010: – с.464-500).
2. Kirichenko AA. Angiotensin converting enzyme inhibitors: is difference in practice so significant? Systemic hypertension 2010; 3: 50-4. Russian (Кириченко АА. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники? Системные гипертензии 2010; 3: 50-4).
3. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (9): 1965-77.
4. Arutunov GP, Rozanov AV, Dayter II, et al. Comparison of the efficacy and safety of early administration of zofenopril and captopril in patients with acute myocardial infarction (SOFOKL-1). The first results of the study. Systemic hypertension 2008; 4: 15-8. Russian (Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Дайтер И.И. и др. Сравнение эффективности и безопасности раннего применения зофеноприла и каптоприла в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (СОФОКЛ-1). Первые результаты исследования. Системные гипертензии 2008; 4: 15-8).
5. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156 (6): 1154.e1-8.
6. Gilyarevsky SR. The use of nitrates in cardiovascular disease: the boundaries of what has been proved, and actual practice. Heart 2004; 3: 150-5. Russian (Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. Сердце 2004; 3: 150-5).
7. Mazur NA. Coronary heart disease, endothelial dysfunction and role of nitrates in the treatment of patients. Diseases of the heart and blood vessels 2006; 1: 25-32. Russian (Мазур Н.А. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных. Болезни сердца и сосудов 2006; 1: 25-32).
8. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ. Consilium Medicum 2007; 5: 24-6. (по материалам конгресса 1 -2 июля 2005 г., Афины, Греция).
9. Syrkin AL, Dobrowolski AB. Place of zofenopril in the treatment of cardiovascular diseases. Rus Med J 2007; 20(301): 1472-5. Russian (Сыркин А.Л., Добровольский А.В., Место зофеноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рус мед ж 2007; 15, 20(301): 1472-5).
10. Preobrazhensky DB, Sidorenko BA, Bugrimova AA, et al. Zofenopril (Zokardis) – cardioselective inhibitor of angiotensin-converting enzyme: characteristics of clinical pharmacology and perspectives in the treatment of cardiovascular diseases. Rus Med J 2007; 4: 3-10. Russian (Преображенский Д.Б, Сидоренко Б.А., Бугримова А.А. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус мед ж 2007; 4: 3-10).
11. Plisyuk AG, Arzamastseva NE, Kulev BD, et al Effect of ACE inhibitors zofenopril and perindopril on parameters of oxidative stress and endothelial function in patients with stable coronary heart disease and hypertension. Plenum. Supplement to the journal "Heart" 2008; 6(44): 369-72. Russian (Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д. и др. Влияние ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Пленум. Приложение к журналу «Сердце» 2008; 7(6), (44): 369-72).
12. Dankovyeva EN, Zateyschikov DA. The use of zofenopril in arterial hypertension. Consilium medicum 2010; 10: 3-6. Russian (Данковьева Е.Н., Затеищиков Д.А. Применение зофеноприла при артериальной гипертензии. Consilium medicum 2010; 10: 3-6).
13. Napalkov DA, Golovenko EN. The effectiveness of modern ACE inhibitor zofenopril in treatment of arterial hypertension. Rus Med J 2008; 6: 61-5. Russian (Напалков Д.А., Головенко Е.Н. Эффективность современного ингибитора АПФ зофеноприла при лечении артериальной гипертензии. РКЖ 2008; 6: 61-5).
14. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Am Heart J 2004; 148 (1): 148-53.
15. Pasini AF, Garbin U, Nova MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2007; 20 (4): 443-50.
16. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. Diabetes Care 2003; 26(6): 1862-8.
17. Borgi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J 2003; 145(1): 80-7.
18. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. Am Heart J 2007; 153(3): 445.e7-14.
19. Borghi C, Ambrosioni E; Double-blind, Randomized Comparison of Zofenopril vs. Ramipril in MI Patients Treated With ASA: The SMILE 4 Study and Subgroup Analysis. Circulation 2011; 124: A14717.

Старение сосудов: основные признаки и механизмы

Стражеско И. Д.*, Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Обсуждаются основные морфологические и функциональные изменения сосудов в процессе старения, механизмы развития, возможности их коррекции.

Ключевые слова: сосудистое старение, жесткость артерий,

эндотелиальная дисфункция.

Поступила 18/05-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 93-100

Vascular ageing: main symptoms and mechanisms

Strazhesko I. D. *, Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The authors discuss major structural and functional vascular changes accompanying ageing, the mechanisms of their development, and potential methods of their correction.

Key words: vascular ageing, arterial stiffness, endothelial dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 93-100

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах. Согласно оценкам ВОЗ, в ближайшее десятилетие они угрожают стать основной причиной смертности в развивающихся странах. При этом эпидемия ССЗ разворачивается на фоне больших успехов в их диагностике и лечении.

Одной из причин значительного роста числа инфарктов (ИМ), инсультов (МИ), случаев сердечной недостаточности (СН) считается неуклонное старение населения. В США в 2030г каждый пятый житель будет > 65 лет, а к 2050г численность этой возрастной группы (гр.) составит 88,5 млн. человек (чел.) при 38,7 млн. чел. в 2008г [1].

Эпидемиологические исследования солидарно показали, что преклонный возраст является одним из основных факторов риска (ФР) ССЗ. Частота развития атеротромботических состояний постоянно увеличивается с возрастом. К примеру, в США в настоящее время 80-летние хотя и составляют 5% населения, среди госпитализированных с ИМ их уже 20%, а среди умерших от ИМ 30% [2].

Основные усилия исследователей направлены на «модифицируемые» ФР, такие как артериальная гипертония (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение и др., в то время как возраст рассматривается как немодифицируемый, а значит не поддающийся предупреждению и лечению риск-фактор. До последнего времени было принято считать, что его роль в развитии ССЗ связана в первую очередь с более длительным воздействием других известных кардиоваскулярных ФР, а специфическое влияние старения как такового понимали недостаточно глубоко. В последние годы некоторые успехи в развитии сосудистой биологии позволили проникнуть в молекулярные механизмы старения и на этом основании попытаться

предупредить и замедлить процессы ускоренного старения артерий. Успехи и проблемы этих исследований будут изложены в последующих публикациях. В этой работе обобщаются сведения о связанных с возрастом структурных и функциональных изменениях сосудистой системы.

По мере продвижения в познании возрастных изменений в сосудах, ученые пришли к нескольким ключевым открытиям. Возраст-ассоциированные изменения на органном уровне – это расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий, в первую очередь, за счет утолщения интимы, и повышение жесткости артерий [3]. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция (ЭД). У некоторых людей эти изменения развиваются ускоренно, у других же медленнее, чем в среднем. Это подтверждает тот факт, что скорость и выраженность возрастных изменений зависит от множества взаимодействий между возрастом, образом жизни, сопутствующими заболеваниями и генетикой. В любом случае, эпидемиологические исследования показали, что пациенты с жесткими и утолщенными артериями имеют наибольший риск развития МИ, сердечного приступа и других сердечно-сосудистых событий (ССС).

Сосудистая стенка состоит из трех сложно устроенных слоев: интимы, меди и адвентиции. Внутренняя часть интимы представлена монослоем специализированных эндотелиальных клеток (ЭК), за которым следует субэндотелиальное пространство и базальная мембрана. Гладкомышечные клетки (ГМК) меди окружены соединительнотканым матриксом, состоящим в основном из эластина и коллагена. Наружную оболочку сосудов – адвентицию, составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов, питающих

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: istrzhesko@gmail.com

Тел.: (985) 210-73-27

[Стражеско И. Д. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Акашева Д. У. – с.н.с. отдела, Дудинская Е. Н. – с.н.с. отдела, Ткачева О. Н. – руководитель отдела].

саму сосудистую стенку, и нервные волокна. С возрастом каждый из этих слоев претерпевает сложные изменения, приводящие к двум основным последствиям: утолщению стенки и повышению ее жесткости. Основными пусковыми механизмами патологических процессов, связанных со старением, считаются окислительный стресс (ОС) и хроническое воспаление. Старение не случайно считается хроническим воспалительным состоянием. Ведь даже при «здоровом» старении определяется общее для всех хронических воспалительных состояний повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-18 (ИЛ-18), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) [4].

Старение эндотелия. Благополучие артерий в наибольшей степени зависит от состояния эндотелия. Он контролирует практически все процессы, протекающие в артериях, и он в наибольшей степени страдает с возрастом. Эндотелий выполняет следующие важнейшие функции: (1) является антикоагулянтным барьером между кровотоком и сосудистой стенкой, (2) регулирует избирательную миграцию клеток из кровотока и обратно, (3) регулирует кровоток путем влияния на процессы сокращения/расслабления ГМК, (4) участвует в ангиогенезе и тканевом ремоделировании [5]. ЭК, благодаря множеству рецепторов, воспринимают механические сигналы, такие как давление крови и скорость кровотока, химические сигналы, например, напряжение кислорода, уровни гормонов, медиаторов, метаболитов, изменения внутренней среды организма, например, температуры. В ответ на эти сигналы ЭК секретируют цитокины и хемокины, факторы роста и другие вещества, которые регулируют структуру и функцию артерий. Основными признаками старения эндотелия следует считать развитие его дисфункции и повышение проницаемости. Отмечается появление большого количества клеток с полиплоидными ядрами, нарушение в организации и единстве цитоскелета, выработка биомаркера старения β -галактозидазы, экспрессия ингибиторов клеточного цикла. Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует тромбообразованию. Увеличивается выработка сосудосуживающих факторов роста, таких как ангиотензин II (АТ-II) и эндотелин (ЭТ) при падении секреции сосудорасширяющих – оксида азота (NO), простаглицлина (ПЦ) [6]. Утрата эндотелием способности отвечать на физиологические стимулы может вызвать расстройство когнитивной [7], сексуальной [8], зрительной [9], дыхательной [10] функций. Даже незначительные нарушения способности эндотелия образовывать NO в ответ на нейротрансмиттерные сигналы приводит к глубокому угнетению даже простых мыслительных процессов [11].

Следует признать, что ключевую роль в поддержании здоровья эндотелия играет NO, обеспечивая поддержание эластичности артерий, стимулируя процессы расширения и расслабления сосудов, препятствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Эта молекула сдерживает также разрастание ГМК и тем самым препятствует утолщению стенки артерии. Без должного количества биодоступного NO ЭК не могут функционировать нормально. Большинство исследователей считают, что именно уменьшение NO в эндотелии является одним из ранних признаков старения сосудов и лежит в основе развития атеросклероза и АГ. Основными причинами уменьшения биодоступности NO следует считать действие активных форм

кислорода (АФК) и накопление в эндотелии конечных продуктов гликирования (КПГ). Для синтеза NO необходима аминокислота L-аргинин и фермент NO синтаза (NOS). В норме в ЭК имеется достаточное количество L-аргинина и NOS. Но с возрастом количество NOS уменьшается. К тому же образуется модифицированная аминокислота – асимметричный диметиларгинин (ADMA), которая блокирует продукцию NO из L-аргинина [12]. Но даже в случае образования достаточного количества NO он может быть инактивирован АФК [12,13], образующимися при активном участии АТ-II. С возрастом в утолщенной интиме под влиянием повышенной симпатической активности и ряда гемодинамических факторов, таких как напряжение сдвига, отмечается усиление экспрессии АТ-II [14]. АТ II уменьшает продукцию NO, увеличивает продукцию свободных радикалов и стимулирует воспаление сосудов, вызывает их спазм и повышение АД. В основном повреждающее действие АТ II проявляется в его тесном сотрудничестве с ферментом NADPH-оксидазой, основным источником свободных радикалов в сосудах. После активации АТ II NADPH-оксидаза вызывает продукцию свободного радикала супероксида. Супероксид, соединяясь с NO, образует еще более разрушительный свободный радикал пероксинитрит. Пероксинитрит, связываясь с нитритами и белками, разрушает их. Эта цепь событий крадет биодоступный NO из ЭК, делая их более уязвимыми к повреждению.

Значимую роль в нарушении функции эндотелия играют КПГ, накопление которых происходит с возрастом. Гликирование или присоединение глюкозы к белку – основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем. На фоне сахарного диабета (СД) гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Ne-фруктозил-лизин, при медленной деградации которого образуются различные КПГ. ЭК экспрессируют рецепторы, к которым присоединяются КПГ и запускается процесс экспрессии молекул адгезии и трансмиграции воспалительных клеток, агрегации тромбоцитов, повышения проницаемости эндотелия, и что наиболее важно, уменьшения биодоступности NO [15].

В норме повреждение эндотелия в результате хронического воспаления и ОС должно сопровождаться его восстановлением. Эта функция лежит в основном на эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК). Именно они обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. ЭК происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и ЭК [16]. Раньше предполагалось, что эндотелий обладает невысоким потенциалом самообновления, но в последние два десятилетия эта концепция существенно пошатнулась. Сейчас считают, что эндотелий постоянно самообновляется, особенно активно в ответ на стресс. Впервые о ЭПК заговорили в 1963г, когда в ходе экспериментов на свиньях обнаружили, что имплантированный в грудную артерию протез был покрыт клетками, морфологически напоминавшими ЭК, но лишенными тромбогенных свойств [17]. В серии последующих работ было показано, что ЭПК представлены несколькими

фенотипически различными субпопуляциями, у которых был единый источник – костный мозг и общие свойства – способность дифференцироваться в эндотелиоциты и участвовать в ангиогенезе [18]. Если в первых работах мобилизация ЭПК наблюдалась в условиях моделирования острой ишемии [19], то в последующем было показано, что ЭПК участвуют в репарации и обновлении эндотелия и при механическом повреждении сосудистой стенки и при развитии экспериментального атеросклероза [20]. Мобилизация ЭПК происходит в ответ на гипоксию и повреждение тканей в результате выработки цитокинов и хемоаттрактантов, стимулирующих ангиогенез и репарацию эндотелия [21]. Но если в условиях острого повреждения количества ЭПК растут, то при хронических дегенеративных состояниях, каковым и является старение, количество этих клеток снижается. Рост числа ЭПК был продемонстрирован при МИ [22], сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме [23], при этом большее количество ЭПК было связано с благоприятным прогнозом заболевания. Нехватка ЭПК при хронических воспалительных заболеваниях является одной из причин того, что репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Примерами могут служить: неинтимальная гиперплазия и образование атеросклеротической бляшки (АБ) в ответ на повреждение сосуда [24], фиброз печени [25], ремоделирование миокарда после ИМ [26]. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные относительно того, уменьшается ли при старении количество ЭПК [27], или же страдает их функция [28]. В любом случае при старении страдает неангиогенез и репарация эндотелия.

Состояние эндотелия оценивается на основании определения физических и механических свойств сосудистой стенки, биомаркеров, выделяющихся из эндотелиоцитов, способности сосудов расширяться в ответ на увеличение кровотока [49]. Одним из наиболее широко используемых методов оценки функции эндотелия считается определение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Этот метод основан на оценке изменения диаметра (D) поверхностной бедренной (БА) или плечевой артерии (ПА) в ответ на вызванную пережатием манжетой реактивную гиперемиию. Степень расширения сосуда после восстановления кровотока сравнивается с расширением, вызванным приемом сублингвально нитроглицерина. Поскольку дилатация, вызванная реактивной гиперемией, зависит от функции эндотелия, а дилатация после нитроглицерина связана с расслаблением ГМК, различия в степени расширения в этих двух случаях характеризуют функцию эндотелия [30]. Метод ПЗВД используется для выявления ЭД при старении [31], а также при различных заболеваниях – хронической болезни почек [32], ревматоидном артрите [33], СД [34] и др.

Старение меди. Старение меди характеризуется структурными и функциональными нарушениями матричных белков – эластина и коллагена, отложением кальция, миграцией ГМК из меди в интиму. С возрастом под влиянием механической «усталости» и ферментативных процессов, ведущую роль в которых играют матричные металлопротеиназы (ММП) [35] и высокая активность трансформирующего

фактора роста-бета (TGF- β) [36], происходит истончение и фрагментация эластина [35]. С другой стороны в ГМК усиливается продукция коллагена. Этот процесс стимулируется АТ-II, разрушительное действие которого не ограничивается интимой, но играет большую роль в возраст-ассоциированных изменениях меди. Свободные радикалы, образование которых обеспечивается NADPH-оксидазой под влиянием АТ-II, вызывают повреждение клеточных мембран и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) не только в ЭК, но и ГМК, приводя в итоге к нарушению функционирования клеток и в конечном счете к их смерти. Гибель части ГМК меди приводит к гипертрофии и нарушению функции оставшихся. С возрастом ГМК начинают производить избыточное количество белков и других матричных веществ, приводящих к нарушению баланса эластина и коллагена в меди. По мере увеличения количества молекул коллагена происходит их соединение с молекулами глюкозы с образованием поперечных связей, представленных КПП, что существенно повышает его ригидность и нарушает нормальные процессы его превращения [37]. В результате коллаген становится жестче. Процессу гликирования может подвергнуться и эластин [38]. ММП-2, активируемая АТ-II, участвует не только в разрушении эластина, но и ключевых составляющих базальной мембраны, приводя к повышению ее проницаемости. Взаимодействие АТ-II с ММП-2 активирует другой фактор роста PDGF-B, который привлекает ГМК к миграции из меди в интиму. Перемещаясь в интиму, ГМК размножаются, вырабатывают коллаген и другие вещества. В ответ на это ЭК сигнализируют клеткам крови о повреждении, и те начинают приклеиваться к стенке сосуда. Результатом этого становится утолщение интимы-меди, что способствует повышению жесткости и создает благоприятные условия для развития атеросклероза.

Важнейшим аспектом возрастных изменений сосудистой стенки является ее кальцинирование. Кальцинирование сосудов впервые было обнаружено ~ 100 лет тому назад [39], а кальцинирование коронарных артерий (КА) ~ 50 лет тому назад [40]. Следует отметить, что кальцификация может независимо затрагивать как интиму, так и медию сосуда. При этом современные методы неинвазивной диагностики, в частности компьютерная томография (КТ), не позволяют точно определить расположение кальциатов [41]. Поэтому, говоря о кальцинировании сосуда в целом, допускается упрощение проблемы. Ведь и молекулярные механизмы, и последствия, и осложнения кальцинирования интимы и меди сосуда разнятся между собой (таблица 1).

Несмотря на то, что взаимосвязь между выраженностью кальциноза и степенью стеноза КА невелика, содержание кальция в КА является независимым предиктором ССС [42] и смертности [43].

Более подробно рассмотрим возраст-ассоциированные механизмы кальцинирования сосудов. В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название кальцификационного парадокса [41]. И хотя до настоящего времени понимание этого вопроса остается неполным, некоторые факты уже известны. Обнаружены белки, влияющие как на процессы резорбции кости, так и на состояние сосудов. Одним из ключевых участников парадокса кальцификации считается остеопротегерин. В экспериментах на грызунах было показано, что генетически обусловленный его дефицит

Основные различия между кальцинозом интимы и меди

	Кальцинирование интимы	Кальцинирование меди
Модель кальцинирования	Атеросклеротическая	Артериосклеротическая
ФР	ДЛП, ГХС, возраст, АГ, СД, курение	Возраст, СД, остеопороз, АГ, почечная недостаточность
Механизмы	Накопление липидов, образование пенистых клеток, воспалительная инфильтрация, ОС, апоптоз	Трансформация ГМК и ЭК в клетки, напоминающие остеобласты, остеокласты, хондроциты, нарушения метаболизма кальция, фосфора, витамина D
Последствия	Формирование АБ	Повышение ПАД, повышение жесткости сосудов, увеличение СРПВ
Осложнения	Ишемия, инфаркт	САГ, ГЛЖ

сопровождается снижением плотности костной ткани и выраженной кальцификацией меди [44]. Бисфосфонаты, наоборот, увеличивают массу кости и замедляют кальцинирование сосудов. Это было продемонстрировано у пожилых и находящихся на гемодиализе пациентов [45]. Умеренное положительное влияние на минеральную плотность кости оказывают и статины [46]. Роль кальцификационного парадокса в развитии старения сосудов была подчеркнута в исследовании, посвященном изучению гена Klotho. Наблюдения за мышцами с мутациями этого гена показали, что у животных развивается синдром, напоминающий синдром старения у людей: уменьшение продолжительности жизни, бесплодие, атрофия кожи, эмфизема, артериосклероз с выраженной кальцификацией меди и сопутствующим этому остеопорозом [47]. Считается, что вариант гена Klotho, названный KL-VS, является независимым ФР развития субклинического коронарного атеросклероза [48] и связан с уменьшением продолжительности жизни у гомозиготных носителей [49].

Основным механизмом медиакальциноза считается фенотипическая трансформация ГМК и ЭК. ГМК в условиях гиперфосфатемии могут превращаться в остеобластоподобные клетки, экспрессирующие маркеры остеогенеза [50]. Свой вклад в кальцинирование вносят и расположенные субэндотелиально стволовые прогениторные клетки – перициты. В 1980-х гг. было показано, что перициты могут дифференцироваться в остеопрогениторные клетки и участвовать в формировании костей черепа [51]. Несколькими годами позже была отмечена способность перицитов претерпевать остеобластную трансформацию и способствовать кальцификации в ходе развития атеросклероза [52]. У пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией была отмечена способность и ЭК за счет молекулярной и фенотипической перестройки становиться мезенхимальными клетками, остеобластами и хондроцитами, результатом чего становилась кальцификация сосудов [53]. Насколько этот механизм реализуется при «здоровом» старении, предстоит изучать в ходе будущих исследований.

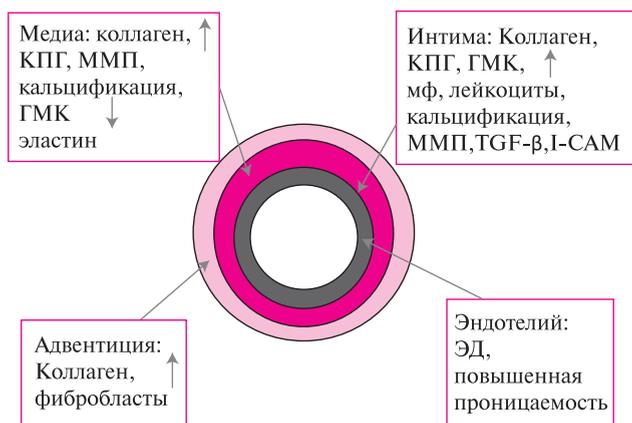
Жесткость сосудов. Самым главным признаком старения сосудов считается повышение их жесткости. Происходит превращение молодых и здоровых похожих на латексный воздушный шар сосудов в старые и потенциально больные, напоминающие жесткую велосипедную шину. Свой вклад в эти изменения вносят все описанные ранее патологические процессы: отложение кальция в стенке сосуда, увеличение количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментация и уменьшение содержания эластина, ЭД (рисунок 1). Таким образом, повышение жесткости

артерий является кульминацией сложных взаимодействий и нарушений и приводит к серьезным гемодинамическим последствиям.

Результатом уплотнения крупных артерий эластического типа является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и соответственно более раннее (в поздней систоле, а не в ранней диастоле) возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате САД в аорте растет, ДАД падает, пульсирующий, а не однородный кровоток сдвигается дальше к мелким артериям. Это приводит к повышению постнагрузки для ЛЖ с последующей ГЛЖ, ухудшению условий коронарной перфузии, дегенерации мелких артерий особенно в почках и мозге. Мелкие артерии этих органов в наибольшей степени расширены по сравнению с другими органами и поэтому неравномерные пульсации передаются к их капиллярам сильнее. Результатом этого становится наряду с ухудшением работы сердца развитие интеллектуальных нарушений и почечной недостаточности.

Помимо рутинного измерения АД и ПД существует большое разнообразие методов оценки возрастных изменений сосудов. Наиболее признанным в настоящее время является определение каротидно-фemorальной (кф) СПВ, которая является независимым предиктором неблагоприятных ССС и общей смертности [54].

Утолщение интимы. Как сказано ранее, вторым главным признаком старения сосудов считается диффузное утолщение интимы, которое происходит за счет накопления в ней белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, гликизаминогликанов, ГМК, мигрировавших из меди, усиления экспрессии молекул адгезии и, как следствие этого, усиления адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности [55]. Между 20 и 90 годами жизни толщина комплекса интима-меди возрастает в 2-3 раза [56]. Важно отметить, что утолщение интимы не должно трактоваться как субклинический атеросклероз, а как возрастное изменение. При этом нельзя не отметить, что оба процесса тесно взаимосвязаны: ферментативные, метаболические, воспалительные и клеточные изменения внутри диффузно утолщенной интимы подобны тем, которые наблюдаются при атеросклерозе. В утолщенной интимае у старых животных (крыс и обезьян) повышены уровень моноцитарно-хемоаттрактивного протеина MCP-1 [57] и его рецептора, что наблюдается при атеросклерозе. В стареющей интимае повышены экспрессия и активность TGF-β1, который регулирует клеточную репликацию, синтез экстрацеллюлярного матрикса, реакцию на повреждение [58]. Вместе с тем у старых животных не отмечается инфильтрации стенки аорты традиционными воспалительными клетками (лейкоцитами) [57]. У мышей, кроликов, приматов экспериментальный



Примечание: ММП – матриксные металлопротеиназы, МФ – макрофаги, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β1, I-CAM – внутриклеточные молекулы адгезии.

Рис.1 Причины повышения артериальной жесткости.

атеросклероз представлен значительно сильнее у старых особей по сравнению с молодыми, даже в тех случаях, когда степень выраженности и продолжительность воздействия ФР (повышенный уровень липидов плазмы) одинаковы [55]. Толщина сосудистой стенки оценивается при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахицефальных артерий (БЦА) путем измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Измерение ТКИМ проводится по задней стенке в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1 см от бифуркации.

Старение сосудов и риск развития ССЗ. Известно, что утолщение интимы при старении аналогично гиперплазии интимы в аортокоронарных венозных шунтах и служит благоприятной основой для дальнейшего развития атеросклероза. В крупном исследовании на здоровых добровольцах было показано, что у тех, кто имел наиболее утолщенные сосуды, ССЗ в течение последующих 7 лет развивались в 4 раза чаще, чем у обладателей наименьшей ТКИМ [56]. Аналогично, в ряде исследований было показано, что здоровые пациенты с наиболее жесткими артериями были в 3 раза более склонны к развитию АГ в течение 5 лет по сравнению с пациентами, у которых сосуды имели нормальную жесткость [59]. В свою очередь, традиционные ФР ускоряют процессы старения сосудов. Поражения органов-мишеней (ПОМ), к числу которых наряду с ГЛЖ, микроальбуминурией (МАУ) и др. относятся повышение жесткости и утолщение сосудов, можно рассматривать как промежуточную ступень между ФР и развитием ССЗ. Накопленные данные свидетельствуют о том, что артериальная жесткость, СПВ, центральное аортальное давление являются важными независимыми предикторами ССС [60]. Поэтому параметры, полученные при их неинвазивной оценке, могут считаться тканевыми маркерами риска развития ССЗ. Их использование совместно с традиционными ФР, особенно у людей с пограничными значениями этих традиционных ФР или с отягощенным семейным анамнезом развития ССЗ, может повысить прогностическую значимость классических систем оценки риска развития ССЗ. Для повышения прогностической ценности существующих систем оценки ССР, таких как Фремингемская шкала или шкала SCORE (Systematic coronary risk evaluation), предпринимались

попытки расширения перечня оцениваемых показателей за счет некоторых новых – СРБ, гомоцистеина (ГЦ). Однако дополнительная польза от них оказалась ничтожной, и впоследствии даже такой популярный маркер как высокочувствительный СРБ был исключен из современных Европейских рекомендаций по лечению АГ [61].

Напротив, ПОМ и, в частности, сосудов, может оказаться более надежным маркером ССР. Ведь оно интегрирует влияние традиционных факторов ССР и изменений, ассоциированных с возрастом. Артериальная жесткость отражает уже реально существующее повреждение артериальной стенки, в то время как АД, содержание глюкозы и липидов подвержены временным колебаниям и их значения в данный момент могут не соответствовать таковым на протяжении более или менее длительного времени. В последнем, европейском, экспертном документе, посвященном жесткости артерий, сообщалось, что простое измерение СПВ несет большую прогностическую ценность, чем традиционные ФР [60]. При этом, как было показано в одном из исследований, прогностическая ценность кфСПВ в отношении развития ИБС была наивысшей у пациентов из группы низкого риска по Фремингемской шкале [62]. Можно считать, что у пациентов низкого риска (по современным системам оценки), определение жесткости аорты может иметь особое значение, является надежным независимым предиктором ССС и избавляет пациента от вероятности неправильной оценки его ССР. Это в первую очередь относится к пациентам с высоким нормальным АД, отягощенным семейным анамнезом, НТГ, МС, ЭД.

Раннее сосудистое старение. Повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, ЭД у разных людей происходят с разной скоростью, определяя индивидуальный для каждого человека профиль старения, который может оцениваться как благоприятный или неблагоприятный. Традиционные кардиоваскулярные ФР: АГ, ДЛП, СД, курение, взаимодействуя с возрастными изменениями, модулируют их и активируют образование АБ. Таким образом, атеросклероз, развивающийся в молодом возрасте, может быть результатом не только воздействия традиционных ФР, но и раннего сосудистого старения. Концепция раннего сосудистого старения, т.н. Early Vascular Aging -EVA синдрома, была разработана совсем недавно [63]. Ее авторы считают, что ССР зависит не только от влияния известных ФР, но и от программы, заложенной во внутриутробном периоде [64]. Структура и функция сосудов программируются определенным образом во время ранних периодов жизни. Замедленное развитие плода связано с уменьшением плотности капиллярной сети, развитием ЭД, меньшим диаметром артерий по сравнению с детьми с нормальным фетальным развитием. Связанные с возрастом повышение ригидности и утолщение артерий усиливаются и ускоряются при МС. У потомков больных СД уже в молодом возрасте на фоне нормального углеводного обмена и АД наблюдалась ЭД и повышение жесткости артерий [65]. Одна из гипотез связывает раннее сосудистое старение с ранним биологическим старением в целом под влиянием неблагоприятных психосоциальных условий [63].

Замедление сосудистого старения. Учитывая важность проблемы сосудистого старения, усилия многих исследователей направлены на поиск путей предупреждения и замедления этих процессов. В первую очередь внимание специалистов обращено на коррекцию модифицируемых

ФР – АГ, ДЛП, СД. Существует большое количество публикаций, где описано уменьшение артериальной ригидности под влиянием фармакологических и нефармакологических воздействий. К последним относятся: физическая активность (ФА) и изменения в диете – низкокалорийная диета [66], низкосолевая диета [67], умеренное потребление алкоголя, употребление чеснока, черного шоколада, рыбьего жира. Фармакологические препараты, способные уменьшить артериальную жесткость, относятся к следующим группам:

- АГП – β-адреноблокаторы, мочегонные, ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонисты кальция (АК), антагонисты альдостерона [68],
- гиплипидемические – статины,
- сахароснижающие – тиазолидиндионы.

Кумулятивный эффект фармакологических и нефармакологических воздействий в едином исследовании, к сожалению, не изучался. Можно предположить, что сочетание положительных изменений образа жизни у молодых людей и медикаментозного лечения в более зрелом возрасте окажет превентивное влияние на раннее сосудистое старение.

До сих пор обсуждается вопрос, оказывает ли АГТ положительное влияние на артериальную жесткость только за счет нормализации АД или существуют и другие АД-независимые механизмы. В первую очередь это касается препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Прямое АД-независимое положительное влияние на артериальную жесткость было показано для периндоприла [69] и валсартана [70].

В поисках путей снижения артериальной жесткости создаются и новые терапевтические подходы. Несколько лет назад было показано, что сосудистое старение ускоряется на фоне снижения уровня половых гормонов. У женщин в постменопаузе при сниженном уровне эстрогена отмечался непропорциональный рост ПАД – суррогатного маркера артериальной жесткости [71]. Проводились исследования, ставившие своей задачей ответ на вопрос, может ли заместительная гормональная терапия (ЗГТ) затормозить развитие артериальной жесткости. В некоторых из них был получен положительный ответ на этот вопрос. У женщин, использовавших ЗГТ в постменопаузе, отмечался меньший рост АД и меньшая жесткость артерий по сравнению с теми, кто ЗГТ не получал [72]. Вместе с тем, был опубликован целый ряд работ с противоречивыми результатами относительно положительного клинического эффекта ЗГТ в отношении артериальной жесткости [73], коронарного атеросклероза [74], эндотелиальной функции [75]. Учитывая все сомнения, этот терапевтический подход еще ждет своего изучения.

Литература

1. Lim MA, Townsend RR. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 191-205.
2. US Census Bureau. 2008 National populations projections. <http://www.census.gov/population/www/projections/tablesandcharts.html>. Accessed September 20, 2010.
3. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119-29.
4. Miles EA, Rees D, Banerjee T, et al. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations. *Atherosclerosis* 2008; 196: 298-305.
5. Herrmann J, Lerman A. The Endothelium – the Cardiovascular Health Barometer. *Herz* 2008; 33: 343-53.
6. Wang M, Lakatta EG. Central arterial aging: humans to molecules. In: Safar M, editor. *Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam: Elsevier 2006; 137-60.
7. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1059-64.

Как указывалось ранее, нарушение кальциево-фосфорного обмена играет ведущую роль в развитии медиакальциноза. Специфическое лечение остеопороза может также привести к уменьшению жесткости артерий [76].

Ключевая роль КПП в повышении ригидности артерий определила поиск препаратов, которые могут разрушать образованные ими патологические связи между белками, и тем самым снижать жесткость артерий. В настоящее время только препарат ALT 711 (Алагебриум) прошел клинические испытания с положительными результатами. Алагебриум снижал артериальную жесткость у пожилых пациентов, не влияя на АД, и улучшал эндотелиальную функцию у пациентов с АГ [77]. Однако подтверждение благотворного влияния Алагебриума требует дальнейшего изучения.

Заключение

С возрастом в сосудах происходят изменения, и эти изменения являются важными ФР развития ССЗ. К настоящему времени получено все больше подтверждений тому, что связанные со старением ЭД, утолщение и повышение ригидности сосудистой стенки создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу или прогрессированию заболевания сосудов. Чем сильнее выражены возрастные изменения в стенке сосуда, тем легче и быстрее развивается атеросклероз, АГ и другие патологические процессы, которые в свою очередь ускоряют возрастные изменения. Некоторые исследователи предполагают, что старение является движущей силой в процессе развития изменений в артериях. Возрастные изменения сосудов образуют альянс с кардиоваскулярными ФР, тем самым существенно повышая риск развития ССЗ.

Некоторые специалисты рассматривают неблагоприятное сосудистое старение как синоним субклинического течения заболевания. Однако, это не совсем так. Сосудистое старение и сосудистая болезнь – партнеры, каждый из которых вносит свой вклад в развитие патологического процесса. Поскольку изменения сосудов, ассоциированные с возрастом, – ФР развития заболевания, именно они представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств. К сожалению, при бессимптомном течении эти изменения находятся чаще всего вне зоны пристального внимания врачей. Остается надеяться, что в ближайшие годы проблема предупреждения сосудистого старения привлечет внимание ученых, и в результате создания новых патофизиологических моделей, основанных на новых научных концепциях, будут разработаны меры своевременной и эффективной профилактики ССЗ.

8. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cellek S, et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 26-39.
9. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, et al. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom* 2005; 88: 269-81.
10. Izikki M, Fadel E, Humbert M, et al. Role for dysregulated endothelium-derived FGF2 signaling in progression of pulmonary hypertension. *Rev Mal Respir* 2008; 25: 1192.
11. McCarron RM, Chen Y, Tomori T, et al. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 11): 133-44.
12. Santhanam L. Arginase and vascular aging. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1632-42.
13. Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res* 2007; 100(11): 1659-66.
14. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes: Insights From a Cohort of 12 065 Patients With New-Onset Heart Failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
15. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res* 2004; 95: 233-8.
16. Basak GW, Yasukawa S, Alfaro A, et al. Human embryonic stem cells hemangioblast express HLA-antigens. *J Transl Med* 2009; 7: 27.
17. Stump MM, Jordan GL Jr, Debaque ME, et al. Endothelium Grown from Circulating Blood on Isolated Intravascular Dacron Hub. *Am J Pathol* 1963; 43: 361-7.
18. Korbling M, Reuben JM, Gao H, et al. Recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized and apheresis-collected endothelial progenitor cells: a novel blood cell component for therapeutic vasculogenesis. *Transfusion* 2006; 46: 1795-802.
19. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776-9.
20. Werner N, Junk S, Laufs U, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res* 2003; 93: e17-24.
21. Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Circulation* 2008; 117: 3216-26.
22. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke* 2007; 38: 2759-64.
23. Hatada T, Wada H, Nobori T, et al. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94: 975-9.
24. Hristov M, Zernecke A, Schober A, et al. Adult progenitor cells in vascular remodeling during atherosclerosis. *Biol Chem* 2008; 389: 837-44.
25. Zhao Q, Ren H, Zhu D, et al. Stem/progenitor cells in liver injury repair and regeneration. *Biol Cell* 2009; 101: 557-71.
26. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 482-90.
27. Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation* 2004; 110: 1148-55.
28. Spyridopoulos I, Isner JM, Losordo DW. Oncogenic ras induces premature senescence in endothelial cells: role of p21(Cip1/Waf1). *Basic Res Cardiol* 2002; 97: 117-24.
29. Kelm M. Flow-mediated dilation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1-5.
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
31. Andrawis N, Jones DS, Abernethy DR. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 193-8.
32. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004; 17: 512-9.
33. Billsborough W, Keen H, Taylor A, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1125-31.
34. Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, et al. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 611-5.
35. Li Z, Froehlich J, Galis ZS, et al. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-2 in the Thickened Intima of Aged Rats. *Hypertension* 1999; 33: 116-23.
36. Risinger GM, Dawn L, Updike, Bullen EC, et al. TGF- suppresses the upregulation of MMP-2 by vascular smooth muscle cells in response to PDGF-BB. *Am J Physiol* 2010; 298: C191-201.
37. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-43.
38. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, et al. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004; 39(2): 249-54.
39. Tilman B, Drueke. Arterial Intima and Media Calcification: Distinct Entities with Different Pathogenesis or All the Same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1583-4.
40. Blankenhorn DH, Stern D. Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol Radium the Nucl Med.* 1959; 81: 772-7.
41. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med* 2009; 15(9): 405-16.
42. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *JACC* 2005; 46(1): 158-65.
43. Budoff MJ, Shaw LJ, Sandy T, et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. Observations From a Registry of 25,253 Patients. *JACC* 2007; 49: 1860-70.
44. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Badimon, Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *JACC* 2005; 937-54.
45. Elmariah S, Delaney JAC, O'Brien KD, et al. Bisphosphonate Use and Prevalence of Valvular and Vascular Calcification in Women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC* 2010; 56: 1752-9.
46. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40(6): 1581-7.
47. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 6: 390(6655): 45-51.
48. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1154-61.
49. Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(2): 856-61.
50. Giachelli CM. Vascular Calcification: In Vitro Evidence for the Role of Inorganic Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300-4.
51. Sato K, Urist MR. Induced regeneration of calvaria by bone morphogenetic protein (BMP) in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 1985; 197: 301-11.
52. Demer LL. A Skeleton in the Atherosclerosis Closet. *Circulation* 1995; 92: 2029-32.
53. Medici D, Shore EM, Lounev VY, et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nature Medicine* 2010; 16: 1400-6.
54. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2010; 55: 1318-27.
55. Orlandi A, Marcellini M, Spagnoli LG. Aging influences development and progression of early aortic atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1123-36.
56. Fleg JL, O'Connor FC, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; 78: 890-900.

57. Spinetti G, Wang M, Monticone R, et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 1397-402.
58. Wang M, Lakatta EG. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension* 2002; 39: 865-73.
59. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
60. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al, for the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
61. Mancia G, de Backer G, Cifkova R, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
62. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
63. Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell* 2006; 5: 61-5.
64. Adams JM, White M. Biological ageing. A fundamental, biological link between socio-economic status and health? *Eur J Pub Health* 2004; 14: 331-4.
65. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *JACC* 2004; 43: 1388-95.
66. Balkestein EJ, Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, et al. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens* 1999; 17: 1831-5.
67. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 166-9.
68. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305-10.
69. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80-6.
70. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617-23.
71. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427-33.
72. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997; 30: 350-6.
73. Angerer P, Kothny W, Stork S, et al. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *JACC* 2000; 36: 1789-96.
74. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al., for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-45.
75. Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, et al. Placebo-controlled trial of transdermal estrogen therapy alone in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Climacteric* 2002; 5: 160-9.
76. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al, for the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
77. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104: 1464-70.

Гендерные различия кардиоваскулярной патологии

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.*

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Поступила 16/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 101-104

Gender specifics of cardiovascular pathology

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya.*

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 101-104

Последнее 10-летие среди кардиологов мира, в т.ч. России, активно обсуждаются проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. При этом обращают внимание на то, что врачи невнимательно относятся к диагностике и лечению ССЗ у женщин, на что есть несколько причин:

- ССЗ, обусловленные атеросклерозом, у женщин развиваются на 7–10 лет позднее, чем у мужчин. В репродуктивном возрасте риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у женщин в 3 раза меньше, чем у мужчин. Однако, после 65 лет ССЗ – основная причина смерти женщин;
- риск ССЗ у женщин часто недооценивается из-за существующего убеждения, что в репродуктивном возрасте женщины защищены гормонами от развития ССЗ. Поэтому женщины реже, чем мужчины направляют на функциональное тестирование для выявления тканевой ишемии в центре и на периферии, реже проводят диагностические ангиографические и интервенционные процедуры;
- недооценка значимости ССЗ у женщин и различия в клинических проявлениях ведут к менее «активному» выявлению у них факторов риска (ФР), проведению клинических исследований и активному лечению, чем среди мужчин.

В то же время у российских женщин абсолютное число смертей от ССЗ значительно больше, чем у мужчин (рисунок 1). Однако стандартизованные (Европейский стандарт) показатели смертности на 100 тыс. населения от ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин (рисунок 2). Такая же ситуация сложилась и в экономически развитых странах Европы, которые вошли в состав Европейского Союза до мая 2004г (ЕС-15). Одновременно следует отметить, что коэффициенты смертности от ССЗ у российских мужчин и женщин в конце прошлого и в большей степени в начале настоящего столетия намного выше, чем у мужчин и женщин стран ЕС-15 (рисунки 3, 4). Необычным является также то, что за последний почти 30-летний период ожидаемая продолжительность

жизни (ОПЖ) у женщин России и стран ЕС-15 была выше, чем у мужчин; в России в настоящее время эти различия составляют 12,4 лет, в то время как в странах ЕС-15 – 5,4 года (рисунок 5).

Причины гендерных различий ССЗ можно разделить на 3 группы:

- связанные с репродуктивной функцией: эректильная дисфункция, преэклампсия/гипертензия (АГ) беременных. Состояния, присущие только одному полу;
- комплексные и частично связаны с различием автономной регуляции сосудистых функций и стресса: легочная гипертензия (ЛГ), мигрень, АГ. Состояния, встречающиеся у обоих полов, но их распространенность разная;
- связанные с особенностями развития и распространенности коронарного атеросклероза: локальные – у мужчин и диффузные – у женщин с вовлечением микроциркуляции (МЦ).

Клиническая картина проявляется по-разному у мужчин и женщин – симптомы стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ).

Генетические характеристики, лежащие в основе гендерных различий ССЗ связаны с половыми хромосомами (XX или XY). Генетические различия генов X хромосомы будут сильнее влиять на физиологические процессы и фенотип у мужчин, имеющих только одну копию гена, чем у женщин, у которых инактивация материнской или отцовской X хромосомы приведет к большей гетерогенности фенотипа.

ФР ССЗ имеют также гендерные особенности: несмотря на то, что у женщин и мужчин классические ФР ССЗ одинаковые, их значение и участие в развитии заболеваний различны. Женщины курят значительно реже, чем мужчины. Однако при одинаковом количестве выкуриваемых сигарет, курение у женщин оказывает больший негативный эффект на здоровье, чем у мужчин. У женщин риск ССО и других негативных влияний на здоровье увеличивается при дозе алкоголя вдвое меньше, чем у мужчин. Масса тела (МТ), абдоминальное

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: gmaslennikova@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. – руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, главный научный сотрудник, Масленникова Г.Я. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела].

ожирение (АО) с возрастом увеличиваются в большей степени у женщин, особенно после менопаузы. Одновременно с ожирением (Ож) у женщин чаще, чем у мужчин увеличивается частота метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД). У женщин, страдающих СД, риск ССО увеличивается в 5 раз, а у мужчин – в 2-3 раза. Риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, страдающих СД, на 50% выше, чем у таких мужчин.

Систолическое артериальное давление (САД) увеличивается с возрастом более резко у женщин, чем у мужчин (дефицит эстрогенов при менопаузе) и является основной причиной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сердечной недостаточности (СН) и инсульта (МИ). Умеренная АГ у женщин является причиной более частых ССО, чем у мужчин. У женщин более высоки и вариабельность АД, и частота АГ «белого халата». В то же время женщины более осведомлены о наличии у них АГ, чаще лечатся и достигают целевых уровней АД, чем мужчины.

В молодом возрасте относительный риск гиперхолестеринемии (ГХС) у женщин ниже, чем у мужчин. В любом возрасте холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) у женщин на 0,26-0,36 ммоль/л выше, чем у мужчин. Во время менопаузы атерогенные фракции липидов, а именно общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и липопротеинов а (ЛП(а)) повышаются на 10%, 14% и 4-8%, соответственно. Уровень ХС ЛВП не меняется, что приводит к увеличению индекса атерогенности (ИА).

Согласно исследованию КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), проведенному в различных городах Российской Федерации (РФ), распространенность депрессивных расстройств у пациентов, обратившихся по разным причинам к кардиологам, терапевтам и неврологам, составила в среднем 46%. При этом распространенность депрессии была выше среди женщин, чем среди мужчин: 52% vs 34%. Депрессивные расстройства ассоциировались с социально-экономическими (низкий доход) и поведенческими факторами (курение, злоупотребление алкоголем).

В Европе, в т.ч. в РФ, риск смерти от ССЗ оценивается по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation). При этом оценивается суммарный риск с учетом 5 ФР и конкретно в %. Конечно, эта шкала не позволяет ставить диагноз, она больше пригодна для первичного скрининга и слежения за эффективностью коррекции вышеупомянутых ФР. В 2011г Американская Ассоциация сердца опубликовала «Руководство по предупреждению заболеваний сердца у женщин». В руководстве представлена классификация сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин, которая приводится ниже.

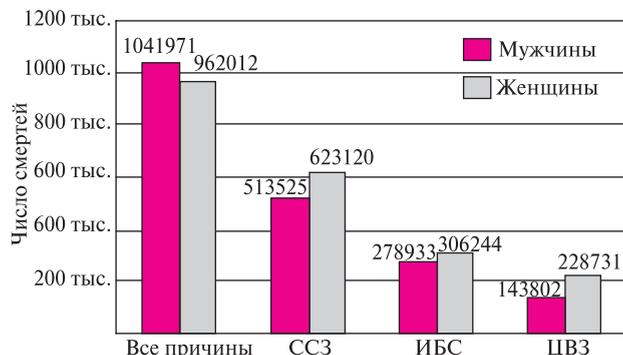
Идеальное сердечно-сосудистое здоровье:

- ОХС < 200 мг/дл (без лечения);
- АД < 120/80 мм рт.ст. (без лечения);
- глюкоза крови натощак < 100 мг/дл (без лечения);
- индекс МТ (ИМТ) < 25 кг/м²;
- отказ от курения;
- цели физической активности (ФА) для лиц > 20 лет: физическая нагрузка (ФН) умеренной интенсивности ~ 150 мин в нед, высокой интенсивности ~ 75 мин в нед или смешанной интенсивности;

– здоровая диета – DASH-like (Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетологический подход к лечению АГ) – это проверенная модель питания для снижения давления крови у страдающих таким заболеванием как АГ.

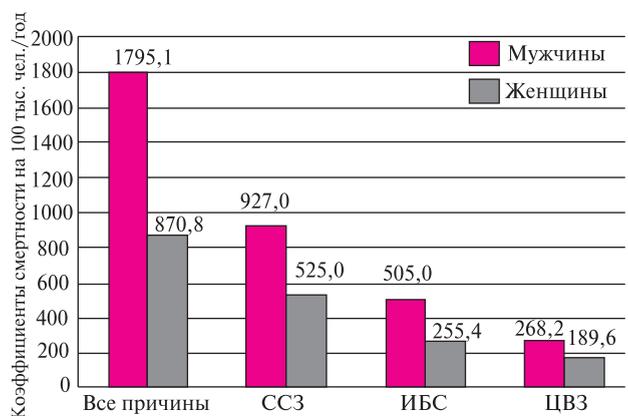
ССР повышен (≥ 1 основного ФР):

- курение сигарет;
- САД ≥ 120 , диастолическое АД (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст. или лечение АГ;
- ОХС ≥ 200 мг/дл, ХС ЛВП < 50 мг/дл, или лечение дислипидемии (ДЛП);
- Ож, особенно «центральное»;
- «плохая» диета;
- низкая ФА;
- преждевременные ССЗ у близких родственников (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет);
- МС;
- признаки субклинического атеросклероза (кальцификация коронарных артерий (КА), каротидная атеросклеротическая бляшка (АБ) или утолщение комплекса интима/медиа (КИМ));
- низкая физическая работоспособность при тредмил-тесте или плохое восстановление сердечного ритма после прекращения упражнений;
- системные аутоиммунные коллаген-сосудистые заболевания (красная волчанка или ревматоидный артрит);
- в анамнезе преэклампсия, гестационный СД или АГ, вызванная беременностью.



Примечание: ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

Рис. 1 Количество смертей от ССЗ в РФ в 2009г. Возраст: 0-85+ лет.



Примечание: ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

Рис. 2 Стандартизованные к Европейскому стандарту коэффициенты смертности на 100 тыс. населения от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ в 2009г. Возраст: 0-85+ лет.

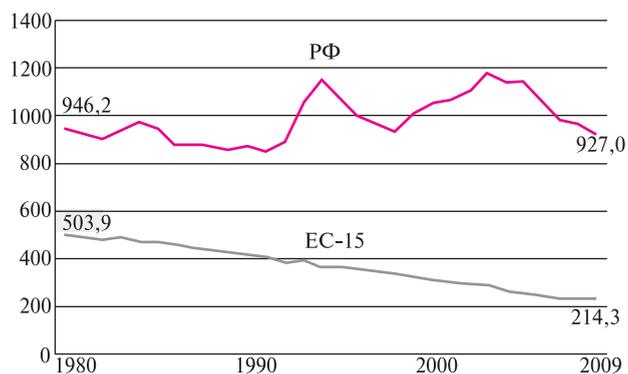


Рис. 3 Динамика стандартизованных к Европейскому стандарту коэффициентов смертности на 100 тыс. населения от ССЗ у мужчин РФ и стран ЕС 1980-2009 г. Возраст: 0-85+ лет.

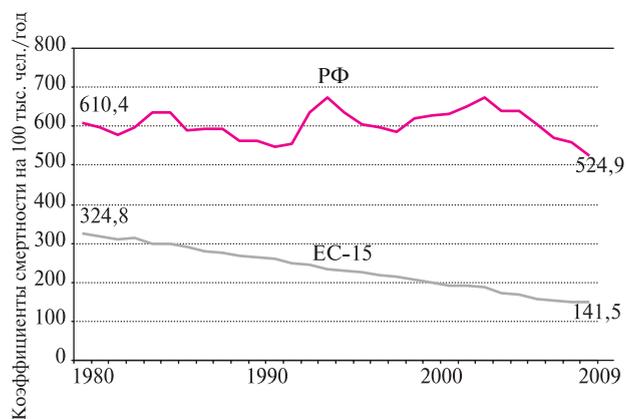


Рис. 4 Динамика стандартизованных к Европейскому стандарту коэффициентов смертности на 100 тыс. населения от ССЗ у женщин РФ и стран ЕС 1980-2009 г. Возраст: 0-85+ лет.

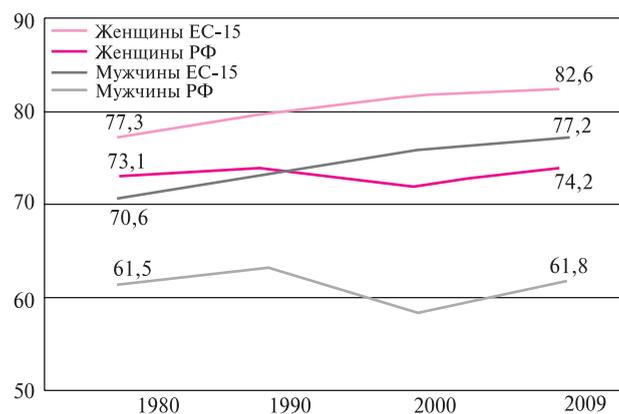


Рис. 5 Динамика ОПЖ при рождении мужчин и женщин РФ и стран ЕС 1980-2009 гг.

Высокий ССР (≥ 1 состояний высокого риска):

- клинические проявления ИБС, атеросклероза цереброваскулярных и периферических артерий;
- аневризма брюшной аорты;
- конечная стадия хронических заболеваний почек (ХЗП);
- СД;
- прогнозируемый риск по Фременгемской шкале $\geq 10\%$.

Диагностика и клиническое течение ССЗ у женщин и мужчин имеют свои особенности. Первые клинические

проявления ИБС у женщин: стенокардия напряжения – 56,5%, ИМ – 36,1%, острая коронарная недостаточность – 5,6%; смерть – 1,8%; в то время как у мужчин: ИМ – 52,2%, стенокардия напряжения – 40,7%, смерть – 5,8%, острая коронарная недостаточность – 1,3%.

Клиническое проявление ИБС и интерпретация неинвазивных диагностических тестов у женщин менее типичны и надежны, чем у мужчин, особенно в возрасте < 55 лет. Боли в груди бывают чаще у женщин, чем у мужчин, и они реже связаны с атеросклерозом крупных эпикардиальных КА. Во многих случаях некардиальные боли в груди похожи на дискомфорт, связанный с ишемией миокарда. Женщинам чаще назначают ангиографии чем мужчинам и чаще повторно госпитализируют. При этом ошибки бывают в обоих направлениях. Когда опасные для жизни боли в груди, обусловленные острым коронарным синдромом (ОКС), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), перикардитом, миокардитом врач расценивает как связанные с заболеваниями позвоночника, пищевода, желудка, т.е. неопасные для жизни, соответственно неправильно лечит, что нередко кончается катастрофой. Бывают и обратные ситуации, когда неопасные для жизни ситуации расцениваются как ИБС, следствием чего являются ненужные обследования и лечение.

Неспецифические изменения электрокардиограммы (ЭКГ) в покое и меньшая способность к выполнению пробы с ФН (ПФН) обуславливают меньшую чувствительность и специфичность неинвазивного тестирования у женщин. Для тредмил-теста у женщин разработаны специфические нормограммы. Клиническое значение стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) (ФН или добутамин) одинаково для женщин и мужчин и является важным для оценки нарушений сократительной способности миокарда.

Точность перфузионной скintiграфии с целью визуализации миокарда значительно повысилась в последнее время благодаря более современному оборудованию и использованию Technetium Sestamibi. Однако при интерпретации сканограмм желательнее учитывать клиническую картину и результаты других исследований. Низкий кальциевый индекс при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) хорошо исключает наличие обструктивной ИБС.

Летальность после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и эндоваскулярных вмешательств выше у женщин, чем у мужчин, особенно в более молодом возрасте и в ранние сроки после операции. Возможная причина – у мужчин чаще поражение КА – очаговые, а у женщин – диффузные. После эндоваскулярных вмешательств у женщин чаще возникают кровотечения, особенно при приеме ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Результаты прогноза ОКС у женщин и мужчин оказались противоречивыми. Причины возможных разногласий: женщины с ОКС обычно старше, чем мужчины; у женщин больше ФР; нередко у женщин синдром неправильно диагностируется, что ведет к повышенной летальности. В более молодом возрасте у женщин чаще, чем у мужчин развивается ОКС при ангиографически нормальных КА (выраженный коронарный стеноз отсутствует у 10-30% женщин и 3-5% у мужчин). Синдром микроваскулярной грудной жабы (синдром «Х») обычно встречается у женщин. Характерным для него является то, что имеются объективные признаки ишемии при отсутствии изменений в крупных КА. Это приводит к частым повторным госпитализациям и коронароангиографии (КАГ).

Прогноз не такой благоприятный, как считали раньше, особенно при наличии ФР.

В лечении ССЗ у женщин и мужчин также есть особенности, хотя следует отметить, что почти отсутствуют клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины, сравнивающие эффективность медикаментозной терапии ССЗ у женщин и мужчин. Даже при проведении экспериментальных исследований, обычно используются животные мужского пола, а при исследованиях на культуре клеток часто не учитывается от какого пола они взяты.

У женщин с ИБС польза от лечения статинами такая же, как и у мужчин. Лечение статинами снижает ХС ЛНП и суммарный ССР у женщин. Однако у женщин без ИБС абсолютная польза небольшая и подход должен быть индивидуальным с учетом суммарного ССР. Аспирин в низких дозах эффективен у мужчин и женщин с ИБС. Однако при первичной профилактике не рекомендуется женщинам в возрасте < 65 лет при отсутствии высокого суммарного ССР.

Среди существующих проблем, нуждающихся в решении, необходимо отметить следующие:

- Лучшее понимание механизмов влияния половых гормонов на развитие ССЗ;
- Проведение специальных клинических исследований по изучению влияния различных видов лечения на исходы у мужчин и женщин;

Литература

1. Arkhipova LV, Gurevich MA. Peculiarities of IHD in women population. Heart and Vascular Diseases 2011; 1: 55-7. Russian (Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности ИБС в женской популяции. Болезни сердца и сосудов 2011; 1: 55-7).
2. Gurevich MA, Arkhipova LV. Patterns of clinical trends and treatment of IHD in women. Heart and Vascular Diseases 2009; 1:9-15. Russian (Гуревич М.А., Архипова Л.В. Особенности клинического течения и лечения ИБС у женщин. Болезни сердца и сосудов 2009; 1: 9-15).
3. Drapkina OM, Koreneva ON. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases in women: how big the influence of sex. Heart 2011; 10(4):224-8. Russian (Драпкина О.М., Коренева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин: насколько велико влияние пола. Сердце 2011; 10(4): 224-8).
4. Kislyak OA, Starodubov AV, Khautieva FM, Kopelev AA. Myocardial infarction in women with excessive body mass and obesity. Consilium Medicum 2010; 12 (10): 26-31. Russian (Кисляк О.А., Стародубов А.В., Хаутиева Ф.М., Копелев А.А. Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Consilium Medicum 2010; 12 (10): 26-31).
5. Lupanov VP. Comparative assessment of study methods in diagnosis of IHD. Atherosclerosis and Dyslipidemias 2011; 2: 18-25. Russian (Лупанов В.П. Сравнительная оценка функциональных методов исследования в диагностике ИБС. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 2: 18-25).
6. Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, Kontsevaya AV. Cardiovascular diseases in the beginning of XXI century: medical, social, demographic aspects and patterns of prevention. In L.A. Bokeria, E.Z. Golukhova (eds.): Clinical Cardiology: diagnosis and treatment. Moscow, SCCVG named after A.N. Bakulev RAMS, 2011, volume 1, pp. 7-19. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Концевая А.В. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Монография «Клиническая кардиология: диагностика и лечение» Под ред Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой в 3 т.Т.1 –М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011.-662с.: ил., 7-19).
7. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(1):5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова

- Влияние гормональной терапии на кардиоваскулярное здоровье: время начала терапии и оптимальная продолжительность лечения, эффективность различных составляющих гормональной терапии;
- Разработка технологии оценки риска ССЗ у женщин, включающий информацию о беременности (преэклампсия, гестационный СД, АГ), репродуктивный анамнез, прием гормонов, что позволит лучше стратифицировать риски и возможности раннего вмешательства.

Заключение

Для сохранения и укрепления здоровья женщин следует иметь в виду:

- диагностика, лечение и профилактика ССЗ у женщин имеет ряд особенностей по сравнению с мужчинами, что необходимо учитывать в реальной клинической практике;
- женщины обращаются к гинекологам и акушерам раньше и чаще, чем к кардиологам. Поэтому эти специалисты могут внести свой существенный вклад в коррекцию ФР и первичную профилактику ССЗ у женщин;
- в период менопаузы совместная работа гинекологов и кардиологов позволит достигнуть оптимальных результатов в сохранении и укреплении здоровья женщин.

Г.Я.Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 4-9).

8. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN, Panferova EK. Arterial hypertension in women. Do the reasons exist for special tactics of treatment? Consilium Medicum 2009; 11 (5): 49-54. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Панферова Е.К. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? Consilium Medicum 2009; 11 (5): 49-54).
9. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Gender peculiarities of leptin concentration and intrarenal hemodynamic in patients with essential arterial hypertension and obesity. System Hypertension 2011; 8(2): 42-5. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности концентрации лептина и внутривисцеральной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением. Системные гипертензии 2011; 8(2): 42-5).
10. Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE, et al. Follow-up observation of women with cardiovascular risk in peri- and postmenopausal period: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. Consilium Medicum 2008; 10 (6): 5-18. Russian (Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium Medicum 2008; 10 (6): 5-18).
11. Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, use of antihypertensive drugs, and effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology 2006; 4: 45-50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45-50).
12. Stangl V, Witrel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. EHJ 2008; 29: 707-17.
13. Strurdee DW, Pines A on behalf of the international Menopause Society Writing Group. Updated IMS Recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011; 14: 302-20.

Отчет о проведении XIII научно-образовательного Форума «Кардиология 2012» 28 февраля – 1 марта 2012г в г. Москве

Масленникова Г. Я.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравоохранения России. Москва, Россия

В начале XXI века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основными причинами смерти населения всех стран мира с высокими, средними и многих стран с низкими уровнями доходов. Несмотря на то, что во многих экономически развитых странах эпидемия ССЗ стихает, одновременно она нарастает в развивающихся странах. Надвигающаяся эпидемия таких факторов риска (ФР) ССЗ, как избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение (ОЖ), сахарный диабет (СД) и метаболический синдром (МС), может существенно повлиять на состояние популяционного здоровья стран и способствовать сохранению большого вклада ССЗ в смертность населения стран мира или даже увеличению такого вклада. В Российской Федерации (РФ) показатели смертности от ССЗ одни из самых высоких в мире, они превышают соответствующие показатели экономически развитых стран мира в 3-5 раз.

Наблюдаемое с 2003г снижение общей смертности (ОС), в т.ч. и от ССЗ в РФ было обусловлено, скорее всего, стабилизацией экономической ситуации в стране, началом осуществления основных положений приоритетного национального проекта «Здоровье».

Научно-образовательные форумы «Кардиология», предназначенные для врачей практического здравоохранения, являются частью непрерывного профессионального образования и способствуют скорейшему внедрению современных достижений медицинской науки в практическое здравоохранение.

Всероссийский научно-образовательный Форум «Кардиология 2012» явился продолжением научно-образовательных форумов «Кардиология», которые проходят ежегодно в г. Москве с 1998г. XIII научно-образовательный Форум «Кардиология 2012» проходил с 28.02 по 01.03 2012г в Москве, в гостинице «Рэдиссон Славянская». Организаторами мероприятия выступили Российское кардиологическое общество (РКО) и конгресс-оператор «МЕДИ Экспо». Президентом форума был академик РАМН, почетный президент РКО – Оганов Рафаэль Гегамович, который в своей приветственной речи подчеркнул практическое значение этого мероприятия: «Форум проводится для того, чтобы врачи практического здравоохранения познакомились с последними научными достижениями, могли быстро ориентироваться в огромном количестве информации – определять, что действительно является новшеством, а что

просто рекламой или даже псевдонаучными материалами. На Форуме выступают ведущие специалисты и представляют аналитические обзоры различных проблем».

В Форуме «Кардиология 2012» приняли участие врачи практического здравоохранения, терапевты, неврологи – ~ 1000 специалистов из 7 стран, 63 субъектов и 169 городов России. В рамках пленарных заседаний и симпозиумов ведущими представителями науки: кардиологами, неврологами, терапевтами и специалистами других медицинских профессий было прочитано > 45 лекций. На Форуме прошли 3 пленарных заседания, в рамках которых были представлены доклады по современным возможностям профилактики и лечения ССЗ, совершенствованию медицинской помощи кардиологическим больным, 8 симпозиумов и клинический разбор на тему «Пациент с высоким риском ССЗ и сочетанной патологией на приеме у врача-терапевта». Основными тематическими направлениями лекций, симпозиумов были:

- Организация помощи кардиологическим больным;
- ФР и профилактика ССЗ на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях, роль Центров здоровья;
- Новые российские и международные клинические рекомендации в области профилактики, диагностики и лечения ССЗ;
- Диагностика и лечение сочетанной патологии, междисциплинарный подход;
- Диагностика, лечение и профилактика наиболее распространенных ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром (ОКС), артериальная гипертензия (АГ), мозговой инсульт (МИ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- Медикаментозные и инвазивные методы лечения ССЗ (эндоваскулярные, хирургические, радиочастотная абляция).

В рамках Форума была организована экспозиция медицинского оборудования, услуг, лекарственных средств и новых технологий в диагностике и лечении ССЗ.

Заключение, рекомендации

Необходимость проведения научно-образовательных форумов «Кардиология» для врачей практического здравоохранения обусловлена высокой распространенностью

ССЗ и смертностью от них, следовательно, большими социально-экономическими потерями. Основное бремя по профилактике развития и прогрессирования ССЗ, снижению преждевременной смерти от ССЗ лежит на системе практического здравоохранения. Несомненно, только высококвалифицированный специалист практического здравоохранения способен уменьшить это бремя, своевременно используя эффективные методы профилактики, диагностики и лечения ССЗ. Современная система последипломного образования не позволяет врачам практического здравоохранения быстро получить информацию по новейшим достижениям в области практической медицины. Поэтому ежегодное проведение таких форумов является одним из важных элементов последипломного образования в системе непрерывной подготовки специалистов, способствующих совершенствованию знаний и их использованию в практическом здравоохранении, что, соответственно, способствует снижению заболеваемости и смертности от ССЗ.

Для повышения эффективности работы Форума необходимы:

- включение Форума в план мероприятий Минздравсоцразвития РФ и издание соответствующего приказа;
- участие в организации и проведении Форума главных специалистов по кардиологии и профилактической медицине субъектов РФ, руководителей учреждений практического здравоохранения, специалистов региональных и муниципальных органов здравоохранения;
- представление на Форуме основных положений национальных и зарубежных руководств по основам здорового образа жизни, профилактике, диагностике, лечению ССЗ и реабилитации больных в практическом здравоохранении, имеющих доказательную основу;
- привлечение к участию в Форуме в качестве лекторов зарубежных экспертов по здоровому образу жизни, профилактике, современным методам диагностики и лечения ССЗ;
- поддержка государственных и частных общественных, российских и международных учреждений, в организации и проведении Форума.

I международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»: впечатления, итоги, перспективы

1–2 июня 2012г в г. Самаре прошел I Международный научно-образовательный Форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». Первым это событие было не только в России, но и в Европе. Европейское движение молодых кардиологов ESC Cardiologists of tomorrow, основанное в 2009 году, до этого проводило отдельные научные и практические сессии в рамках Европейского конгресса кардиологов или региональных конгрессов. Идея провести отдельное мероприятие международного уровня, зародилась и была успешно реализована в России.

Идея проведения Форума молодых кардиологов. В рамках конгрессов и конференций обычно проводятся конкурсы молодых ученых или отдельные сессии, поэтому с устным докладом может выступить лишь несколько человек. Отдельный Форум был организован с целью предоставления возможности продемонстрировать результаты своей научной работы гораздо большему числу молодых специалистов из России и стран СНГ. Участие в Форуме — это возможность представить свои достижения на серьезном международном уровне, развить навыки презентации, обсудить свои результаты с экспертами и коллегами, пообщаться в неформальной обстановке как с ведущими отечественными и зарубежными учеными, так и с молодыми коллегами из других городов и стран. Надеемся, что Форум станет стартовой площадкой молодых кардиологов для представления результатов собственных исследований на крупных международных конгрессах за рубежом.

Подготовка к мероприятию. Секция молодых кардиологов Российского научного кардиологического общества (РКО) была создана в 2010 году, за это время был проведен целый ряд различных мероприятий: интернет-школы, сессия клинических случаев на Национальном конгрессе кардиологов и др. Форум молодых кардиологов, безусловно, стал самым масштабным и значительным событием за всю историю существования рабочей группы.

Идея проведения Форума принадлежит председателю секции молодых кардиологов РКО д.м.н. Концевой А. В., а главный кардиолог Самарской области д.м.н. Дупляков Д. В. предложил провести его в Самаре, в сердце России.

Подготовка мероприятия заняла 10 мес. Была разработана концепция Форума, согласно которой максимальная возможность выступить предоставлялась молодым кардиологам. Программа Форума включала научные и практические сессии с представлением клинических случаев, модерлируемые постерные сессии, а также целый день заседаний на английском языке. Научный комитет состоял из 2 частей: ведущих экспертов и молодежного

научного комитета, который принял самое активное участие в формировании научной программы. Молодежный научный комитет включал активных представителей секции молодых кардиологов, которые уже зарекомендовали себя как региональные лидеры и достигли определенных результатов в научной работе.

Формат сессий в целом был следующий: председатели 1–2 эксперта и 1 молодой кардиолог; доклады — 1 доклад эксперта с описанием проблемы и 4–5 докладов молодых специалистов. Доклады молодых кардиологов отбирали по результатам независимого рецензирования тремя экспертами; рецензирование проводилось по пяти позициям, и на основании итогового балла отбирали доклады для участия в Форуме.

Подготовительные работы включали переговоры с Президиумом правления РКО и Европейским обществом кардиологов (ЕОК).

Кто оказал поддержку. Форум получил поддержку Президиума Правления РКО. Для общества содействие научному и практическому развитию молодых кардиологов становится одним из векторов в развитии организации. В работе Форума приняли участие Президент РКО, академик РАМН Е. В. Шляхто, два вице-президента и члены Президиума Правления РКО, что является несомненным показателем серьезного отношения Общества к молодым коллегам.

Секция молодых кардиологов РКО является частью движения ESC Cardiologists of tomorrow, поэтому поддержка ЕОК не случайна. ЕОК широко анонсировало Форум, информация о нем была размещена на сайте Общества и в рассылках по всем Национальным обществам — членам ЕОК. На Форум приехали представители ЕОК — члены nucleus ESC Cardiologists of tomorrow — Stephane Zuily (Франция), Janine Poss (Германия) и председатель молодых кардиологов Чешской республики Michal Pazdernik.

Локальный организационный комитет провел большую подготовительную работу.

Посетители Форума

В работе Форума приняли участие 436 кардиологов из 8 стран (Россия, Франция, Германия, Чехия, Украина, Кыргызстан, Таджикистан, Эстония). В Самару приехали кардиологи из 25 российских городов.

Научная программа Форума

Научная программа Форума включала пленарное заседание, три сессии на английском языке, 18 сессий на русском языке. Спектр рассматриваемых проблем был очень широк: от генетических исследований в кардиологии, некоронарогенных заболеваний миокарда до вопросов профилактики и эпидемиологии.



На пленарном заседании с приветственным словом выступили ректор Самарского государственного медицинского университета академик РАМН Котельников Г. П. и заместитель министра здравоохранения и социального развития Самарской области Кузнецов С. И. Президент РКО, академик РАМН, профессор Шляхто Е. В. выступил с обзором достижений трансляционной медицины.

В рамках пленарного заседания состоялось награждение 5 лучших научных работ, отобранных по результатам независимого рецензирования.

Выбранный формат сессий (сочетание докладов экспертов и молодых кардиологов) оказался очень удачным, все заседания сопровождались оживленной и неформальной дискуссией. Интересно было всем: молодым кардиологам — послушать ведущих отечественных ученых и получить от них оценку своих работ и экспертам — оценить работы молодых коллег и услышать их точку зрения на проблему.

Большой интерес вызвали сессии на английском языке, в которых выступили молодые кардиологи России, Франции, Германии, Чехии, Украины. Английский язык не оказался препятствием ни для докладчиков, ни для слушателей, ни для активной дискуссии.

Модерируемая постерная сессия была организована в соответствии с принципами крупных международных конгрессов, каждый участник имел возможность обсудить свою работу с двумя модераторами и коллегами. В рамках 7 тематических рубрик постерной сессии было отобрано по 1 лучшему докладу, автор которого получил диплом и денежную премию.

Взаимодействие с ЕОК. В рамках Форума состоялся совместный круглый стол Рабочей группы молодых кардиологов РКО и представителей nucleus ESC Cardiologists of tomorrow. В Самару приехал французский кардиолог Stephane Zuily, который является основоположником движения молодых кардиологов в Европе. В рамках круглого стола участники в неформальной обстановке обсуждали дальнейшую интеграцию молодых российских кардиологов в европейское научное и образовательное пространство. Европейские

кардиологи описали возможности предоставляемые молодым специалистам: отмену регистрационного взноса на европейский конгресс, гранты для молодых специалистов, специальная научная и практическая программа и др. Европейские кардиологи приняли активное участие в обсуждении перспектив развития российской группы молодых кардиологов.

Перспективы секции молодых кардиологов РКО. Прошедший Форум, несомненно, дал мощный импульс для развития движения молодых кардиологов в России. Молодые кардиологи овладели идеями, получили рекомендации и новые возможности для дальнейшего развития своей научной и практической деятельности.

Молодых кардиологов поддерживает правление РКО, которое учредило новые премии для молодых ученых. С 2012 введены специальные сниженные регистрационные взносы на Российский национальный конгресс кардиологов. Молодые кардиологи будут принимать активное участие в переводе и подготовке к печати рекомендаций ЕОК.

В планах рабочей группы: привлечение активных молодых кардиологов из регионов к управлению секцией и разработке стратегии ее развития, проведение научных исследований, оказание помощи в поиске и получении грантов и др. Также планируется расширить присутствие молодых кардиологов на различных интернет-площадках и, тем самым, увеличить вовлеченность в движение.

Секция приложит все силы для реализации научного проекта с участием молодых кардиологов из разных регионов РФ и СНГ.

Организаторы Форума выражают благодарность:

За поддержку и участие в Форуме со стороны РКО: Президенту РКО академику РАМН Шляхто Е. В., вице-президентам РКО — Шальной С. А., Галявичу А. С., члену Президиума правления РКО Конради А. О., исполнительному директору РКО Юсуповой М. М., директору по социальным программам РКО Таничевой А. А.

За организацию Форума: ректору СаМГУ Котельникову Г. П., проректорам Крюкову Н. Н., Шукину Ю. В., главному кардиологу Самарской области Дуплякову Д. В.

За поддержку и распространение информации о Форуме в Европе: Президенту-элект Паносу Вардасу, вице-президенту Фаусто Пинто, ответственной за программу ESC Cardiologists of tomorrow Марии Тессерон, ЕОК в целом.

За участие в подготовке научной программы и организационную работу: Гарькиной С. В., Дроздовой Л. Ю., Курапееву Д. И., Лотиной А. С., Малышевой А. М., Мензорову М. В., Полупанову А. Г., Поповой И. В., Ротарь О. П., Сыромятниковой Л. И., Шестерне П. А., Школьнику Е. Л.

Правительство города Москвы
Департамент здравоохранения

Московский международный форум кардиологов
26-28 марта 2013 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Московском международном Форуме кардиологов, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 26-28 марта 2013 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Диспансеризация кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальном уровнях
- Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Московском международном Форуме кардиологов размещена на официальном сайте Форума www.cardioproggress.ru, а также на сайтах партнеров: www.ros cardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Тезисы

Стоимость публикации одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001, ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2013.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2013 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на источники литературы, также, как нельзя размещать таблицы и рисунки. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в электронном виде в формате Word на tesis.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы.
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-хозяйственные вопросы по проведению Московского международного Форума кардиологов осуществляют две уполномоченные организации:

1. **Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».** 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице-президент Форума Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru

Телефон 8 926 228 33 09

2. **Региональный благотворительный общественный фонд содействия отечественной медицине и кардиологии**

ИНН 7709346026

КПП 770901001

Расчетный счет 40703810000120089996

в ОАО АКБ "ПРОБИЗНЕСБАНК" г. Москва

БИК 044525986

Корреспондентский счет 30101810600000000986

Контактное лицо – Тугеева Эльвина Фаатовна,

elvina.tugeeva@yandex.ru

Телефон 8 903 508 07 67

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Широковой Марии: тел/факс: +7(495) 669-76-95, maria@moscowbc.ru.

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Московский международный Форум кардиологов

Москва, 26-28 марта 2013 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	_____
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
_____	_____
Телефон _____	служебный с кодом города _____
_____	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **5 марта 2013 г** по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com

К 75-летию со дня рождения академика РАМН Ростислава Сергеевича Карпова



8 сентября исполнилось 75 лет со дня рождения выдающегося российского терапевта и кардиолога, академика РАМН Ростислава Сергеевича Карпова.

Карпов Р.С. после окончания в 1962г Томского медицинского института начал

свою профессиональную деятельность на кафедре факультетской терапии того же института под непосредственным руководством известного российского клинициста, академика РАМН Д.Д. Яблокова.

Одной из наиболее актуальных проблем отечественной медицины того периода времени было лечение больных ревматическими пороками сердца. При изучении этой проблемы, завершившейся успешной защитой кандидатской, а затем и докторской диссертаций Р.С. Карпов продемонстрировал сочетание глубокого научного мышления с исключительными клиническими способностями терапевта и кардиоревматолога, что позволило ему со временем занять должность заведующего кафедрой.

Следует отметить, что Р.С. Карпов навсегда сохранил теплые чувства и глубокое уважение к своему учителю, патриарху отечественной медицины, академику Д.Д.Яблокову. Он трогательно заботился о нем в последние годы его жизни, а затем организовал музей и создал благотворительный фонд имени Д.Д. Яблокова.

Новый этап плодотворной деятельности Р.С. Карпова начался в 80-годы XX столетия, когда в г. Томске был организован научный центр АМН СССР, включавший институты онкологии, кардиологии, психического здоровья и медицинской генетики. В создании НИИ кардиологии, формировании его научной структуры и основных направлений научной работы ведущую роль сыграла неутомимая деятельность Р.С. Карпова, ставшего в 1985г первым директором этого института.

В тот период времени трудно было найти другого человека, в такой же степени сочетавшего большой научный потенциал, выдающиеся организаторские способности и поразительную

клиническую интуицию. Поистине удивительной является перспективность научного мышления Р.С.Карпова, основанного на глубоком понимании клинических особенностей течения наиболее значимых в социальном отношении патологических состояний.

Уделяя большое внимание созданию инструментальной базы института, повышению информативности диагностических исследований и совершенствованию лечебных мероприятий, академик Р.С. Карпов одним из первых в стране пришел к пониманию необходимости углубленного изучения патогенеза атеросклероза и роли иммунных нарушений в механизмах его формирования. Сейчас, когда атеросклероз и, в определенной степени, артериальная гипертензия рассматриваются как иммуновоспалительные заболевания, особенно важно отметить научную проницательность Р.С. Карпова, сформулировавшего эту концепцию в начале 80-х годов. Не менее значимым является цикл выполняемых под руководством Р.С. Карпова исследований, посвященных изучению роли метаболических изменений, в т.ч. нарушений углеводного обмена, в качестве факторов риска атеросклероза; повышению эффективности методов их коррекции, что в значительной степени было достигнуто, благодаря созданию первого в Сибири липидного центра.

Являясь продолжателем лучших традиций отечественной медицины и обладая глубоким научным и клиническим мышлением, Р.С. Карпов всегда стремился к тому, чтобы диагноз ставили не интуитивно. Он всегда придавал большое значение совершенствованию объективных методов клинико-инструментальной диагностики. В этом отношении следует отметить комплекс исследований, посвященный изучению особенностей диагностики и лечения ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии миокарда у женщин.

Р.С. Карповым представлено первое систематизированное описание особенностей клинического течения и информативности различных методов диагностики у пациентов с достоверно верифицированной ишемической болезнью сердца, не имеющих стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Им предложен оригинальный метод диагностики микрососудистой формы коронарной патологии, обозначаемой в последние годы как кардиальный синдром Х. Приоритетные научные результаты, чрезвычайно важные для практического здравоохранения, были получены при разработке

новых ультразвуковых методов диагностики коронарной патологии.

Большое внимание Р.С. Карпов всегда уделял и уделяет не только созданию новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но и их внедрению в практику отечественного здравоохранения. Под его непосредственным руководством формировалась структура кардиологической помощи в регионе, были созданы первые в нашей стране мобильные формы ее оказания.

Академик Российской академии медицинских наук, член президиума РАМН, Р.С. Карпов имеет многочисленные правительственные награды,

является лауреатом премий СССР и Российской Федерации в области науки и техники, остается добрым и отзывчивым человеком, внимательным и чутким к людям, сочетающим тактичность и деликатность с принципиальностью и твердостью в решении важных вопросов.

Многочисленные ученики Ростислава Сергеевича и редакция медицинского журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" поздравляют его со славным юбилеем и желают доброго здоровья, большого семейного счастья, новых творческих побед и профессиональных достижений на благо народа России.