

Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии

П.П. Малышев, Т.А. Рожкова, Е.Ю. Соловьёва, А.Н. Мешков, В.В. Кухарчук

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Coronary heart disease development in heterozygotic form of familial hypercholesterolemia

P.P. Malyshev, T.A. Rozhkova, E.Yu. Solovyeva, A.N. Meshkov, V.V. Kukharchuk

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить частоту распространения ишемической болезни сердца (ИБС) и связанных с ней факторов риска (ФР), а также их взаимосвязь у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Материал и методы. В исследование были включены 200 больных в возрасте ≥ 24 лет с клиническим диагнозом гетерозиготной СГХС. Оценивали сердечно-сосудистый статус, характер и частоту ФР у пациентов с наличием или отсутствием ИБС; использовали различные клинико-лабораторные методы. Для изучения связи ФР с развитием ИБС проведен многофакторный анализ.

Результаты. Частота ИБС среди пациентов с нелеченной СГХС составила 61,5%. Ее распространенность увеличивалась с возрастом и была существенно выше у мужчин. Больные ИБС характеризовались более неблагоприятным профилем ФР. Инфаркт миокарда перенес 31% пациентов, среди них преобладали мужчины – 18,1% vs 48,8% ($p=0,00001$). Согласно коронароангиографии число сосудистых поражений в расчете на пациента между лицами разного пола не отличалось, однако у мужчин был выше процент окклюзий. При многофакторном анализе артериальная гипертония (АГ) была одним из наиболее значимых ФР ИБС у пациентов с СГХС. Повышенное артериальное давление в сочетании с СС-генотипом МТГФР в 6,3 раза увеличивало риск ИБС, а комбинация QQ-генотипа VII фактора свертывания с СС-генотипом GpIIIa в отсутствии АГ ассоциировалась почти с 8-кратным снижением риска ИБС. Анализ в семьях с СГХС показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, особенно среди мужчин.

Заключение. ИБС является характерной особенностью нелеченной СГХС и значительно раньше развивается у мужчин. Важными предикторами ИБС у пациентов с СГХС служат не только классические ФР, но и их комбинации с генетическими вариациями белков, не связанных с липидным обменом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, семейная гиперхолестеринемия, факторы риска.

Aim. To assess coronary heart disease (CHD) and its risk factors (RF) prevalence, as well as their interaction in patients with heterozygotic form of familial hypercholesterolemia (FHCH).

Material and methods. The analysis included 200 patients aged 24 years and above, with clinical diagnosis of FHCH. Cardiovascular status, RF type and prevalence were studied in patients with and without CHD. Multivariate analysis was performed to determine the link between RF and CHD development.

Results. CHD prevalence in non-treated FHCH was as high as 61,5%. CHD rates increased with age, and were greater in males. CHD patients were older and had more adverse RF profile. Myocardial infarction was registered in 31% of the patients: for males – 18,1%, for females – 48,8% ($p=0,00001$). According to coronarography data, coronary lesion number was similar in both genders, but in males occlusion severity was greater. In arterial hypertension (AH) multivariate analysis, CHD was the most important RF in FHCH patients. High blood pressure, combined with MTHFR CC genotype, increased CHD risk by 6,3 times, and AH-free combination of VII coagulation factor QQ genotype with GpIIIa CC genotype increased CHD risk by 8 times. Without treatment, male and female survival was substantially low in families with FHCH, especially for males.

Conclusion. CHD is a typical feature of non-treated FHCH, developing earlier in males. In FHCH patients, CHD predictors include not only traditional RF, but also their combinations with genetic protein variations, not related to lipid metabolism.

Key words: Coronary heart disease, familial hypercholesterolemia, risk factors.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 414-63-48

e-mail: ppmal@rambler.ru

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является довольно распространенным наследственным нарушением метаболизма липопротеинов в общей популяции; в гетерозиготной форме это заболевание встречается с частотой 1/500 [1]. Несмотря на идентификацию нескольких генов, вызывающих одинаковый клинико-биохимический фенотип СГХС, основной причиной заболевания считают мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП-Р) [2,3]. В настоящее время идентифицировано огромное количество мутаций этого гена в качестве причины СГХС, в т.ч. ~ 50 в российской популяции [4,5].

Проведенные ранее за рубежом исследования показали, что СГХС характеризуется высокой частотой возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), что во многих семьях приводит к уменьшению продолжительности жизни. Считается, что ежегодно в мире погибает ~ 200 тыс. больных с СГХС вследствие потенциально предотвратимых сердечных приступов [6]. Вместе с тем, при СГХС отмечается значительная вариабельность в сроках появления и тяжести атеросклеротического поражения, даже у пациентов с идентичным генетическим дефектом [7,8], что указывает на участие дополнительных факторов наследственного и приобретенного характера, способных влиять на течение основного заболевания и сердечно-сосудистый риск.

В отечественной литературе имеются единичные публикации об особенностях развития и течения ИБС при СГХС у небольшого числа пациентов.

Цель данной работы состояла в количественном и качественном анализе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у большой группы пациентов с СГХС, наблюдающихся в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.

Материал и методы

Пациенты. В анализ включены пациенты с гетерозиготной СГХС, большая часть (68%) которых была госпитализирована в клинику в период 1970–2005 гг. В ряде случаев проведен ретроспективный анализ клинических (архивных) данных пациентов. Клинический диагноз гетерозиготной формы СГХС основывался на MED-PED-критериях. MED-PED-критерии — это клинические диагностические критерии СГХС, полученные в исследованиях американских ученых. При разработке этих критериев в качестве золотого стандарта использовали позитив-

ный анализ обнаружения мутации. MED-PED-критерии диагноза заболевания часто применяются в клинической практике и в научных исследованиях пациентов с СГХС [9]. На основании этих критериев СГХС была диагностирована у 247 пациентов из 174 семей. У 106 семей (61%) методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции была исключена мутация R3500Q гена аполипопротеина (апо) В-100 как причина фенотипически похожего заболевания — наследственного дефекта апо В.

Методы исследований: Клинические. Анализ нелипидных факторов риска (ФР) включал: величину артериального давления (АД), наличие/отсутствие артериальной гипертензии (АГ), курение, нарушения углеводного обмена, уровень глюкозы (натощак) венозной крови, индекс массы тела (ИМТ). При оценке АД учитывали наименьшее из 3 измерений; АГ регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 или диастолическом (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., или независимо от уровня АД, если больной получал регулярную медикаментозную антигипертензивную терапию. Уровень глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л рассматривали как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), а значения ≥ 7 ммоль/л — как сахарный диабет (СД) [10]. Статус курильщика оценивали на момент обследования в клинике. Ксантомами сухожилий считали увеличение ширины и неровность контуров сухожилий, что определяли визуально и пальпаторно. Осмотр и ощупывание ахилловых сухожилий производили в положении пациента стоя.

Диагноз ИБС устанавливали, когда: отмечалась типичная ангинозная боль, а электрокардиографическая (ЭКГ)-проба с физической нагрузкой (ФН) не проводилась; отмечались стенокардия и положительный ЭКГ-тест с ФН, когда он выполнялся; пациент перенес документированный инфаркт миокарда (ИМ) (см. ниже); при проведении коронароангиографии (КАГ) выявляли гемодинамически значимое поражение коронарного русла (см. ниже); проводили эндоваскулярные коронарные вмешательства или операцию коронарного шунтирования. Диагноз перенесенного ИМ устанавливали при наличии на ЭКГ патологического зубца Q или документированного повышения кардиоспецифических ферментов.

Анализ липидов сыворотки. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) определяли стандартными ферментативными методами. Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald W. 1972.

Инструментальные. Велоэргометрию (ВЭМ) и тредмил-тест выполняли по стандартным протоколам. За 2 дня, если это было возможно, отменяли антиангинальные препараты (β -адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция) кроме нитроглицерина сублингвально. Пробу прекращали либо из-за достижения субмаксимальной (75% от возрастной максимальной) частоты сердечных сокращений (ЧСС), либо вследствие появления клинических или ЭКГ-критериев прекращения пробы. Пробу считали положительной при развитии приступа стенокардии и/или появлении ишемических изменений сегмента ST (косонисходящей или горизонтальной депрессии ≥ 1 мм от изоэлектрической линии).

КАГ. Ангиографические исследования назначали в период госпитализации больных. Селективную КАГ выполняли трансфеморальным доступом по методике Judkins MP [11]. Степень поражения сосудистого русла определяли визуально. Гемодинамически значимым счи-

тали поражение коронарной артерии (КА) при сужении > 70% диаметра сосуда, а ствола левой КА (ЛКА) > 50%.

Статистические. Обработка была выполнена с помощью статистических программ SPSS, 9.0. Для сравнения при нормальном распределении переменных применяли параметрический метод (непарный t-тест), при отклонении от нормального — непарметрический (тест Манна-Уитни); величины выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Частоты сравнивали с помощью χ^2 -теста. Кривые Каплана-Мейера сравнивали логранговым тестом. Многофакторный анализ для оценки влияния сочетаний факторов наследственного и приобретенного происхождения на развитие ИБС у пациентов с СГХС проводили по следующей схеме. Предварительный поиск осуществляли с помощью метода МСМС (Markov chain Monte Carlo), позволяющего выявить локальные максимум-разницы во всем поле анализируемых параметров [12]. По результатам поиска составляли таблицы сопряженности и затем данные анализировали с использованием точного 2-стороннего критерия Фишера. Значения $p < 0,05$ рассматривались как значимые.

Результаты

На основании использованных в этой работе критериев сначала был выделен случай наиболее ранней ИБС; при последующем анализе пациентов моложе этого возраста, т.е. 24 лет, не учитывали. В этой группе ($n=200$) ИБС была диагностирована у 123 больных (61,5%). Частота ИБС в разных возрастных группах показана на рисунке 1; ее распространенность < 60 лет была заметно выше среди мужчин и в обеих группах увеличивалась с возрастом. На момент обследования пациенты с ИБС характеризовались более неблагоприятным профилем ФР, чем без нее (таблица 1). Больные ИБС были старше, у них была

значительно выше частота сухожильных ксантом, а также более высокая тенденция уровня ОХС. Распространенность классических ФР в группе ИБС+, исключая АГ, была также существенно выше (таблица 1).

Во всей группе пациентов с СГХС частота ИБС у мужчин была несколько выше, чем у женщин — 69% vs 56% ($p=0,077$). Сравнительный анализ больных в зависимости от пола представлен в таблице 2. Исключая курение, у женщин отмечалось больше ФР, чем у мужчин.

ИМ был диагностирован у 31% пациентов с гетерозиготной СГХС, с преобладанием мужчин (рисунок 2). Контрольную группу составили пациенты клиники, не страдающие СГХС и также перенесшие в разное время документированный ИМ. В случае если пациент перенес повторный ИМ, учитывали данные, относящиеся только к первому ИМ.

По сравнению с контрольной группой, при СГХС ИМ развивался значительно раньше, в среднем с разницей в 13,3 года (рисунок 3). При СГХС ИМ впервые наблюдался в 3 декаде жизни, у пациентов контрольной группы — в 4-ой. Подавляющее большинство мужчин (94,1%) и примерно половина женщин (53,8%) перенесли документированный ИМ до 50-летнего возраста. Развитие ИМ у гетерозигот-мужчин опережало аналогичный показатель у женщин в среднем на 11,5 лет (рисунок 3). Анализ кривых дожития среди пациентов с СГХС показал достоверное отличие вероятности ИМ в зависимости от пола (рисунок 4).

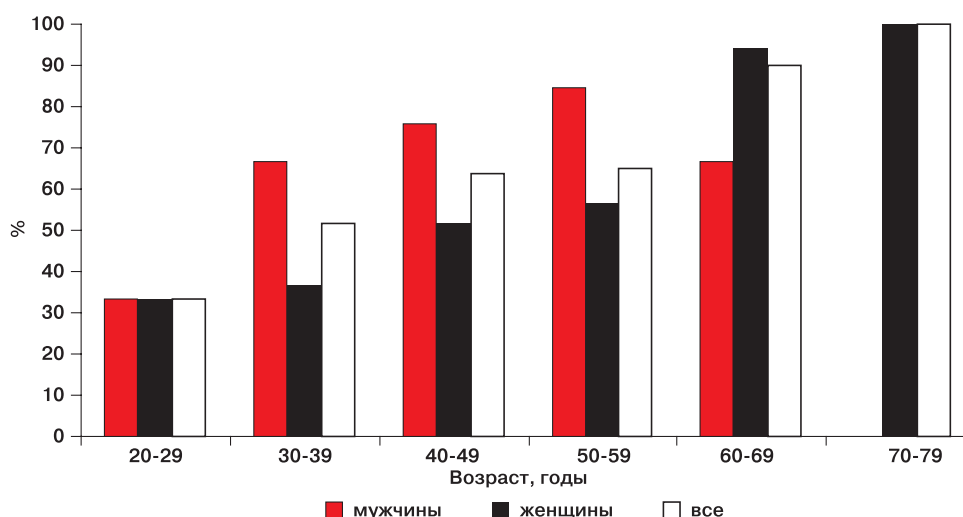


Рис. 1 Распространенность ИБС у нелеченных пациентов с гетерозиготной СГХС в разных возрастных группах.

Таблица 1

Клинико-биохимические особенности пациентов с гетерозиготной СГХС при наличии (+) или отсутствии (-) ИБС

Показатели	ИБС+(n=123)	ИБС-(n=77)	p
Клинические			
возраст, годы	47,5±11,4	41,1±9,7	0,0001
пол (муж/жен)	58/65	26/51	нд
ИМТ, кг/м ²	26,4±3,7	25,5±3,9	нд
САД, мм рт. ст.	133,3±22,2	122,7±21,8	0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,9±10,1	77,7±12,6	нд
ксантомы сухожилий, %	90,5	72,5	0,0018
АГ, %	30,1	56,3	0,0006
курение, %	40,3	48,4	нд
СД или НТГ, %	4	9,1	нд
Липидные			
ОХС	11,4±2,6	10,5±2,0	0,059
ТГ	1,74±0,7	1,74±0,9	нд
ХС ЛНП	9,46±2,6	8,46±2,0	0,029
ХС ЛВП	1,03±0,3	1,23±0,35	0,001
ОХС/ХС ЛВП	12,3±5,7	9,4±3,7	0,0007
ТГ ≥1,7 ммоль/л, %	43,6	44	нд

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; нд— недостаточно.

Таблица 2

Профиль ФР у пациентов с СГХС, страдающих ИБС, в зависимости от пола

Показатели	Мужчины (n=58)	Женщины (n=65)	p
Клинические			
возраст, годы	43,1±9,1	51,5±11,9	0,0012
ИМТ, кг/м ²	25,9±2,6	26,9±4,3	нд
САД, мм рт. ст.	127,5±17,9	137,9±24,2	0,019
ДАД, мм рт. ст.	79,5±11,1	80,2±9,3	нд
ксантомы сухожилий, %	87	93,5	нд
АГ, %	45,4	65,6	0,041
курение, %	70,7	28,1	0,00001
СД или НТГ, %	5,3	12,5	нд
Липидные			
ОХС	10,5±2,5	12,1±2,4	0,0001
ТГ	1,67±0,6	1,79±0,8	нд
ХС ЛНП	8,6±2,5	10,1±2,5	0,0029
ХС ЛВП	1,0±0,3	1,06±0,35	нд
ОХС/ХС ЛВП	11,35±4,6	13,1±6,35	нд
ТГ ≥1,7 ммоль/л, %	40	46,7	нд

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; нд— недостаточно.

Ангиографические особенности. КАГ была проведена у 60 пациентов (28 мужчин и 32 женщин) с СГХС. Данные этого метода исследования представлены в таблице 3. Тяжесть сосудистых поражений, измеренная количеством сосудов со стенозами ≥50%, ≥75% и числом окклюзий в сочетании со стенозами ≥50% в расчете на одного больного,

суущественно не отличалась между пациентами разного пола, исключая окклюзии, которые вдвое чаще наблюдались у мужчин. Как среди лиц мужского, так и женского пола атеросклеротические поражения наиболее часто локализовались в передней нисходящей КА, а окклюзии — в правой КА. Интересной находкой у женщин оказалась высокая частота

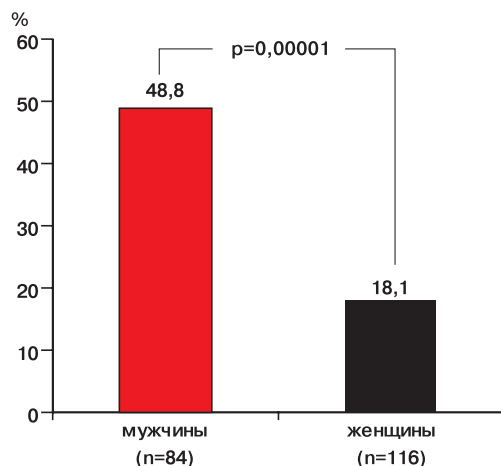


Рис. 2 Частота всех случаев ИМ у гетерозигот разного пола.

вовлечения в патологический процесс ствола ЛКА, в т.ч. с высокой степенью стенозирования.

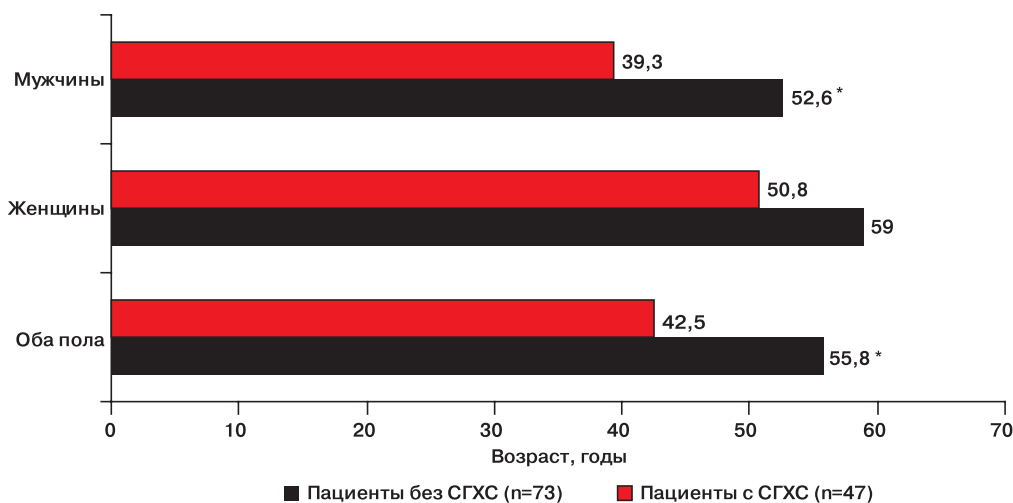
Многофакторный анализ. При проведении этого анализа для выявления связи с развитием ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС учитывали следующие переменные: пол, возраст; клинические проявления ГХС (ксантомы, ксантелазмы, дуга роговицы); уровни липидов сыворотки; классические ФР (курение, АГ, СД), содержание мочевой кислоты, количество клеток в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), содержание фибриногена; генотипы метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), гликопротеина (Gr) IIIa и фактора VII свертывания крови. Результаты представлены в таблице 4.

Смертность у больных гетерозиготной формой СГХС. В семьях, в которых идентифицирован хотя бы один больной СГХС, риск этого заболевания у близких родственников составляет 50%, а болезнь часто так и остается нераспознанной. Следовательно, в таких родословных можно ожидать большую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ, проведенный в данной работе, показал, что при естественном течении заболевания выживаемость в таких семьях значительно снижена и существенно хуже среди мужчин, чем среди женщин (медиана: 53 [95% интервал доверия – ИД: 49,2-56,8] и 62 [95% ИД: 59,2-64,8] года) (рисунок 5).

Обсуждение

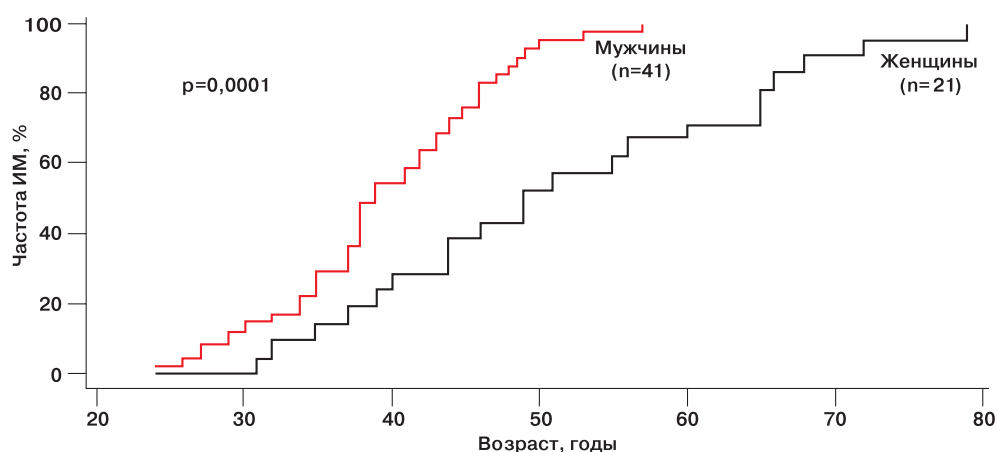
Пациенты с СГХС относятся к особой, уникальной популяции высокого риска преждевременного развития атеросклероза [13]. Это стало известно из ранних работ, в которых был исследован риск ИБС, ассоциирующийся с СГХС, до того, как появились статины. Согласно этим данным, у ~50% мужчин в возрасте 50 лет уже отмечались какие-либо сердечно-сосудистые осложнения, у женщин такие показатели наблюдались на 10 лет позже [14].

В настоящей работе ИБС была диагностирована у 61,5% пациентов в возрасте ≥ 24 лет. Учитывая, что подавляющее большинство больных до обращения в клинику никогда не получало гиполипидемической терапии, эта оценка в значительной степени отражает естественное течение заболевания. Сравнение



Примечание: * $p=0,000001$ vs больных СГХС.

Рис. 3 Средний возраст при развитии первого ИМ у пациентов с СГХС и лиц контрольной группы



Примечание: медианы: 39 [95% ИД: 36,2-41,8] и 49 [95% ИД: 41,5-56,5] лет, соответственно.

Рис. 4 Кривые дожития, отражающие частоту ИМ у больных СГХС мужского и женского пола.

больных ИБС с лицами без ИБС в целом показало значительно более высокую концентрацию клинических и биохимических ФР в этой группе. Существенно также и то, что больные ИБС были в среднем на 6,5 лет старше, а, значит, отличались большей продолжительностью воздействия ГХС.

У мужчин с СГХС отмечалась более высокая тенденция частоты ИБС, чем у женщин — 69% vs 56% соответственно (p=0,077). При сравнительном анализе разнополых пациентов, страдающих ИБС, оказалось, что мужчины были в среднем на 9 лет моложе, хотя более неблагоприятный профиль ФР имели женщины. Эти

Таблица 3

Сравнение тяжести атеросклеротических поражений по данным КАГ у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от пола

ИБС	Мужчины (n=28)	Женщины (n=32)	p
Возраст, годы	39,5±8,0	46,1±11,2	0,012
Тяжесть сосудистых поражений			
Число КА со стенозами ≥ 50%	1,6±0,9	1,8±1,1	нд
Число КА со стенозами ≥ 75%	1,1±1	1±0,95	нд
Число окклюзий	1 ± 1	0,5±0,9	0,046
Число окклюзий + стенозов ≥ 50%	2,6 ± 0,9	2,3±1,2	нд

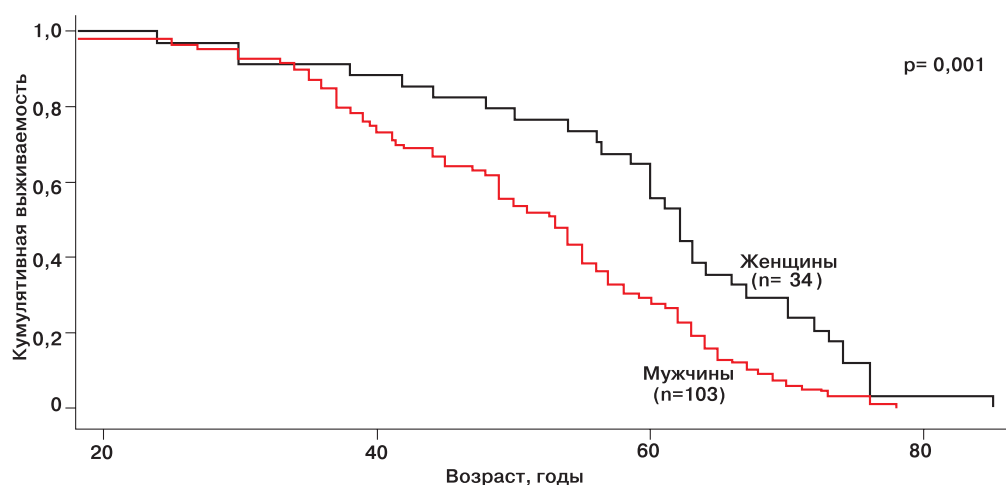
Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; нд — недостоверно.

Таблица 4

Ассоциация между развитием ИБС и некоторыми ФР у пациентов с гетерозиготной СГХС по данным многофакторного анализа

Фактор(ы)	p	ОШ	95% ИД
Больные ИБС- (n=80)			
Отсутствие АГ + QQ-генотип фактора VII + CC-генотип GrIIIa	0,0002	7,8	2,51-24,3
Отсутствие АГ	0,0008	4,16	1,8-9,57
Отсутствие АГ + CC-генотип GrIIIa	0,0016	4,15	1,73-9,93
Отсутствие ксантелазм + отсутствие АГ + CC-генотип МТГФР	0,0022	4	1,68-9,53
Отсутствие ксантелазм + отсутствие АГ + QQ-генотип фактора VII	0,0031	4	1,64-9,76
Больные ИБС+ (n=123)			
АГ + CC-генотип МТГФР	<0,0001	6,29	2,56-15,47
Ксантомы сухожилий + АГ + QQ-генотип фактора VII	0,0008	4,5	1,84-11,3
АГ	0,0008	4,16	1,8-9,57

Примечание: ОШ — отношение шансов



Примечание: Данные, полученные с помощью метода Каплана-Мейера, показывают меньшую выживаемость лиц мужского пола при естественном течении заболевания медианы: 53 [95% ИД: 49,2-56,8] и 62 [95% ИД: 59,2-64,8] лет, соответственно.

Рис. 5 Выживаемость в семьях больных СГХС

данные свидетельствуют о том, что при СГХС, и в общей популяции, мужчины больше подвержены развитию коронарного атеросклероза, чем женщины. Возрастная разница при развитии ИБС у пациентов разного пола составила в среднем 8 лет: 37,9 года у мужчин и 46,1 у женщин ($p < 0,0001$), что в целом близко к показателям, полученным в исследованиях других популяций гетерозигот. Полученные результаты почти совпадают с данными исследования среди пациентов с делецией > 10 -kb гена ЛНП-Р, где средний возраст при развитии ИБС у мужчин составлял 38,8, а у женщин 45,6 лет [15]. Совокупные данные многих работ показывают, что без лечения средний возраст при развитии ИБС у мужчин с гетерозиготной СГХС ~ 40 лет, у женщин — на 10-15 лет больше [13]. Очевидно, что некоторые различия по частоте ИБС при СГХС в разных исследованиях объясняются как отличием популяций и распространенностью ФР риска внутри той или иной популяции, так и методом отбора пациентов для исследования и использованных критериев диагноза ИБС.

Почти треть пациентов в этом исследовании перенесли ИМ, со значительным преобладанием частоты этого осложнения у мужчин — 48,8% vs 18,1% соответственно ($p = 0,00001$). У лиц контрольной группы, составленной из пациентов этой же клиники, также отмечалась ранняя ИБС — средний возраст при развитии ИМ — 52,6 года у мужчин и 59 лет у женщин,

однако даже по сравнению с ними ИМ при СГХС развивался намного раньше, в среднем на 13,3 года ($p = 0,000001$). Как среди мужчин, так и женщин наблюдалась более высокая частота развития ИМ до 50 лет — 94,1% и 53,8% соответственно, чем сообщено в ряде зарубежных исследований — 5% в возрасте < 30 лет, 50% в возрасте 50 лет и 85% в возрасте 60 лет у пациентов мужского пола; показатели у пациентов — 1%, 15% и 50% соответственно [16]. Такие отличия, возможно, связаны со смещенностью выборки больных СГХС в настоящем исследовании, поскольку работа проводилась в специализированном кардиологическом учреждении, куда пациенты попадают обычно уже после появления каких-либо сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, не исключено, что эта группа пробандов могла быть более репрезентативна в отношении более тяжелых случаев СГХС в популяции, и, соответственно, с более высоким риском ИБС.

При обследовании большой группы гетерозигот с СГХС было показано, что гемодинамически значимые атеросклеротические поражения КА могут быть выявлены уже в возрасте 17 и 25 лет у мужчин и женщин, соответственно, а пороговый для обнаружения видимых ангиографических изменений возраст близок к 20 и 30 годам жизни, соответственно [17]. В исследовании средний возраст мужчин и женщин с СГХС к моменту проведения КАГ составил 39,5 и 46 лет соответственно. При этом число

сосудистых поражений в расчете на пациента, которые включали стенозы $\geq 50\%$ диаметра сосуда и окклюзии, т.е. гемодинамически значимые поражения, равнялось $\sim 2,5$. Таким образом, те, у кого были обнаружены изменения, представляли собой тяжелых «коронарных» пациентов во многих случаях с показаниями для реваскуляризации миокарда. Совокупная тяжесть поражений коронарного русла у пациентов разного пола была схожей, однако имелись 2 существенных отличия. Во-первых, у мужчин процент окклюзий оказался достоверно выше, что согласуется с более высокой частотой перенесенного ИМ; во-вторых, у лиц женского пола отмечалась высокая частота вовлечения ствола ЛКА, что оказалось довольно неожиданным. Следует также отметить, что у 3 пациенток в возрасте 28–61 года ангиографические изменения отсутствовали.

Хотя ИБС у больных СГХС возникает рано и обычно характеризуется тяжелым течением с ранним развитием осложнений, в ряде работ была показана большая вариабельность клинической экспрессии ИБС при СГХС, что может быть связано с влиянием ряда факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза, включая генетические, такие как тип мутации ЛНП-Р и наличие полиморфизмов других генов. Ранее было показано, что полиморфизмы генов GrIIIa и фактора VII модулируют на риск развития ИБС у больных СГХС [18]. В настоящей работе многофакторный анализ, включавший антропометрические, биохимические и генетические параметры, продемонстрировал, что у пациентов с гетерозиготной СГХС одним из наиболее значимых ФР ИБС является АГ. Ее наличие ассоциировалось с более, чем 4-кратным увеличением риска. Следует отметить, что во всей группе пациентов с СГХС распространенность АГ (32,6% у лиц мужского и 45,5% женского пола) соответствовала опубликованным данным об ее частоте внутри популяции — 36,9% и 42% соответственно [19], что свидетельствует об отсутствии причинно-следственной связи между СГХС и АГ.

При многофакторном анализе сочетание АГ с СС-генотипом МТГФР повышало вероятность возникновения ИБС у больных с гетерозиготной СГХС более чем в 6 раз. При отсутствии АГ комбинация генотипа QQ VII фактора свертывания и СС-генотипа Gr IIIa почти в 8 раз снижала риск ИБС. Таким образом, ге-

нетические полиморфизмы, особенно в сочетании с приобретенными факторами, играют важную модулирующую роль в развитии ИБС при СГХС.

ИБС является основной причиной смерти больных СГХС. В 1991г появилось сообщение о риске фатальных коронарных событий у лиц СГХС в Великобритании [7]. Стандартизованный показатель смертности мужчин и женщин в возрастной группе 20–74 лет был повышен в 4 раза, хотя у тех, кто дожил до 60 лет, риск не был существенно повышен. Анализ выживаемости в семьях с СГХС, проведенный в этой работе, также показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, особенно среди мужчин (медиана: 53 [95% ИД: 49,2–56,8] и 62 [95% ИД: 59,2–64,8] года). Чтобы уменьшить сердечно-сосудистый риск и последствия заболевания для здоровья, текущие методические рекомендации призывают начинать медикаментозную терапию у всех гетерозигот мужского пола в возрасте 18 лет, а женского — в возрасте 30 лет [6].

Заключение

Частота ИБС среди пациентов с нелеченной гетерозиготной СГХС в возрасте ≥ 24 лет составила 61,5%. Ее распространенность увеличивалась с возрастом и была существенно выше среди мужчин. Средний возраст при развитии ИБС составил 37,9 года у мужчин и 46,1 года у женщин, что близко к показателям, полученным в исследованиях других популяций гетерозигот. Больные ИБС были старше и характеризовались более неблагоприятным профилем ФР. ИМ перенесли 31% пациентов, с преобладанием случаев заболевания у мужчин — 18,1 vs 48,8%. По сравнению с контрольной группой, при СГХС ИМ развивался в среднем на 13,3 года раньше. Развитие ИМ у гетерозигот-мужчин опережало аналогичный показатель у женщин в среднем на 11,5 лет. По данным КАГ число сосудистых поражений в расчете на пациента между лицами разного пола не отличалось, однако у мужчин выше был процент окклюзий, а у пациенток — более высокая частота вовлечения ствола ЛКА. При многофакторном анализе АГ была одним из наиболее значимых ФР ИБС у пациентов с СГХС. Повышенное АД в сочетании с СС-генотипом МТГФР в 6,3 раза увеличивало риск ИБС, а комбинация QQ-генотипа VII фактора свертыва-

вания с СС-генотипом GrIIIa в отсутствии АГ ассоциировалась почти с 8-кратным снижением риска ИБС. Анализ выживаемости в семьях

с СГХС показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, но особенно среди мужчин.

Работа поддержана грантом РФФИ 05-04-49762-а.

Литература

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease. Vol. 120. New York: McGraw-Hill 2001; 2863-913.
2. Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. Science 2001; 292: 1310-2.
3. RaderDJ, CohenJ, HobbsHH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003; 111: 1795-803.
4. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Крапивнер С.Р. и др. Мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. Кардиология 2004; 44(9): 58-61.
5. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. BMC Med Genet 2005; 6: 6.
6. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.
7. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303: 893-6.
8. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Lombardi PM, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial Hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2000; 149: 421-5.
9. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 1993; 72: 171-6.
10. The Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 1): S5-19.
11. Judkins MP. Selective coronary arteriography: I. A percutaneous transfemoral technique. Radiology 1967; 89: 815-24.
12. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics 2005; 171: 2113-21.
13. Ose L. Familial hypercholesterolemia from children to adults. Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16: 289-93.
14. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2003; 168: 1-14.
15. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, et al. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. Circulation 1995; 92: 290-5.
16. Press Release WHO/62, 4 September 1998.
17. Mabuchi H, Koizumi J, Shimuzu M, Takeda R, the Hokuriku FH-CHD Study Group. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Circulation 1989; 79: 225-32.
18. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Никитина Л.А. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2005; 7: 10-4.
19. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии. В: Руководство по артериальной гипертонии /Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Москва «Медиа Медика» 2005; 784 с.

Поступила 14/04-2006

Роль повышения уровней липопротеида (а) и аполипопротеина В-100 у больных ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с содержанием холестерина и триглицеридов

Г.Г. Арабидзе¹, Е.О. Скрыбина², И.Г. Инанеишвили², О.И. Афанасьева³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава;

²ГКБ №19 Департамента здравоохранения г. Москвы; ³НИИ экспериментальной кардиологии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава». Москва, Россия

The role of increased lipoprotein (a) and apolipoprotein B-100 levels, and their link to cholesterol and triglyceride concentration in coronary heart disease patients

G.G. Arabidze¹, E.O. Skryabina², I.G. Inaneishvili², O.I. Afanasyeva³

¹Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development;

²City Clinical Hospital No. 19, Health Department of Moscow City Administration; ³Experimental Cardiology Research Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить показатели липидного профиля липопротеина (а) [Лп(а)] и аполипопротеина В-100 (апо В-100) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) для определения достоверных предикторов ИБС и их взаимосвязи с содержанием холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ).

Материалы и методы. Обследованы 575 больных (основная группа) средний возраст 66,56±12,51 лет с документально подтвержденной ИБС и 86 человек (контрольная группа), средний возрасте 55,47±11,47 лет без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты. Средние показатели апо В-100 128,17 мг/дл ($p<0,00001$) и Лп(а) 27,6 мг/дл ($p<0,007$) у всех больных ИБС были достоверно выше по сравнению с группой лиц без ССЗ. Содержание Лп(а) было достоверно выше у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) по сравнению с контрольной группой ($p<0,02$). Повышенный уровень апо В-100 130,9±46,5 мг/дл с высокой достоверностью ($p<0,00001$) определяется как значимый фактор риска (ФР) развития данного синдрома у больных ИБС. Установлена достоверная связь концентраций Лп(а) ($p<0,00003$) и апо В-100 ($p<0,00001$) с уровнями показателей ХС и ТГ у больных ИБС.

Заключение. Лп(а) мг/дл представляется значимым ФР развития ИБС. Показатель апо В-100 мг/дл также является значимым ФР развития ИБС, в т.ч. острого инфаркта миокарда. Наиболее высокие уровни Лп(а) мг/дл определяются у больных ИБС при сопутствующей гиперхолестеринемии (ГХС), а показателя апо В-100 мг/дл при ГХС и гипертриглицеридемии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, аполипопротеин В-100, липопротеид (а), общий холестерин, триглицериды.

Aim. To investigate lipid profile, lipoprotein (a) [Lp(a)] and apolipoprotein B-100 (apo B-100) levels in coronary heart disease (CHD) patients. To identify significant CHD predictors and their association with cholesterol (CH) and triglyceride (TG) levels.

Material and methods. In total, 575 patients (main group), aged 66,56±12,51 years, with verified CHD were included, as well as 86 individuals (control group), aged 55,47±11,47 years, without cardiovascular disease (CVD).

Results. Levels of apo B-100 – 128,17 mg/dl ($p<0,00001$) and Lp(a) – 27,6 mg/dl ($p<0,007$) were significantly higher in all CHD patients than in control group. Lp(a) level was significantly higher in acute coronary syndrome (ACS) patients, comparing to control group ($p<0,02$). Increased apo B-100 level, 130,9±46,5 mg/dl was a significant ($p<0,00001$) risk factor (RF) for ACS in CHD patients. There was a significant correlation between Lp(a) ($p<0,00003$) or apo B-100 ($p<0,00001$) levels and CH or TG concentrations in CHD individuals.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 252-06-25

e-mail: arabidze@email.ru

Conclusion. Lp(a) and apo B-100 levels were significant RF for CHD (including acute myocardial infarction) development. Maximal concentration of Lp(a) was observed in CHD patients with hypercholesterolemia (HCH); maximal apo B-100 level – in CHD and hypertriglyceridemia participants.

Key words: Coronary heart disease, acute coronary syndrome, apolipoprotein B-100, lipoprotein (a), total cholesterol, triglycerides.

Введение

Нарушения обмена липопротеидов (ЛП) играют большую роль в развитии атеросклероза. Кроме известных факторов риска (ФР) – общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), в последнее время большое внимание уделяется ЛП(а) [Лп(а)], а также аполипопротеину В-100 (апо В-100). Известно, что Лп(а), присутствует только у людей и приматов. Интерес ученых к Лп(а) возрос после того, как были опубликованы данные из нескольких лабораторий о связи этого ЛП с риском развития коронарного атеросклероза [3,5,10], острого нарушения мозгового кровообращения [14,15,21], инфаркта миокарда (ИМ) [11-13]. В 90-е годы прошлого века были опубликованы результаты 14 крупных, проспективных исследований; в некоторых из них показана связь Лп(а) с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) как у мужчин [6,9,16,23], так и у женщин [7,19]. Практически во всех этих исследованиях отмечено, что наличие высокого уровня Лп(а) двукратно увеличивает риск развития ИБС. Известно достаточно много работ, посвященных изучению атерогенных свойств апо В-100. В одной из них [22] авторы продемонстрировали, что апо В-100 является лучшим маркером развития ИБС по сравнению с другими липидными фракциями. По другим данным [1,3] использование апо В-100 в качестве индикатора ИБС предпочтительнее, чем других липидов, т.к. у больных ИБС при нормолипидемии в плазме крови часто изменено содержание этого апо. В другом исследовании [20] в результате многофакторного анализа лучшими предикторами коронарного атеросклероза у мужчин оказались ЛНП и апо В-100, а у женщин – ТГ.

Таким образом, продолжается дискуссия о том, какие ЛП являются лучшими индикаторами ИБС, в то же время в клинической практике встречаются больные тяжелыми формами ИБС, у которых показатели липидного спектра (ЛС) плазмы крови находятся в пределах нормы [22], что делает необходимым изучение содержания Лп(а) и апо В-100 у здоровых лиц и больных ИБС, особенно ИМ и с острым коро-

нарным синдромом (ОКС), а также проведение сравнительного анализа этих показателей как возможных ФР развития ИБС. Целесообразно также исследование взаимосвязей содержания относительно новых показателей – Лп(а) и апо В-100 у больных ИБС с такими известными предикторами атеросклеротического процесса, как ОХС и ТГ, что и послужило целью данного исследования.

Материал и методы.

Обследованы 575 больных (основная группа) в возрасте ($M \pm \sigma$) $66,56 \pm 12,51$ лет, среди них 302 мужчины в возрасте $65,21 \pm 12,1$ и 273 женщины в возрасте $67,57 \pm 10,85$, с документально подтвержденной ИБС по данным анамнеза, жалоб, объективного и инструментального обследований. Контрольную группу составили 86 человек в возрасте 39-66 лет, средний возраст $55,47 \pm 11,47$; среди них 46 мужчин в возрасте $54,41 \pm 11,26$ и 40 женщин в возрасте $56,53 \pm 12,04$, у которых были исключены сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

У всех участников исследования изучались показатели ЛС сыворотки крови – ОХС, ТГ, ЛНП, липопротеиды высокой плотности (ЛВП), Лп(а) и апо В-100. Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак через 12 ч после последнего приема пищи. Концентрацию ОХС, ТГ определяли энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы «Boehringer Mannheim», Германия. Концентрацию ЛВП ммоль/л оценивали ферментативным методом с осаждением ЛВП ммоль/л фосфовольфрамовой кислотой с помощью анализатора «Cormay Livia», Италия. Содержание ЛНП ммоль/л вычисляли по формуле Friedwald W 1972: $ЛНП = ОХС - ЛВП - ТГ/2,2$ (ммоль/л). Показатель липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) ммоль/л определяли расчетным путем по формуле $ТГ/2,2$ (ммоль/л).

Концентрацию апо В-100 измеряли методом турбидиметрии с использованием моноспецифических поликлональных антител козла к ЛНП человека [9]. Содержание Лп(а) сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [11].

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с использованием статистического пакета STATISTICA 6.0. При сравнении групп обследованных по основным показателям в зависимости от характера распределений использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни, тест множественного сравнения Шеффе, дисперсионный анализ, метод пошаговой линейной регрессии, корреляционный анализ по Спирману. Непрерывные величины представлены в виде M (среднее) $\pm \sigma$ (стандартное отклонение). Уровень достоверности был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

При сравнительном анализе результатов у всех больных ИБС и в контрольной группе показатели апо В-100 и Лп(а) достоверно определяется как ФР развития ИБС, несмотря на отсутствие достоверных различий в показателях ОХС, ЛНП, ЛОНП и ТГ в обеих группах; средние значения апо В-100 128,17 мг/дл с медианной 122,9 мг/дл ($p<0,00001$) и Лп(а) 27,6 мг/дл с медианной 13,9 мг/дл ($p<0,007$) у всех больных ИБС были достоверно выше по сравнению с группой лиц без ССЗ: апо В-100 97,4 мг/дл с медианной 88,9 мг/дл и Лп(а) 19,6 мг/дл с медианной 7,5 мг/дл. При сравнении между основной и контрольной группами при апо В-100 < 120 мг/дл, уровень Лп(а) по тесту Манн-Уитни достоверно выше ($p<0,016$) у больных ИБС с верхней квартилью Лп(а) у данных больных в 32,1 мг/дл и медианной распределения 11,6 мг/дл, несмотря на отсутствие достоверности различия для ОХС, ЛП и ТГ, т.е. определение повышенного содержания Лп(а) у лиц с близкими к оптимальным показателями апо В-100 может служить четким предиктором развития ИБС у данной группы лиц.

При изучении ЛС у больных ИБС в подгруппах с хронической ИБС (ХИБС), нестабильной стенокардией (НС), острым ИМ содержание апо В-100 было достоверно выше у больных ХИБС ($p<0,025$), НС ($p<0,00001$) и ИМ ($p<0,00001$) по сравнению с контрольной группой по тесту множественных сравнений Шеффе, причем достоверность возрастала от подгруппы ХИБС к подгруппам НС и ИМ (таб-

лица 1); апо В-100 также, был достоверно выше у больных НС по сравнению с группой ХИБС ($p<0,02$).

Таким образом, получена четкая зависимость уровня апо В-100 от характера развития ИБС, с возрастанием значимости данного показателя от ХИБС к ее острым формам, в связи с чем был выполнен сравнительный анализ ЛС в подгруппе ОКС. Показатель Лп(а) по тесту Манн-Уитни был также достоверно выше у больных ХИБС по сравнению с контрольной группой – М среднее 27,7 мг/дл с медианной 15,1 мг/дл ($p<0,05$), но у больных НС и ИМ данная достоверность не сохранялась, хотя четко выражен рост верхней квартили значений Лп(а) от контрольной группы (22,6 мг/дл), к подгруппам ХИБС (40,9 мг/дл), НС (31,7 мг/дл), ИМ (37,3 мг/дл), что можно объяснить неправильным характером распределения показателя Лп(а) и большим разбросом его внутри подгрупп, что требовало сравнительного анализа в подгруппе больных с ОКС. При анализе полученных результатов у больных с ОКС ($n=456$) (таблица 1), уровень апо В-100 $130,9\pm 46,5$ мг/дл с высокой достоверностью служит значимым ФР развития данного синдрома у больных ИБС по тесту множественных сравнений Шеффе как по сравнению с контрольной группой ($p<0,00001$), так и по сравнению с больными ХИБС ($p<0,04$), также как и содержание ТГ по тесту Манн-Уитни ($p<0,02$) по сравнению с больными ХИБС. При сравнении результатов в контрольной группе и в подгруппе с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС/_{ST}) (таблица 1) уро-

Таблица 1Результаты в контрольной группе и группе больных ИБС (подгруппы ХИБС, ИМ, ОКС, ОКС/_{ST}, НС)

Показатель М±σ	Контрольная группа (n=86)	Подгруппа больных ХИБС (n=119)	Подгруппа боль- ных НС (n=97)	Подгруппа боль- ных ИМ (n=359)	Подгруппа с ОКС/ _{ST} (n=194)	Подгруппа с ОКС (n=456)
Возраст, лет	55,5±11,5	66,8±12,6	66,8±12,4	66,4±12,5	66,9±12,5	66,24±12,49
Лп(а), мг/дл	19,6±25,1	27,7±33,3*	25,0±30,9	28,3±34,3	27,3±35,9	28±35*
ОХС, ммоль/л	5,3±1,2	5,3±1,4	5,5±1,4	5,2±1,3	5,4±1,3	5,28±1,29
Апо В-100, (мг/дл)	97,4±48,5	117,9±49,6*	138,5±44,5*/*#	128,9±46,9*##	135,5±48,5*/***	130,89±46,54*/***
ЛНП, ммоль/л	3,3±1,0	3,6±1,14	3,7±0,9	3,5±0,9	3,6±0,9	3,52±0,87
ЛВП, ммоль/л	1,5±0,1	1,1±0,13	1,1±0,1*	1,1±0,1*	1,2±0,1	1,09±0,18
ЛОНП, ммоль/л	0,6±0,3	0,55±0,27	0,7±0,4	0,6±0,3	0,6±0,4	0,57±0,28
ТГ, ммоль/л	1,3±0,7	1,32±0,66	1,7±1,4*#	1,5±1,0	1,6±1,2***	1,55±1,09*/***

Примечание: $p<0,05$ - *при сравнении с контрольной группой; **при сравнении подгрупп ОКС и ХИБС; ***при сравнении подгрупп больных с ОКС/_{ST} и ХИБС; *# при сравнении подгрупп НС и ХИБС; *## при сравнении подгрупп ИМ и ХИБС.

вень апо В-100 был достоверно выше у больных в подгруппе с ОКС/СТ по тесту Манн-Уитни ($p < 0,00001$), а показатель апо В-100 был достоверно выше и по сравнению с этим показателем у больных ХИБС по t-тесту ($p < 0,002$), что позволяет рассматривать апо В-100, как достоверный предиктор развития ОКС при его выраженном росте от исходного значения у больных ХИБС в сочетании с известными критериями ОКС. Уровень Лп(а) с медианной 13,5 мг/дл был достоверно выше у больных с ОКС (таблица 1) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,02$), причем в этой подгруппе отмечена достоверная прямая корреляция между содержанием ОХС и Лп(а) ($p < 0,034$), ЛНП и Лп(а) ($p < 0,0007$). Полученные результаты согласуются с данными других авторов. При исследовании 76 больных, перенесших ИМ, было обнаружено, что уровень Лп(а) в крови у больных ИМ в анамнезе значительно превышал таковой в контрольной группе [17]. При 7-летнем наблюдении за 21520 мужчинами в Великобритании было обнаружено, что Лп(а) связан с риском ИМ со степенью, подобной апо А (негативная связь), но с меньшей, чем апо В-100 [25]. В исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [26], предварительные итоги которого были опубликованы в 2003г, у 1522 обследованных повышенное содержание апо В-100 достоверно коррелировало ($p < 0,0001$) с высоким риском развития атеросклероза. В работе, основанной на результатах NHANES III, проведенной в США в 1988-1991гг, риск развития коронарного атеросклероза и ИБС был достоверно связан с увеличением содержания апо В-100 > 120 мг/дл [4]. По данным, опубликованным в 2002г [8], повышение уровня апо В-100 более достоверно связано с риском развития ИБС, чем увеличение концентрации ЛП, не относящихся к ЛВП. В исследовании LIPID (Long-term Intervention

with Pravastatin in Ischemic Disease) уровень апо В-100 оказался более достоверным предиктором риска ИБС (OR-2,10; $p = 0,008$) на фоне терапии статинами, чем показатель ХС ЛНП (OR-1,20; $p = 0,04$). В работе [24] изучалась роль Лп(а) как фактора, повышающего риск летального исхода у больных с ОКС. У пациентов с НС медиана концентрации Лп(а) в крови $\geq 7,9$ мг/дл ассоциировалась с развитием летального исхода (OR-2,48; $p < 0,022$) при Cox регрессионном анализе, в отличие от ОХС, уровень которого не влиял на летальность. В исследовании с участием 225 пациентов было показано, что увеличение риска развития ИБС достоверно связано с содружественным повышением уровня апо В-100 > 120 мг/дл и ТГ [18].

С целью более точного определения связи между содержанием ОХС, ТГ и Лп(а), апо В-100, все обследованные были разделены на две подгруппы по значению показателя ОХС, при котором резко возрастает риск развития коронарного атеросклероза [2]: больные ИБС с ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л и больные ИБС с ОХС $> 5,2$ ммоль/л. Одновременно все больные ИБС были разделены на две подгруппы по концентрации ТГ, соответствующей высокому уровню риска развития коронарного атеросклероза [2]: с ТГ $< 2,3$ ммоль/л и с ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л. Данные представлены в таблицах 2 и 3.

Была выявлена достоверность различий между группами с уровнями ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л и ОХС $> 5,2$ ммоль/л.: показатели Лп(а) (тест Манн-Уитни – $p < 0,022$); ТГ (тест Манн-Уитни – $p < 0,0000001$); апо В-100 (критерий t Стьюдента = 13,832; $p < 0,0001$), были достоверно выше в группе обследованных с концентрацией ОХС $> 5,2$ ммоль/л.

При анализе результатов была отмечена достоверность различий между подгруппами с уровнями ТГ $< 2,3$ ммоль/л и ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л

Таблица 2

Показатели Лп(а), апо В-100 и ТГ у пациентов в подгруппах больных ИБС с уровнями ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л и ОХС $> 5,2$ ммоль/л

Показатель	Больные ИБС с ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л (n=304, средний возраст 63,51 $\pm$ 12,38 лет)		Больные ИБС с ОХС $> 5,2$ ммоль/л (n=271, средний возраст 65,42 $\pm$ 12,64 лет)	
	M $\pm$ σ	Медиана	M $\pm$ σ	Медиана
Лп(а), мг/дл	24,9 $\pm$ 31,8	12,5	30,8 $\pm$ 37,4*	15,6
Апо В-100 мг/дл	105,7 $\pm$ 35,0	103,6	153,5 $\pm$ 46,6*	143,1
ТГ, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,8	1,0	1,8 $\pm$ 1,7*	1,5

Примечание: * $p < 0,02$ по сравнению с подгруппой больных ИБС с ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л.

Таблица 3

Показатели Лп(а), апо В-100 и ТГ в подгруппах больных ИБС с уровнями ТГ<2,3 ммоль/л и ТГ≥2,3 ммоль/л

Показатель	Больные ИБС с ТГ < 2,3 ммоль/л (n=480, средний возраст 64,49±12,61 лет)		Больные ИБС с ТГ ≥ 2,3 ммоль/л (n=95, средний возраст 65,56±12,56 лет)	
	М±σ	Медиана	М±σ	Медиана
Лп(а), мг/дл	28,8±35,9	14,4	22,9±27,0	13,9
ОХС, ммоль/л	5,1±1,2	5,0	6,1±1,5*	5,9
Апо В-100, мг/дл	119,8±40,6	118,6	172,9±55,5*	171,8

Примечание: *p<0,0001 при сравнении с подгруппой пациентов с ИБС с уровнем ТГ<2,3 ммоль/л

по t-тесту: показатели ОХС (критерий t Стьюдента = 6,821; p<0,0001); апо В-100 (критерий t Стьюдента = 10,602; p<0,0001) были достоверно выше в группе обследованных с концентрацией ТГ ≥ 2,3 ммоль/л. Другие параметры достоверно не различались, но имела место тенденция к увеличению содержания Лп(а) в группе обследованных с уровнем ТГ < 2,3 ммоль/л.

Оценка полученных результатов у пациентов, разделенных на подгруппы по уровням ОХС, ТГ и апо В-100 указывает на явную взаимозависимость между всеми параметрами ЛС. Методом пошаговой линейной регрессии установлена достоверная связь концентрации Лп(а) с содержанием ОХС и ТГ у больных ИБС (таблица 4).

Показатель Лп(а) у больных с различными уровнями ОХС и ТГ исследовался для уточнения его взаимосвязи с параметрами ЛС в подгруппах с различными типами дислипидемии (ДЛП) – с увеличением преимущественно ОХС или ТГ, а также при их совместном росте больше показателей высокого риска и в подгруппе без выраженного повышения ОХС и ТГ (таблица 5). При дисперсионном анализе средний уровень Лп(а) во всех подгруппах достоверно отличается (p<0,026). Методом множественных сравнений средних при анализе показателей выявлена достоверность различий между подгруппами (p<0,05): концентрация Лп(а)

у обследованных с гиперхолестеринемией (ГХС) и без гипертриглицеридемии (ГТГ) достоверно выше чем у больных без выраженного повышения содержания ОХС и ТГ (p<0,012) и также достоверно выше чем у обследованных без ГХС и с ГТГ (p<0,042). Достоверность различий между подгруппами: 1 и 4 (p<0,783); 2 и 4 (p<0,058); 1 и 3 (p<0,322); 3 и 4 (p<0,466) отсутствовала (таблица 5).

Таблица 4

Связь Лп(а) с концентрацией ОХС и ТГ, выявленная методом пошаговой линейной регрессии – p<0,00003 (достоверно при p<0,05)

Показатель	Лп(а)					
	Beta	Σ	В	σ	t	P
ОХС	0,182	0,043	4,7	1,12	4,197	0,0003
ТГ	-0,145	0,043	-4,92	1,47	-3,337	0,0009

Таким образом, отмечена наибольшая зависимость повышения Лп(а) у больных ИБС с ГХС и без ГТГ (2 подгруппа). Методом пошаговой линейной регрессии установлена достоверная связь концентрации апо В-100 с показателями ОХС и ТГ у больных ИБС (таблица 6). Изучались также показатели апо В-100 у больных с различным содержанием ОХС и ТГ для уточнения его взаимосвязи с параметрами ЛС в подгруппах с различными типами ДЛП – с преимущественным по-

Таблица 5

Уровни Лп(а) мг/дл в подгруппах с различным содержанием ОХС и ТГ

Показатель Лп(а), мг/дл	М (среднее)	Σ	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
1.ОХС≤5,2 ммоль/л и ТГ<2,3 ммоль/л	25,1	32,5	12,3	4,8	32,3
2.ОХС>5,2 ммоль/л и ТГ<2,3 ммоль/л	32,8	39,1	17,6	7	42,8
3.ОХС≤5,2 ммоль/л и ТГ≥2,3 ммоль/л	18,0	19,6	10,8	5,5	22,3
4.ОХС>5,2 ммоль/л и ТГ≥2,3 ммоль/л	23,8	28,6	14,1	5,6	34,2

Таблица 6

Связь уровня апо В-100 с показателями ОХС и ТГ (у всех обследованных), выявленная методом пошаговой линейной регрессии – $p < 0,00001$ (достоверно при $p < 0,05$)

Показатель	Апо В-100					
	Beta	Σ	B	σ	t	P
ОХС	0,490	0,033	17,37	1,195	14,537	0,00001
ТГ	0,318	0,033	16,20	1,716	9,441	0,00001

Таблица 7

Концентрация апо В-100 в подгруппах с различными уровнями ОХС и ТГ

Показатель Лп(а) мг/дл	М (среднее)	σ	Медиана	Нижняя квартиль	Верняя квартиль
1.ОХС $\leq$ 5,2 ммоль/л и ТГ $<$ 2,3 ммоль/л	112,8	37,8	99,6	79,4	121,3
2.ОХС $>$ 5,2 ммоль/л и ТГ $<$ 2,3 ммоль/л	131,5	41,9	124,2	119,7	162,4
3.ОХС $\leq$ 5,2 ммоль/л и ТГ $\geq$ 2,3 ммоль/л	139,3	45,3	123,2	103,7	150,4
4.ОХС $>$ 5,2 ммоль/л и ТГ $\geq$ 2,3 ммоль/л	163,2	51,1	184,5	153,0	216,7

вышением ОХС или ТГ, при их совместном увеличении и без выраженного роста ОХС и ТГ (таблица 7). При дисперсионном анализе средний уровень апо В-100 в подгруппах достоверно отличается ($p < 0,001$). Методом множественных сравнений средних при анализе показателей выявлена достоверность различий у обследованных между подгруппами: концентрация апо В-100 у обследованных с ГХС и без ГТГ (2 подгруппа) достоверно выше чем у пациентов без выраженного повышения ОХС и ТГ ($p < 0,00001$) – 1 подгруппа и также достоверно ниже чем у обследованных с ГХС и ГТГ ($p < 0,00001$) – 4 подгруппа. Апо В-100 в 4 подгруппе был также достоверно выше, чем в 1 подгруппе ($p < 0,00001$) и 3 подгруппе ($p < 0,00001$) у обследованных с без ГХС и с ГТГ; апо В-100 в 3 подгруппе также был достоверно выше, чем в 1 подгруппе ($p < 0,00001$).

Если не учитывать пациентов с ГХС и ГТГ, то показатель апо В-100 достоверно отличается во всех трех подгруппах ($p < 0,00001$), причем он достоверно выше в 3 подгруппе по сравнению с 1 и 2, во 2 подгруппе по сравнению с 1. Таким образом, можно предположить наибольшую взаимозависимость динамики параметров ЛС и апо В-100 у больных без ГХС и с ГТГ (3 подгруппа) и у больных с повышением ОХС и ТГ (4 подгруппа), что подтверждает не только тесную взаимосвязь уровня апо В-100 с извес-

тными атерогенными липидами плазмы крови, но и его наиболее тесную связь с ГТГ в отличие от показателя Лп(а). Полученные результаты согласуются с результатами других исследователей. В одной из работ [15] при проведении логистической регрессии у 265 больных с цереброваскулярным атеросклерозом также была выявлена достоверная ассоциация показателей апо В-100 и ТГ ($p < 0,05$).

Выводы

- Уровень Лп(а) представляется значимым ФР развития ИБС при содержании в плазме крови ≥ 28 -30 мг/дл.
- Концентрация апо В-100 также является значимым ФР развития ИБС, в т.ч. и ОИМ, при содержании в плазме крови ≥ 120 мг/дл.
- Повышение уровней апо В-100 > 130 мг/дл и Лп(а) ≥ 28 мг/дл в плазме крови служит значимыми ФР развития ОКС у больных ИБС.
- По результатам исследования выявлена тесная взаимосвязь между уровнями известных атерогенных липидов – ОХС, ТГ и содержанием Лп(а), апо В-100 у больных ИБС. Наиболее высокие концентрации Лп(а) определяются у больных ИБС при сопутствующей ГХС, а апо В-100 при ГХС и ГТГ.

Литература

1. Перова Н.В., Щербакова И.А., Нечаев А.С. и др. Показатели атерогенности липопротеидов плазмы крови и коронарный атеросклероз (по данным селективной ангиографии). Кардиология 1985; 10: 91-5.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2004; 36 с.
3. Avogaro P, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Oninci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? Lancet 1979; 1: 901-3.
4. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988–1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). Clin Chem 1997; 43: 2364-78.
5. Barbir M, Wile D, Trayner I, et al. High prevalence of hypertriglyceridaemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. Br Heart J 1988; 60: 397-403.
6. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. JAMA 1996; 276: 544-8.
7. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) levels detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. Circulation 1994; 90: 1688-95.
8. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. Circulation 2002; 106: 2526-9.
9. Cremer P, Nagel D, Mann H, et al. Ranking of Lp(a) as a cardiovascular risk factor: results from a 10-year prospective study. In: Woodford P.P., Davignon J., Sniderman A. (Ed.), Atherosclerosis X. Elsevier Science 1995: 903-7.
10. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
11. Ezov MV, Afanasieva OI, Adamova L, et al. Lipoprotein(a) levels predict myocardial infarction in young men. Atherosclerosis 2000; 1(151): 304-5.
12. Hamsten A, Walldius G, Dahlen G, et al. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors of myocardial infarction. Atherosclerosis 1986; 59: 223-35.
13. Hoefler G, Hamoncourt F, Paschke E, et al. Lipoprotein(a): a risk factor for myocardial infarction. Arteriosclerosis 1988; 8: 398-401.
14. Jovicic A, Ivanisevic V, Ivanovic I. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. Atherosclerosis 1993; 98: 59-65.
15. Jurgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P, et al. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. Stroke 1995; 26: 1841-8.
16. Klausen IC, Sjol A, Hansen PS, et al. Apolipoprotein (a) isoforms and coronary heart disease in men. A nested case-control study. Atherosclerosis 1997; 132: 77-84.
17. Kostner GM. Hyperlipoproteinemia of lipoprotein Lp(a). Atherosclerosis and cardiovascular disease, 7th international meeting / Eds. Descovich G.C., Gaddi A., Magri G.L., Lenzi S. -the Netherlands: Kluwer academic publishers 1990; 136-43.
18. Miremadi Saman, Sniderman A, Jiri Frohlich J. Can Measurement of Serum Apolipoprotein B Replace the Lipid Profile Monitoring of Patients with Lipoprotein Disorders? Clin Chem 2002; 48: 484-8.
19. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. Circulation 1997; 96: 1390-7.
20. Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary heart disease in men and women. Circulation 1985; 71: 881-8.
21. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. JAMA 1995; 273: 1269-73.
22. Sewdarsen M, Desai RK, Vythilingum S, et al. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young normocholesterolaemic, non-diabetic Indian men with myocardial infarction. Postgrad Med J 1991; 67: 159-64.
23. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, et al. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1992; 69: 1251-4.
24. Stubbs P, Seedt M, Lanet D, et al. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 1998; 19: 1355-64.
25. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. Lancet 1994; 343: 75-9.
26. Williams K, Sniderman AD, Naveed Sattar, et al. Comparison of the Associations of Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Other Cardiovascular Risk Factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2003; 108: 2312-3.

Поступила 14/04-2006

Антиокислительный статус и процессы перекисного окисления липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией

О.Л. Белая, В.А. Сулимов, И.Г. Фомина, З.В. Куроптева¹, Л.М. Байдер¹

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова, ¹Институт биохимической физики РАН имени Н.М.Эмануэля. Москва, Россия

Antioxidant status and lipid peroxidation in stable coronary heart disease patients with dyslipidemia

O.L. Belaya, V.A. Sulimov, I.G. Fomina, Z.V. Kuropteva¹, L.M. Bayder¹

I.N. Sechenov Moscow Medical Academy, ¹N.M. Emanuel Research Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia

Цель. Изучить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), проокислительный статус и антиокислительную защиту у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом, прошедших коронароангиографию (КАГ).

Материал и методы. В исследование включены 32 больных ИБС: стенокардией II-III функциональных классов, подвергшихся КАГ, и 22 практически здоровых человека. Общепринятыми методами перед КАГ определяли: в плазме крови содержание липидов, продуктов ПОЛ, мочевой кислоты, церулоплазмينا (ЦП), трансферрина (ТФ); метгемоглобина в крови методом электронного парамагнитного резонанса; гомоцистеина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах.

Результаты. У больных при КАГ выявлено тяжелое поражение коронарных артерий (КА): доля стенозов $\geq 70\%$ составила 63,7% от общего их числа. При этом имели место выраженные нарушения липидного обмена, процессов ПОЛ, а также достоверное снижение содержания тканевых – СОД на 10%, ГП на 46%, и плазменных антиоксидантных ферментов – ЦП/ТФ на 33%, по сравнению с практически здоровыми людьми. Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством стенозов КА и возрастом ($r=0,4$), уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=0,3$), содержанием продуктов ПОЛ – малонового диальдегида ($r=0,34$) и обратная зависимость между количеством стенозов и уровнем антиокислительных ферментов СОД ($r=-0,5$), ГП ($r=-0,3$), отношением ЦП/ТФ ($r=-0,3$) при ИБС.

Заключение. Степень атеросклеротического поражения КА зависит от состояния тканевых и плазменных антиокислительных ферментов и степени выраженности процессов ПОЛ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, тканевые и плазменные антиоксидантные ферменты, гомоцистеин, коронароангиография.

Aim. To study lipid peroxidation (LP), pro-oxidant status, and antioxidant protection in coronary heart disease (CHD) patients with stable angina and post-infarction cardiosclerosis, who underwent coronarangiography (CAG).

Material and methods. The study included 32 CHD patients with Functional Class II-III angina, who underwent CAG, and 22 relatively healthy controls. Before CAG, plasma levels of lipids, PL products, uric acid, ceruloplasmin (CP), transferrin (RF) and methemoglobin (electron paramagnetic resonance), homocysteine (highly effective liquid chromatography), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP) in red blood cells were measured.

Results. In CAG, severe coronary artery pathology was registered: occlusions of at least 70% comprised 63,7% of the total stenosis rate. Severe lipid metabolism and PL disturbances, as well as decrease in tissue and plasma antioxidant enzymes (SOD by 10%, GP by 46%, CP/TF by 33%) – were observed, comparing to the control group. There was a direct correlation between coronary artery stenosis rate and age ($r=0,4$) or levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol ($r=0,3$), and PL product, MDA ($r=0,34$). Inverse correlation between stenosis

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (095) 245-45-32
e-mail: olgabelaya@km.ru

number and antioxidant enzyme levels was also registered in CHD patients for SOD ($r=-0,5$), GP ($r=-0,3$), and CP/TF ($r=-0,3$).

Conclusion. Coronary artery atherosclerosis severity was affected by tissue and plasma antioxidant enzyme levels, as well as by LP manifestation.

Key words: Coronary heart disease, lipid peroxidation, tissue and plasma antioxidant enzymes, homocysteine, coronary angiography.

Литературные данные последних лет указывают на то, что для развития атеросклероза имеет значение появление в крови окисленных, модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), которые захватываются моноцитами-макрофагами стенки сосуда быстрее, чем неокисленные липопротеины (ЛП). Модифицированные ЛНП образуются в результате свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) под действием активных форм кислорода (АФК) [13,15].

Главным источником АФК служит молекулярный кислород, который в организме окисляется до воды. В норме в физиологических условиях АФК образуются постоянно и участвуют в важнейших окислительно-восстановительных процессах [8,9].

При неполном восстановлении кислорода под влиянием экзо- и эндогенных факторов, в т.ч. лекарственных, происходит несбалансированное образование реакционно-способных АФК, что ведет к свободнорадикальному окислению жирных кислот (ЖК) в фосфолипидах ЛП, следствием которого является ПОЛ клеточных мембран. Возникает так называемый окислительный стресс, причем в процесс вовлекаются не только липиды (полиненасыщенные ЖК в составе клетки), но и белки, нуклеиновые кислоты и, что особенно важно, оксид азота (NO). Нарушение синтеза и метаболизма NO приводит к дисфункции эндотелия [12].

Системы, участвующие в образовании АФК, и процессы, связанные с окислительной деструкцией или окислительным стрессом биологически активных соединений, объединяют в понятие проокислительной системы. Проокислительными свойствами обладают гиперхолестеринемия (ГХС), гиперлипопротеинемия (ГЛП), гипергомоцистеинемия, повышенное содержание мочевой кислоты, факторы воспаления, первичные и вторичные продукты ПОЛ, метгемоглобин и другие соединения.

Поскольку АФК, а также первичные и вторичные продукты свободнорадикального

ПОЛ оказывают мощное повреждающее действие на эндотелий сосудов, в организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление этих высокотоксичных продуктов [1,4,5]. В норме токсическое действие АФК предотвращают функционирующие антиокислители (АО), которые представлены ферментативными и неферментативными соединениями, хорошо сбалансированными в организме.

Учитывая особенности патогенеза атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), следует ожидать положительного эффекта от коррекции ПОЛ и, в частности от применения АО. К настоящему времени имеется немало исследований, отражающих противоречивые данные о влиянии АО на конечные точки течения ИБС: инфаркт миокарда (ИМ), внезапную смерть (ВС) [11,14,16]. Однако следует отметить, что контроль за развитием окислительного стресса у данной категории больных проводился недостаточно. Применяемые АО часто назначались в неадекватных дозах, без контроля состояния про- и антиокислительных систем.

В связи с тем, что имеются единичные сообщения о роли плазменных АО — церулоплазмина (ЦП) и трансферрина (ТФ), предотвращающих активацию ПОЛ с участием ионов двухвалентного железа (Fe^{2+}), было проведено настоящее исследование [2,6,7,10].

Цель исследования — оценить состояние процессов ПОЛ, проокислительного статуса и антиокислительной защиты у больных ИБС: стабильной стенокардией (СС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), прошедших коронароангиографию (КАГ).

Материал и методы

Обследованы 32 больных ИБС: стенокардией II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, ПИКС, средний возраст прошедших КАГ $52,0 \pm 3,8$ лет; 22 практически здоровых человека, средний возраст $47,4 \pm 3,8$ лет.

Диагноз ИБС устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинических данных, результатов проб с фи-

зической нагрузкой (ФН), электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). ПИКС диагностировали на основании наличия в анамнезе документированного ИМ или патологического зубца Q на ЭКГ.

В исследование не включали лиц, страдающих недостаточностью кровообращения IIБ-III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, аутоиммунными заболеваниями, патологией кровеносных органов, злокачественными новообразованиями, хроническими болезнями легких, печени, почек в период обострения, декомпенсированным сахарным диабетом (СД) и патологией щитовидной железы.

Больным проводились клинико-лабораторное и инструментальное обследования: ЭКГ, пробы с ФН, доплер-ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, КАГ. До КАГ определяли общепринятыми методами биохимические показатели сыворотки крови: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой (ХС ЛНП), высокой (ХС ЛВП) плотности, малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК), уровни эритроцитарных антиокислительных ферментов (АФ) – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП), мочевой кислоты. Содержание гомоцистеина в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектором. Содержание плазменных белков ЦП и ТФ и метгемоглобина оценивали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), измеряя интенсивности их сигналов [6].

Отношение ЦП/ТФ отражает суммарную антиокислительную активность (АОА) этих белков, а увеличение этого отношения свидетельствует о росте АОА [3,10].

КАГ выполнял на кафедре факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА имени И.М.Сеченова (зав. кафедрой, проф. В.А.Сулимов). Содержание гомоцистеина определяли в Институте физико-химической биологии РАН. Измерение активности эритроцитарных АФ и спектров ЭПР ЦП и ТФ – в Институте биофизической химии им. Н.М.Эмануэля.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных и практически здоровых лиц представлена в таблице 1.

Больные ИБС и практически здоровые люди были однородны по возрасту и полу, однако курение и отягощенный по сердечно-сосудистой патологии семейный анамнез встречались у больных ИБС чаще, чем у здоровых на 38% и 29,5% соответственно. 72% больных ИБС имели в анамнезе острый ИМ, 75% больных – АГ II-III степеней по классификации ВОЗ/МОАГ, 15,6% – СД 2 типа в стадии компенсации. 9% больных ИБС ранее перенесли БАП, 15,6% – АКШ.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и практически здоровых лиц

Показатели		Больные ИБС (n=32)	Практически здоровые (n=22)
Возраст, годы		52,0±3,8	47,4±3,8
Пол	Мужчины	30 (94%)	15 (91%)
	Женщины	2 (6%)	2 (9%)
Курение		18 (56%)	4 (18%)
Отягощенный семейный анамнез		27 (84%)	12 (54,5%)
Продолжительность ИБС		5,2±2,1	
Стенокардия	II ФК	11 (34%)	
	III ФК	21 (66%)	
ИМ в анамнезе		23 (72%)	
АГ II-III ст.		24 (75%)	
ФП		2 (6%)	
СД 2 типа в стадии компенсации		5 (15,6%)	
Лечение нитратами		32 (100%)	
Лечение антиагрегантами		32 (100%)	
Лечение ИАПФ		28 (87,5%)	
Лечение ББ		27 (84%)	
БАП в анамнезе		3 (9%)	
АКШ в анамнезе		5 (15,6%)	

Примечание: АГ – Артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ББ – бета-адреноблокаторы, БАП – баллонная ангиопластика, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Таблица 2

Биохимические показатели больных ИБС и практически здоровых лиц

Показатели	Больные ИБС (n=32)	Здоровые лица (n=22)
ОХС, ммоль/л	6,7±0,5*	5,4±0,4
ТГ, ммоль/л	2,5±0,4*	1,4±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	4,5±0,4*	3,1±0,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,4±0,1
ДК, нмоль/мл	25,9±2,1*	13,9±1,2
МДА, нмоль/мг белка	0,2±0,02*	0,12 ±0,02
ГП, А/мл крови × 10 ²	21,5±2,8*	39,8±3,8
СОД, А/мл крови × 10 ²	2313±252	2573±300
ЦП/ТФ	0,8±0,1*	1,2±0,1
Метгемоглобин	20,0±2,7	17,3±0,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	411,5±30,3*	219,6±9,9
Гомоцистеин, мкмоль/л	22,4±11,6* (n=10)	3,9±0,9 (n=15)

Примечание: * — различия между показателями у здоровых лиц и больных ИБС достоверны (p<0,05).

В таблице 2 представлены изучаемые биохимические показатели больных ИБС и практически здоровых лиц.

У больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами отмечалось повышение уровня ОХС, ТГ, ХС ЛНП, первичных и вторичных продуктов ПОЛ, метгемоглобина, гомоцистеина, мочевой кислоты. Концентрации ХС ЛВП, АФ, ЦП/ТФ у больных ИБС наоборот были снижены по сравнению с показателями здоровых лиц.

После взятия крови больным выполняли КАГ. У 27 (85%) пациентов обнаружено тяжелое поражение коронарных артерий (КА). У 5 (15%) стенозы КА отсутствовали, однако у одного больного отмечалось слабое развитие правой КА, у других 4 больных — неровность контуров или узость КА. У этих больных пробы с ФН были положительными.

В таблице 3 указаны основные КА, пораженные атеросклерозом, у обследованных больных.

Таким образом, у большинства обследованных больных ИБС в основном наблюдалось по-

ражение правой межжелудочковой ветви (69%) и правой КА (69%).

В таблице 4 отражены количество выявленных стенозов КА у больных ИБС и распределение их по степени выраженности.

У 65,6% больных ИБС преобладали выраженные 70-90% стенозы КА, у 40% выявлены окклюзии КА как проявление тяжелого атеросклеротического процесса. Всего у 32 обследованных больных ИБС были обнаружены 113 стенозов КА, причем доля стенозов ≥70% составила 63,7% от общего их числа.

При множественном регрессивном корреляционном анализе полученных результатов установлена прямая взаимосвязь между количеством стенозов КА и возрастом больных ИБС ($r_s=0,37$), уровнем ОХС ($r_s=0,39$), ХС ЛНП, содержанием продуктов ПОЛ — МДА ($r_s=0,44$), что представлено в таблице 5.

Выявлена обратная взаимосвязь между количеством стенозов КА и содержанием эритроцитарных АФ СОД ($r_s=-0,6$), АОА системы ЦП/ТФ ($r_s=-0,37$). Корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина, мочевой

Таблица 3

КА, пораженные атеросклерозом у больных ИБС

Название КА	Количество больных ИБС
Ствол левой КА	4 (12,5%)
Правая межжелудочковая ветвь	22 (69%)
Диагональная ветвь	4 (12,5%)
Огибающая ветвь	14 (44%)
Ветвь тупого края	8 (25%)
Правая КА	22 (69%)

Таблица 4

Степень поражения КА у больных ИБС по результатам КАГ

% стеноза	Количество стенозов у больных ИБС	Количество больных, имеющих стенозы
30-49% – малый	13 (11,5%)	9 (28%)
50-69% – умеренный	28 (24,7%)	14 (43,7%)
70-90% – выраженный	52 (46%)	21 (65,6%)
100% – окклюзия	20 (17,7%)	13 (40%)
Всего	113	27 (84%)
Среднее количество стенозов	3,5±0,9	
Отсутствие стенозов	-	5 (15%)

кислоты, метгемоглобина и поражением КА в исследовании отсутствовала.

При корреляционном анализе показателей про- и антиокислительных статусов у больных ИБС, обследованных методом КАГ, выявлено следующее: прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ОХС и МДА ($r=0,31$; $p>0,05$), ОХС и гомоцистеином ($r=0,63$; $p<0,05$); уровнем ТГ и МДА ($r=0,43$; $0,01<p<0,05$), ТГ и ДК ($r=0,37$; $0,01<p<0,05$). Отмечена обратная корреляционная зависимость между содержанием МДА и СОД ($r=-0,5$, $p<0,05$) и МДА и ГП ($r=-0,44$, $p<0,05$).

Результаты настоящего исследования еще раз подтверждают большое значение факторов риска (ФР): курения, АГ, дислипидемии, СД, возраста в развитии атеросклероза и ИБС, которое было установлено Фремингемским исследованием. Для успешной профилактики и лечения атеросклероза и ИБС необходимо установить наличие всех ФР, имеющихся у больного.

Сопоставимые результаты были получены

при комплексном изучении состояния липидов, процессов ПОЛ и защиты АОС у 28 больных СС [17]. Отмечены снижение защиты АОС и интенсификация процессов ПОЛ у больных ИБС по сравнению со здоровыми людьми. Однако исследований о взаимосвязи между степенью поражения атеросклерозом КА при КАГ и состоянием про- и АОС при ИБС в доступной литературе не встретили.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что степень атеросклеротического поражения КА зависит от состояния тканевых и плазменных АФ и степени выраженности процессов ПОЛ. Исходя из этого, более детальное изучение проокислительного и антиокислительного статусов больных ИБС необходимо для оценки их состояния и решения вопроса о тактике лечения и месте антиокислительных препаратов в коррекции выявленных нарушений, принимая во внимание важную роль окислительного стресса в патогенезе атеросклероза и ИБС.

Таблица 5

Корреляционная взаимосвязь поражения КА у больных ИБС и показателей их прооксидантного и антиоксидантного статусов

Показатели	Количество стенозов	Достоверность
Возраст	$r_s=0,37$	$p<0,05$
ОХС	$r_s=0,39$	$p<0,05$
ХС ЛНП	$r_s=0,31$	$p>0,05$
ХС ЛВП	$r_s=-0,2$	$p>0,05$
МДА	$r_s=0,44$	$p<0,05$
ДК	$r_s=0,15$	$p>0,05$
ГП	$r_s=-0,25$	$p<0,05$
СОД	$r_s=-0,6$	$p<0,01$
ЦП/ТФ	$r_s=-0,37$	$p<0,05$
Мочевая кислота	$r_s=0,1$	$p>0,05$
Метгемоглобин	$r_s=0,09$	$p>0,05$
Гомоцистеин	$r_s=0,13$	$p>0,05$

Примечание: r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Выводы

У больных ИБС имели место выраженные нарушения липидного обмена, процессов ПОЛ, а также снижение содержания тканевых – СОД на 10%, ГП на 46%, и плазменных АФ – ЦП/ТФ на 33%, повышение уровня гомоцистеина в 5,7 раза по сравнению с практически здоровыми людьми.

У большинства обследованных больных ИБС по данным КАГ в основном отмечалось поражение правой межжелудочковой ветви (69%) и правой КА (69%).

У 65,6% больных ИБС преобладали выраженные 70-90% стенозы КА, у 40% больных выявлены окклюзии КА как проявление

тяжелого атеросклеротического процесса. Всего у 32 обследованных больных ИБС диагностировано 113 стенозов КА, при этом стенозы $\geq 70\%$ составили 63,7% от общего их числа.

У больных ИБС существует прямая корреляционная зависимость между количеством стенозов КА и возрастом ($r_s=0,37$), уровнями ОХС и ХС ЛНП ($r_s=0,39$ и $0,31$), содержанием продуктов ПОЛ – МДА ($r_s=0,44$).

Установлена обратная взаимосвязь между количеством стенозов КА и уровнем эритроцитарных и плазменных АФ СОД ($r_s=-0,6$), активностью АОС ЦП/ТФ в плазме крови ($r_s=-0,37$) при ИБС.

Литература

1. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты: новые идеи и повторение пройденного. В кн: Биоантиоксидант. Изд Тюменского госуниверситета 1997; 3-4.
2. Белая О.Л., Байдер Л.М., Калмыкова В.И., Куроптева З.В. Влияние отечественных антиоксидантных препаратов на антиоксидантный статус и процессы перекисного окисления липидов в плазме крови у больных ИБС с гиперлипидемией. III съезд биофизиков России. Тез докл. Воронеж 2004; 56-7.
3. Козлов А.В., Сергиенко В.И., Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Антиоксидантная система трансферрин-церулоплазмин при экспериментальной гиперхолестеринемии. Бюлл эксп биол 1984; 12: 668-71.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология 2004; 2: 72-8.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
6. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в молекулярной радиобиологии. Москва «Энергоатомиздат» 1989; 106-7.
7. Рууге Э.К., Заббарова И.В., Свириева И.В. и др. Редокс-состояние клеток миокарда и гомеостаз железа, ферритин, активные формы кислорода и азота. III съезд биофизиков России. Тез докл. Воронеж 2004; 568-9.
8. Скулачев В.П. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода. Биохимия 1998; 63(11): 1570-9.
9. Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, transition metal ions, and the vascular system. Pharm Res 1996; 13: 649-62.
10. Gutteridge JMC. Antioxidant properties of caeruloplasmin towards iron- and copper-dependent oxygen radical formation. FEBS Lett 1983; 157(1): 37-40.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidants vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals; a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 23-34.
12. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol 2000; 190(3): 244-54.
13. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. Clin Invest 1993; 91: 2546-51.
14. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in man. New Engl J Med 1993; 328: 1450-6.
15. Steinberg D. Oxidative modification of low-density-lipoproteins and atherogenesis. Circulation 1997; 95: 1062-71.
16. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996; 347: 781-5.
17. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваск тер профил 2004; 6(ч.2): 66-74.

Поступила 06/10-2005

Безопасность и эффективность применения розувастатина у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко, М.В. Ежов, В.П. Масенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Rosuvastatin safety and efficacy in coronary heart disease patients

I.V. Sergienko, M.V. Ezhov, V.P. Masenko

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние розувастатина на липидный спектр (ЛС) больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и определить безопасность препарата.

Материал и методы. В исследование включены 30 мужчин (средний возраст 57 ± 9 лет) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов с подобранной основной терапией. У всех больных содержание общего холестерина (ОХС) $> 5,2$ ммоль/л. Пациентам был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. До начала и через три месяца приема розувастатина регистрировались электрокардиограмма, определялись общий и биохимический анализы крови для изучения ЛС. С целью оценки безопасности приема розувастатина оценивали уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы, глюкозы, общего билирубина, креатинина.

Результаты. Отмечено положительное влияние 3-месячной терапии розувастатином на ЛС крови: концентрации ОХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) достоверно снизились, а уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) повысился. В целом отмечено снижение концентрации ОХС на 31%, ТГ – 39%, ХС ЛНП – 44% и повышение ХС ЛВП – 6%. Достижения целевых уровней ОХС удалось добиться у 17 больных (57%), ХС ЛНП – у 23 больных (77%). На протяжении всего исследования побочные реакции не отмечены. Отсутствовало достоверно значимое изменение содержания в крови печеночных трансаминаз, креатинкиназы, билирубина и глюкозы.

Заключение. Розувастатин не повышает риск рhabdomyolysis и миопатий. Назначение этого препарата позволяет добиваться значимого снижения ОХС и ХС ЛНП.

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, розувастатин, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study rosuvastatin safety and effects on lipid profile (LP) in coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. The study included 30 males (mean age 57 ± 9 years) with diagnosed CHD, Functional Class II-III stable effort angina, receiving adequate basic therapy. In all participants, initial total cholesterol (TCH) level was $> 5,2$ mmol/l. At baseline and after three weeks of rosuvastatin therapy (10 mg/d), general and biochemical blood assays were performed, to measure LP, AST, ALT, creatine kinase (CK), glucose, total bilirubin (BR) and creatinine levels.

Results. Three-month rosuvastatin therapy improved blood LP: TCH, triglyceride (TG) and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) levels significantly reduced, and high-density lipoprotein CH (HDL-CH) level increased. In general, levels of TCH decreased by 31%, TG – by 39%, LDL-CH – by 44%, and HDL-CH level increased by 6%. Target TCH level was achieved in 17 participants (57%), and target LDL-CH level – in 23 patients (77%). Throughout the study, no adverse reactions (hepatic enzymes, CK, BR, or glucose level increase) were observed.

Conclusion. Rosuvastatin did not increase rhabdomyolysis or myopathy risk. Rosuvastatin therapy helped to achieve significant decrease in TCH and LDL-CH levels.

Key words: Hyperlipidemia, statins, rosuvastatin, coronary heart disease.

Введение

Появление нового синтетического статина четвертого поколения розувастатина (Крестор,

АстраЗенека, Великобритания) вызвало повышенный интерес со стороны кардиологов. Весной 2005г были опубликованы результаты иссле-

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (095) 414-72-86

e-mail: igor@cardioline.ru

дований PULSAR (Prospective study to evaluate the Utility of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin), POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolemia), MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma), продемонстрировавших, что использование розувастатина позволяет наиболее эффективно достигать целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), положительно влиять на состав атеросклеротических бляшек [1]. Данные исследования явились частью крупномасштабного, международного проекта GALAXY Programme, целью которого является оценка как кратковременного, так и длительного применения розувастатина у различных категорий пациентов [1].

В отечественной литературе имеется небольшое количество работ по оценке эффективности и безопасности препарата, что можно объяснить его недавним, с осени 2004г, появлением на отечественном рынке. Первые публикации позволяют надеяться, что розувастатин может найти широкое применение в схеме лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [2].

Целью настоящей работы было изучение влияния розувастатина на липидный спектр (ЛС) больных ИБС и определение безопасности препарата.

Материал и методы

В исследование включены 30 мужчин, средний возраст которых составил 57 ± 9 лет. Критериями включения были: ИБС — стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов с подобранной основной терапией, включая β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин. ИБС верифицировали по результатам коронароангиографии (КАГ) — наличие, по крайней мере, одного стеноза $> 50\%$ по диаметру магистральной коронарной артерии (КА) или ветви второго порядка. Во всех случаях уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,2$ ммоль/л.

Критериями исключения служили: уровень триглицеридов (ТГ) $> 4,5$ ммоль/л, острые коронарные синдромы, оперативные вмешательства в последние 3 месяца перед началом исследования, сахарный диабет (СД), клинический гипотиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин > 150 мкмоль/л), прием липид-снижающих препаратов не позднее, чем за 1 месяц до включения в исследование, повышение содержания печеночных трансаминаз или уровня креатинкиназы (КК) более чем в два раза от нормальных значений.

Все больные соблюдали гиполипидемическую диету не < 3 месяцев до включения и на всем протяжении исследования. Не допускались изменения основной терапии во время приема розувастатина, за исключением использования короткодействующих нитратов.

Пациентам был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. однократно вечером. На всем протяжении исследования доза не менялась.

У всех больных анализировались традиционные факторы риска (ФР) ИБС — артериальная гипертония (АГ), курение, отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, гиперлипидемия. Все больные проходили физикальное обследование при каждом визите.

До начала и через 3 месяца приема розувастатина у больных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), брали общий и биохимический анализы крови. В биохимическом анализе определяли содержание ОХС, ТГ, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedewald W 1972:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,16 \text{ (ммоль/л)}.$$

С целью оценки безопасности приема розувастатина определяли уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), КК, глюкозы, общего билирубина, креатинина.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента.

Результаты

У 13 (43%) больных в анамнезе есть указание на документированный инфаркт миокарда (ИМ). 15 (50%) пациентов страдали АГ, 8 (27%) имели отягощенный семейный анамнез по ИБС, 11 (37%) больных перенесли процедуру эндоваскулярной реваскуляризации, 7 (23%) — операцию коронарного шунтирования. Во время исследования один пациент продолжал курить, 17 (57%) бросили курить не менее чем за год до начала исследования. В отношении традиционных ФР ИБС: 4 ФР — АГ, ГЛП, курение и отягощенный семейный анамнез по ИБС одновременно, отсутствовали; 3 ФР были представлены у 5; 2 — у 17; 1 — у 8 больных. Индекс массы тела составил в среднем $29,0 \pm 4,4$ кг/м². По поводу основного заболевания все больные получали аспирин, 21 (70%) — β -адреноблокаторы, 23 (77%) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), 6 (20%) — антагонисты кальция, 6 (20%) — диуретики.

Отмечено положительное влияние 3-месячной терапии розувастатином на ЛС крови: концентрации ОХС, ТГ и ХС ЛНП достоверно снизились, а уровень ХС ЛВП повысился (таблица 1). В целом по группе отмечены уменьшение концентрации ОХС на 31%, ТГ — 39%, ХС ЛНП — 44% и повышение ХС ЛВП на 6%. Достижения целевого уровня ОХС удалось добиться

Таблица 1

Концентрация липидов крови у больных ИБС до и после терапии розувастатином			
Показатель	Исходно	Розувастатин	P
ОХС, ммоль/л	6,52±0,92	4,47±0,96	<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,11±0,85	2,4±0,90	<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15±0,27	1,22±0,34	0,08
ТГ, ммоль/л	2,73±1,56	1,67±0,71	<0,001

ся у 17 больных (57%), ХС ЛНП — у 23 (77%). Целевым считали уровень ОХС <4,5 ммоль/л для больных ИБС и < 4,0 ммоль/л для больных ИБС, перенесших баллонную ангиопластику или операцию коронарного шунтирования. Целевой уровень ХС ЛНП составил 2,6 ммоль/л.

На протяжении всего исследования не отмечено развития побочных реакций — характер жалоб пациентов не изменился, данные физического обследования и результаты ЭКГ не отличались от исходных. Не было достоверно значимого изменения содержания в крови печеночных трансаминаз, креатинкиназы, билирубина и глюкозы (таблица 2).

Обсуждение

Наиболее широкомасштабным, клиническим исследованием розувастатина можно считать программу GALAXY, которая состоит из исследований: COMETS (A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome); DISCOVERY (DIrect Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy); ECLIPSE (An Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subjects: a Prospective Study of Efficacy and tolerability); LUNAR (Limiting UNdertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin); MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), MERCURY II; ORBITAL (Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL goals); PLUTO; POLARIS

(Prospective Optimisation of Lipid by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolemia); PULSAR (Prospective study to evaluate the Utility of Low doses of Statins Atorvastatin); STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin). Помимо влияния на ЛС, в исследованиях COMETS (A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) и LUNAR оценивали влияние розувастатина на факторы воспаления, в ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound — Derived coronary atheroma burden), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) и ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carOtid artery atheroma) — на состояние атеросклеротической бляшки; в AURORA (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), CORONA (COntrolled ROsuvatatin multiNAtional trial in heart failure) и JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) — на смертность и заболеваемость. Результаты настоящего исследования соответствуют данным, полученным в программе GALAXY и других зарубежных работах, касающихся эффективности и безопасности применения розувастатина [3]. Розувастатин позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 46-51%, ТГ на 17-20% и повысить содержание ХС ЛВП на 10% [4]; в настоящей работе — 44%,

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у больных ИБС до и после терапии розувастатином			
Показатель	Исходно	Розувастатин	p
АСТ, ммоль/л	20±6	25±16	0,15
АЛТ, ммоль/л	23±10	34±18	0,14
КК, ммоль/л	100±58	89±35	0,57
Билирубин, ммоль/л	13,0±4,3	13,2±4,0	0,99
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,5	5,7±0,6	0,12

39% и 6% соответственно, при применении минимальной дозы в 10 мг/сут. Пограничный уровень достоверности повышения ХС ЛВП, возможно, объясняется сравнительно небольшим количеством пациентов.

Связь между концентрацией ХС ЛНП и поражением КА изучена в достаточной мере [5,6]. В большом количестве клинических исследований, проведенных за последние 10 лет, убедительно показано положительное влияние снижения уровня ХС ЛНП при помощи статинов на течение ИБС [7-10]. Недавно были досрочно прекращены две крупные работы — ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm) и исследование аторвастатина при сочетании ИБС и СД CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [11,12]. Причиной досрочного завершения явилось значительное улучшение показателей ЛС крови у больных, получавших липид-снижающую терапию. Однако, несмотря на доказанную эффективность такого лечения в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний, европейские и американские исследователи показали, что у большей части больных, лечившихся статинами, не удается достигнуть требуемого целевого уровня ХС ЛНП [13,14]. В Национальной образовательной программе по холестерину NCEP ATP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) и в Европейских рекомендациях были расширены показания к назначению статинов. Статины рекомендовано использовать при метаболическом синдроме и при увеличении ХС ЛНП у больных с гипертриглицеридемией (ГТГ) — ТГ > 2,3 ммоль/л [14,15]. Новые рекомендации по целевым уровням липидов изменили подход кардиологов к липид-снижающей терапии. Это привело к появлению ряда проблем: в частности, увеличение дозы статинов может вызвать побочные эффекты; поэтапное увеличение дозы статина существенно увеличивает стоимость лечения.

Наиболее обнадеживающими данными, полученными в работе, было снижение концентрации ХС ЛНП на 44%. Этот факт в наибольшей степени отвечает требованиям NCEP ATP III и позволяет повлиять на риск развития и течение ИБС.

Результаты настоящей работы перекликаются с данными исследований STELLAR и MERCURY. У большинства больных удалось достигнуть требуемого уровня ХС ЛНП при

назначении начальной дозы розувастатина 10 мг/сут. [16,17]. Совпадают и данные о степени влияния терапии розувастатином в начальной дозе на уровень других липидов [18]. По безопасности розувастатин не отличался от других статинов, используемых более длительное время [3].

Аналогичные выводы можно сделать и на основании результатов хорошо известного исследования DISCOVERY PENTA (A Direct Statin COmparison of Ldl — c Value — an Evaluation of Rosuvastatin therapy compared with atorvastatin) целью исследования было прямое сравнение эффективности и безопасности аторвастатина и розувастатина в достижении целевых уровней липидов, рекомендованных NCEP ATP III у больных с первичной гиперхолестеринемией. Исследование выполнялось как многоцентровое, рандомизированное с включением 1124 больных, принимавших либо 10 мг/сут. розувастатина, либо 10 мг/сут. аторвастатина на протяжении 12 недель. Розувастатин оказался более эффективным в отношении достижения уровней липидов, рекомендованных NCEP ATP III; по безопасности препараты не различались [19].

Внедрение в клиническую кардиологию стандартов NCEP-ATP III подразумевает проведение более агрессивной терапии статинами, следовательно, дозы назначаемых препаратов будут возрастать. Использование розувастатина даже в дозе 10 мг/сут. позволяет в большинстве случаев добиваться достижения целевых уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, что позволит обосновать его экономическую более высокую эффективность по сравнению с другими статинами, применение которых требует значительного увеличения доз (исследования COMETS, DISCOVERY, LUNAR, MERCURY-I, MERCURY-II, ORBITAL).

Заключение

Таким образом, настоящее открытое исследование подтвердило существующий в настоящее время мировой опыт — использование розувастатина не сопровождается увеличением риска развития миопатий и рабдомиолиза. Применение этого препарата позволяет добиваться значимого снижения ОХС и ХС ЛНП. Оценка возможности положительного влияния розувастатина на факторы воспаления и функцию эндотелия являются целью дальнейшей работы.

Литература

1. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(5): 1187-200.
2. Сусеков А.В. Первый опыт применения розувастатина (Крестора) в российской клинической практике. Клинические случаи. *Атмосфера. Кардиология* 2005; 2: 35-8.
3. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004; 94: 882-8.
4. Blasetto JW. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91(5A): 3C-10.
5. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
6. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors – the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2: 237-42.
7. Anon. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
11. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. [ASCOT investigators]. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hyper tensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. [CARDS investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
13. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
14. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
15. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al., European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(Suppl 1): S2-78.
16. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98.
17. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705-13.
18. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.
19. Francisco AH, Alvaro Ruiz, Ernesto G. The discovery penta study: A direct statin comparison of Ldl-c value – an evaluation of Rosuvastatin therapy compared With atorvastatin. *Curr medl res opin* 2005; 21: 1307-15.

Поступила 14/04-2006

Положительное влияние антиоксиданта Пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики

А.И. Каминный, В.З. Ланкин, В.И. Каминная, Е.И. Перепелица, Ю.А. Шувалова, А.Н. Самко, В.В. Кухарчук

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрав. Москва, Россия

Antioxidant agent Probucol beneficial influence on incidence and severity of coronary artery restenosis after transluminal balloon coronary angioplasty

A.I. Kaminsky, V.Z. Lankin, V.I. Kaminnaya, E.I. Perepelitsa, Yu.A. Shuvalova, A.N. Samko, V.V. Kukharchuk

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить возможности снижения частоты и степени рестенозирования коронарных артерий (КА) при введении в терапию больных до и после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) низкой дозы (250 мг/сут.) антиоксиданта Пробукола.

Материал и методы. В исследование был включен 81 пациент (средний возраст $55 \pm 6,5$ лет в группе больных, принимавших Пробукол и 53 ± 6 лет — в контрольной группе; уровень общего холестерина (ОХС) $6,2 \pm 0,66$ ммоль/л и $6,77 \pm 0,79$ соответственно, с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся ТБКА с последующей коронароангиографией (КАГ) через 6 месяцев. Полученные ангиограммы подвергали количественному, компьютерному анализу.

Результаты. У больных атеросклерозом антиоксидант Пробукол проявляет высокую эффективность не только в той дозе, в которой он применяется в качестве липид-снижающего препарата (1000 мг/сут.), но и в дозе, уменьшенной в 4 раза (250 мг/сут.). При назначении Пробукола в дозе 250 мг/сут. в течение 6 месяцев после вмешательства частота возникновения рестенозов составила 19% vs 28% в контрольной группе. В основной группе больных минимальный просвет КА был достоверно больше, а степень сужения КА достоверно ниже, чем у больных, не лечившихся Пробуколом.

Заключение. Полученные результаты убедительно подтверждают возможность ограничения степени рестенозирования при назначении антиоксиданта Пробукола даже в сравнительно низкой дозе (250 мг/сут.), не влияющей на липидный профиль.

Ключевые слова: атеросклероз, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, рестенозирование, свободнорадикальное окисление, Пробукол.

Aim. To study perspectives of reducing incidence and severity of coronary artery (CA) restenosis by adding a low dose of antioxidant agent Probucol (250 mg/d) to the treatment before and after transluminal balloon coronary angioplasty (TBCA).

Material and methods. The study included 81 patients (mean age $55 \pm 6,5$ years in Probucol group; 53 ± 6 years in control group; total cholesterol (TCH) level — $6,2 \pm 0,66$ mmol/l and $6,77 \pm 0,79$ mmol/l, respectively) with chronic coronary heart disease (CHD), who underwent TBCA and coronaroangiography (CAG) 6 months later. The angiograms were assessed by quantitative computer analysis.

Results. In atherosclerosis patients, antioxidant agent Probucol was highly effective not only in the lipid-lowering dose (1000 mg/d), but also in a four-fold reduced dose (250 mg/d). After six-month Probucol treatment (250 mg/d), restenosis incidence was just 19%, comparing to 28% in the control group. In Probucol group, minimal CA lumen diameter was significantly greater, and CA stenosis severity — significantly lower than in control group.

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: akam67@rambler.ru

Conclusion. The results obtained proved the possibility to reduce restenosis severity by Probucol treatment, even in low dose (250 mg/d), without affecting lipid profile.

Key words: Atherosclerosis, transluminal balloon coronary angioplasty, restenosis, free-radical oxidation, Probucol.

Транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА), наряду с аортокоронарным шунтированием (АКШ), широко используется в качестве эффективного метода реваскуляризации миокарда при гемодинамически значимом стенозировании одной или нескольких коронарных артерий (КА). Одним из осложнений ТБКА является рестенозирование — повторное сужение сосуда, возникающее в месте вмешательства; оно развивается в 30–50% случаев [5]. Стентирование позволило значительно снизить частоту возникновения рестенозов, однако, полностью не решило эту проблему, т.к. применение стентов весьма ограничено в мелких артериях. Рестенозирование после ТБКА развивается как реакция на механическое повреждение эндотелия и включает, прежде всего, такие стадии как тромбоз и воспаление [7]. Известно, что процессы свободно-радикального окисления играют важную роль в развитии тромбоза и воспаления [3]. В частности, снижение активности антиокислительных ферментов и активация фосфолипазы A_2 в зонах атеросклеротического повреждения стенки сосуда провоцируют накопление алифатических липопероксидов, которые ингибируют биосинтез природного антитромбогенного фактора — простациклина [3]. С другой стороны, усиленный гидролиз ненасыщенных лецитинов фосфолипазой A_2 освобождает арахидоновую кислоту, которая является субстратом для ферментативного синтеза медиаторов воспаления — лейкотриенов [1,6]. Активированные макрофаги моноцитарного происхождения интенсивно генерируют активные формы кислорода в стенке сосуда, усиливая местную воспалительную реакцию [3,8]. Из вышесказанного следует, что развитие тромбоза и воспаления, предшествующие формированию неоинтимы при рестенозировании, может быть существенно подавлено путем включения антиоксидантов в терапию больных до и после ТБКА. В литературе имеются данные об ингибировании природными и синтетическими антиоксидантами тромбогенеза и воспалительных реакций [2–4]. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях было обнаружено значительное уменьшение частоты рестенозов после

ТБКА при терапии антиоксидантами, причем для подавления рестенозирования после ТБКА были успешно использованы высокие дозы (до 1000 мг/сут.) синтетического антиоксиданта Пробукола [10–12], который в течение ряда лет использовался в качестве липид-снижающего препарата [2].

Целью настоящей работы стало исследование возможности снижения частоты и степени рестенозирования КА при введении в терапию больных до и после ТБКА низкой дозы (250 мг/сут.) антиоксиданта Пробукола, который, как было показано ранее, в такой дозе не оказывает сколько-нибудь значимого влияния на показатели липидного обмена.

Материал и методы

Были проведены два клинических исследования. В первом из них 28 мужчин (средний возраст $52 \pm 1,4$ года с содержанием общего холестерина (ОХС) $= 7,1 \pm 0,24$ ммоль/л с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) были рандомизированы на 2 равные группы, в каждой из которых больные получали в течение 6 месяцев Пробукол (Ай Си ЭН Фармасьютикалз, Швейцария) в дозах 1000 мг/сут. или 250 мг/сут. В это исследование не включали больных, ранее принимавших какие-либо антиокислительные или липид-снижающие препараты в течение 3 месяцев до начала исследования.

Липопропротеиды низкой плотности (ЛНП) из плазмы крови больных выделяли при помощи дифференциального ультрацентрифугирования (препаративная рефрижераторная ультрацентрифуга Beckman L-8; США) в градиенте плотности NaBr [2–4], после чего содержание белка в ЛНП определяли по методу Лоури, а концентрацию липопероксидов в ЛНП — при 560 нм по реакции с Fe^{2+} -ксиленолоранжем до и после восстановления органических гидропероксидов трифенилфосфином на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) [9].

Во второе клиническое исследование был включен 81 пациент — мужчины (средний возраст $55 \pm 6,5$ лет в группе, лечившихся Пробуколом и 53 ± 6 лет — в контрольной группе, уровень ОХС составил $6,2 \pm 0,66$ ммоль/л и $6,77 \pm 0,79$ соответственно, с хронической ИБС. У всех, включенных в исследование больных, был документированный при КАГ стеноз одной или двух магистральных КА с сужением просвета не $< 70\%$. После рандомизации на 2 равные группы, больным первой группы назначали в течение 7–10 дней до ТБКА и далее в течение 6 месяцев после ТБКА Пробукол в дозе 250 мг/сут. на фоне стандартной антиангинальной терапии с включением Плавикса®. Больные второй группы (контрольной) до и после инвазивного вмешательства получали только стандартную антиангинальную терапию в комбинации с Плавиксом®. При ТБКА использовали стандартный метод [5] и аппаратуру Croscom фирмы Siemens (Германия); остаточный

стеноз после ТБКА у включенных в исследование был не > 15%. Контрольную КАГ каждому пациенту выполняли через 6 месяцев после ТБКА с использованием той же аппаратуры. Наличие рестеноза в участке КА, подвергшейся вмешательству, констатировали при диагностике ее сужения $\geq 50\%$. Полученные ангиограммы подвергали количественному компьютерному анализу с помощью системы Nicog фирмы Siemens (Германия).

Результаты

Пробукол длительное время использовался в качестве липид-снижающего препарата, причем этот синтетический фенольный антиоксидант сравнительно слабо снижает содержание ОХС и ХС ЛНП [3,5]. При этом следует отметить, что липид-снижающее действие Пробукола проявляется только при назначении его в высоких дозах (1000 мг/сут.), тогда как при уменьшении суточной дозы препарата в 2-4 раза каких-либо изменений липидного обмена не происходит [2]. При применении в дозе 1000 мг/сут. Пробукол вызывает нежелательное снижение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и может привести к удлинению интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), однако подобные побочные эффекты не наблюдаются при использовании более низких доз этого препарата [5]. В соответствии с этим, в первой серии клинических исследований изучали степень окисленности ЛНП, выделенных из плазмы крови пациентов, получавших в течение 6 месяцев Пробукол как в большой (1000 мг/сут.), так и малой (250 мг/сут.) дозах. Результаты представлены в таблице 1. Пробукол в высокой дозе достоверно снижал концентрации ОХС и ХС ЛНП, тогда как низкая доза препарата не оказывала достоверного влияния на параметры липидного обмена. Тем не менее, обе дозы Пробукола (1000 и 250 мг/сут.)

после 6 месяцев терапии в практически равной степени (различия между группами статистически недостоверны) снижали концентрацию липогидропероксидов в ЛНП, выделенных из плазмы крови больных ИБС. Следовательно, для увеличения антиокислительного статуса организма и защиты от окислительного стресса, в частности для предотвращения атерогенной модификации ЛНП, Пробукол может с успехом назначаться в суточной дозе, которая в 4 раза ниже дозы, обеспечивающей липид-снижающий эффект. Эти результаты открывают возможности для применения Пробукола не в качестве гиполипидемического препарата, а в качестве нетоксичного, эффективного антиоксиданта, обладающего прямым и опосредованным антиокислительным действием *in vivo* [2-4], что выгодно отличает его от ряда других антиоксидантов, используемых в клинических исследованиях.

Чрезвычайно важным и актуальным является направление исследований, посвященное изучению роли антиоксидантов в механизмах подавления рестенозирования после ТБКА. В последние годы выполнен ряд работ, подтвердивших возможность положительного влияния природных и синтетических антиоксидантов на рестенозирование КА после баллонной дилатации как в экспериментах на животных [11], так и при клинических испытаниях [10-12]. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех этих исследованиях, проведенных в различных клинических центрах, был выявлен однозначно позитивный эффект повышенных (до 1000 мг/сут.) доз Пробукола, проявившийся 40-50% снижением частоты рестенозирования после ТБКА [10-12]. Результаты настоящей работы, представленные в таблице 2 не только

Таблица 1

Изменение показателей липидного обмена и параметров, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов у больных ИБС, получавших в течение 6 месяцев антиоксидант Пробукол в различных суточных дозах

Показатели	Пробукол, 1000 мг/сут.		Пробукол, 250 мг/сут.	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	7,2 $\pm$ 0,21	5,7 $\pm$ 0,18*	7,1 $\pm$ 0,24	6,6 $\pm$ 0,46
ХС ЛНП, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,10	4,5 $\pm$ 0,14*	5,1 $\pm$ 0,24	4,8 $\pm$ 0,16
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26 $\pm$ 0,04	1,04 $\pm$ 0,04*	1,21 $\pm$ 0,04	1,06 $\pm$ 0,09
Липогидропероксиды, нмоль/л	8,1 $\pm$ 0,48	5,9 $\pm$ 0,19*	8,0 $\pm$ 0,51	6,2 $\pm$ 0,02*
Глутатионпероксидаза, ед/г Нб	3,7 $\pm$ 0,37	7,2 $\pm$ 0,52*	3,8 $\pm$ 0,36	6,7 $\pm$ 0,58*

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние терапии Пробуколом на Dmin и степень сужения КА у больных ИБС, подвергшихся ТБКА

	Контроль, n=38		Пробукол, n=43	
	Dmin КА, мм	Степень сужения КА, %	Dmin КА, мм	Степень сужения КА, %
1. До ТБКА	0,86±0,31	69,5±7,79	0,9±0,29	68,4±8,53
2. Непосредственно после ТБКА	2,69±0,40	7,36±6,06	2,62±0,38	6,69±5,53
3. Через 6 месяцев после ТБКА	1,79±0,88*	36,65±29,24*	2,26±0,36*#	17,09±20,69*#

Примечание: * $p_{1-2,2-3} < 0,01$; # $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

подтверждают правомерность выводов предшествующих исследований, но и открывают новые перспективы для использования более безопасных низких доз антиоксиданта Пробукола с целью подавления рестенозирования КА после ТБКА. Важно отметить, что в этом исследовании контрольная группа больных и группа пациентов, принимавших 250 мг/сут. Пробукола, были сопоставимы по рентгеноморфологическим характеристикам поражений КА как до, так и непосредственно после успешной ТБКА. Повторная КАГ, выполненная через 6 месяцев после ТБКА, выявила весьма существенные различия между группой больных, лечившихся Пробуколом и контрольной группой по таким показателям как минимальный просвет артерии (Dmin) и степень ее стенозирования. Dmin в группе больных, получавших в течение 6 месяцев 250 мг/сут. Пробукола,

был более чем на 20% выше, чем в контрольной группе. Соответственно, степень стенозирования КА в группе больных, лечившихся Пробуколом, была в 2 раза ниже, чем таковая у пациентов без добавления Пробукола. Частота рестенозирования в основной группе больных составила 19% vs 28% в контроле.

Таким образом, настоящее исследование убедительно подтверждает возможность ограничения степени рестенозирования при использовании Пробукола, причем это препарат даже в сравнительно малой дозе (250 мг/сут.), не влияющей на липидный профиль, был эффективен в подавлении окислительного стресса и, соответственно, в предотвращении рестенозирования после ТБКА. Полученные результаты открывают перспективы для более широкого назначения антиоксидантов, в частности Пробукола, в инвазивной кардиологии.

Литература

1. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. и др. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск. Изд-во СО РАМН 2003; 328 с.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. Москва, МАИК "НаукаИнтерпериодика" 2001; 343 с.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
4. Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression coronary artery disease as a result of intensive lipid - lowering therapy in men with levels of apolipoproteins B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
5. Gruentzig AR, King SB 3rd, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. N Engl J Med 1987; 316(18): 1127-32.
6. Hansson G, Malmsten C, Radmark O. In: Prostaglandins and related substances. Amsterdam-New York-Oxford. Elsevier 1983; 127-69.
7. Clowes AW, Reidy MA. Prevention of stenosis after vascular reconstruction: pharmacologic control of intimal hyperplasia--a review. J Vasc Surg 1991; 13(6): 885-91.
8. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff S.P. Measurement of concentration by the Ferrous oxidation - xylene orange assay in conjunction with triphenylphosphine. Analyst Biochem 1994; 220: 403-9.
9. Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(17): 10134-9.
10. Tanaka K, Hayashi K, Shingu T, et al. Probucol inhibits neointimal formation in carotid arteries of normocholesterolemic rabbits and the proliferation of cultured rabbit vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 19-28.
11. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Circulation 1998; 97: 429-36.
12. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al. Effectiveness of antioxidants in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The probucol angioplasty restenosis Trial. JASS 1997; 30: 855-62.

Поступила 14/04-2006

Обострение хронической бактериально-вирусной инфекции как возможный фактор риска развития острого коронарного синдрома у больных коронарной болезнью сердца

Т.Г. Кванталиани^{1,2}, В.Б. Чумбуридзе^{1,2}, П.А. Циклаури^{1,2}

¹Институт кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвиршвили; ²Общество кардиологов Грузии. Тбилиси, Грузия.

Chronic bacterial and viral infection exacerbation as a possible risk factor for acute coronary syndrome development in coronary heart disease patients

T.G. Kvantaliani^{1,2}, V.B. Chumburidze^{1,2}, P.A. Tsiklauri^{1,2}

¹Academician M.D. Tsinamdzgvirishvili Institute of Cardiology; ²Georgian Society of Cardiology. Tbilisi, Georgia

Цель. Выявить новые, нетрадиционные риск и преципитирующие факторы, которые на фоне хронического комбинированного хламидийно-вирусного инфицирования могут способствовать нарушению стабильности течения коронарного атеросклероза и развитию острых коронарных кризов.

Материал и методы. Обследованы 66 больных коронарной болезнью сердца (КБС), как со стабильной стенокардией напряжения, так и острым коронарным синдромом (ОКС), серопозитивных к специфическим антителам Chl.pn и вирусам HSV-I, CMV и EBV, а также 20 серонегативных больных КБС (контрольная группа). Серологический статус больных определялся иммуноферментным методом ELISA.

Результаты. Выделена триада плазменных маркеров: С-реактивный белок (СРБ), МВ фракция креатинкиназы и активность липидного гидропероксида, которые одновременно с высокоинформативными показателями серологического статуса больных могут быть использованы в качестве добавочных диагностических тестов ОКС.

Заключение. Выдвинуто предположение о роли рекуррентной инфекции в качестве одного из триггеров трансформации хронической КБС в ее острую или нестабильную формы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, специфические иммуноглобулины, липидный гидропероксид, хроническая хламидийно-герпесвирусная инфекция.

Aim. To identify new, non-traditional risk and precipitating factors, that, combined with chronic chlamydial and viral infection, could provoke coronary atherosclerosis destabilization and acute coronary crisis development.

Material and methods. In total, 66 coronary heart disease (CHD) patients were examined, who had stable effort angina or acute coronary syndrome (ACS), and were sero-positive for Chl. Pneumoniae, HSV-I, CMV and EBV viruses. Control group included 20 sero-negative CHD patients. Serological status was determined by ELISA immuno-enzyme method.

Results. Triad of plasma markers: C-reactive protein (CRP), MB-creatinine kinase, and lipid hydroperoxide activity – was identified, that can be used, together with serological status data, for more effective ACS diagnostics.

Conclusion. Recurrent infection might play a role as one of the triggers for chronic CHD transformation into its acute or instable forms.

Key words: Acute coronary syndrome, specific immunoglobulins, lipid hydroperoxide, chronic chlamydial and herpetic infection.

Несмотря на растущий интерес к гипотезе «Инфекция/атеросклероз», специфический характер и особенности поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при хроническом

бактериально-вирусном инфицировании в настоящее время недостаточно изучены. В литературе встречаются единичные публикации о функциональных и структурных изменениях в

отдельных органах и системах [1,2], что, естественно, недостаточно для решения вопроса о роли и значимости инфекционного фактора в патогенезе коронарной болезни сердца (КБС), установления особенностей сосуществования кардио- и вазотропных инфекционных агентов в условиях атеросклеротически измененных сосудов, выявления пусковых механизмов, способствующих на фоне постоянно напряженного функционирования иммунной системы организма, влиять на течение и исход болезни.

В этом плане особый интерес представляют те инфекционные агенты, которые характеризуются тропизмом к сосудистому эндотелию и после попадания в кровоток, длительно персистируя и размножаясь в гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клетках сосудов – моноцитарных макрофагах и атеросклеротически измененных тканях, могут индуцировать интраваскулярный воспалительный процесс наряду с активацией синтеза ряда прокоагуляционных и вазоактивных веществ [3,4].

Среди наиболее распространенных патогенов этой группы особое место занимают *Chlamydia pneumoniae* (Chl.pn.), *Helikobacter pylori*, а также некоторые представители семейства вирусов герпеса – вирус простого герпеса человека I типа (HSV-I), цитомегаловирус (CMV) и вирус Эпштейна-Бара (EBV), которые путем генных изменений вызывают клональную экспансию популяций ГМК интимы артериальной стенки. Существует предположение, что в процессе хронизации инфекции, путем развития пролиферативно-обструктивного васкулита, указанные возбудители активно включаются в сложную цепь патогенеза атеросклероза и атеротромбоза [5,6], придавая патологическому процессу более агрессивное течение [7].

С учетом вышеизложенного, целью исследования стало выявление добавочных преципитирующих факторов и факторов риска (ФР), которые на фоне хронического комбинированного хламидийно-вирусного инфицирования могут способствовать нарушению стабильного течения КБС и развитию острых коронарных событий. Необходимость такой работы обусловлена, во-первых, широким распространением указанных патогенов среди населения, особенно больных КБС, как в Грузии, так и за рубежом, бессимптомным или атипичным течением патологического процесса, способ-

ствующим хронизации инфекции, а также потенциальной эффективностью своевременно проведенных лечебно-профилактических мероприятий. Вместе с тем ясно, что коррекция таких общепринятых параметров, как дислипидемия (ДЛП), показатели гемостаза, гликемия и др., не всегда обеспечивают адекватный клинический эффект. Однако и сейчас усилия клиницистов-кардиологов целеустремленно направлены на восстановление нарушенного липидного обмена и антиокислительного потенциала плазмы.

Материал и методы

Обследованы 86 больных КБС в возрасте 44-75 лет, из них 59 мужчин (средний возраст $61,69 \pm 2,1$) и 27 женщин (средний возраст $64,13 \pm 1,2$). Больные были распределены в следующие клинические группы: I группа (n=30) – больные стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, из них 14 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ПИМ), серопозитивных одновременно к специфическим антителам Chl.pn. и вирусам HSV-I, EBV человека 4 типа и CMV 5 типа; II группа (n=20) – больные нестабильной стенокардией (9 – с анамнезом ПИМ), в т.ч. прогрессирующей, вариантной и постинфарктной формами стенокардии, клиническое состояние которых оценивалось как острый коронарный синдром (ОКС) соответственно критериям, принятым Европейским Обществом Кардиологов 2002; все пациенты серопозитивные к перечисленным бактериальным и вирусным инфекционным агентам [8]; III группа (n=20) – больные стенокардией напряжения II и III ФК, из них 12 с ПИМ, без клинически и серологически подтвержденных признаков инфицирования (контрольная группа).

Диагноз основывался на данных анамнеза, общеклинического обследования, параметров электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, нагрузки и суточного холтеровского мониторирования (ХСМ), а также результатов исследования интима-медиа слоя каротидных артерий методом сонографии. В I группе сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 16 больных (57,14%), во II – у 13 (65%), а в III – у 12 исследуемых (60%).

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак после 14-часового голодания. Липидный профиль (ЛП) больных оценивали по показателям общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП). ОХС определяли колориметрическим тестом – CHOD-PAP KIT с использованием реактивов фирмы BIOLABO S.A. (Франция); ТГ – ферментативно-колориметрическим тестом, методом GPO-PAP фирмы GLOBAL, (Италия); ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W. Наряду с показателями липидного обмена определяли в плазме активность липидного гидропероксида (ЛПО), как прямого показателя перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9] колориметрическим методом фирмы Cayman Chemical (США) и уровень МВ фракции креатинкиназы (СК-МВ) методом иммуноингибции (СК-МВ-НАС,

Human, Германия). Количественное измерение С-реактивного белка (СРБ) производили с помощью иммунологического анализа плазмы крови с использованием тест-систем фирмы IBL (Германия). Всем обследуемым определяли также наличие в крови специфических антител к Chl.pn IgM (отражающих острую фазу болезни), IgA (показателей реактивации/реинфекции) и IgG (критерии хронической, а в низких титрах — перенесенной инфекции), а также специфических IgG антител к вирусам HSV, CMV и EBV иммуноферментным методом (ELISA).

Больные острым ИМ, сахарным диабетом и ожирением с целью исключения влияния метаболического синдрома, ревматической патологией и пропульсивной сердечной недостаточностью в исследование не включались. Критериями исключения служили также травмы или любые повреждения мышечной ткани.

Полученные результаты были обработаны с использованием метода вариационной статистики с применением критериев Стьюдента, χ^2 Пирсона и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Установить точные сроки инфицирования у больных I группы, несмотря на детальный анализ анамнестических данных, в большинстве случаев не удалось, по-видимому, из-за латентного течения и скудной клинической симптоматики сопутствующего инфекционного процесса, который на протяжении месяцев и даже лет, больные не замечали. На этом фоне особый интерес представляет присутствие респираторной инфекции или инцидента перенесенного «гриппа» с кратковременным или продолжительным фебрильным состоянием

за 1,5-2-месячный период до развития ОКС с точным указанием сроков у 93,75% (n=30) представителей II группы. Это, с учетом почти идентичных нарушений липидного метаболизма в I и II группах больных (таблица 1), придало особую значимость роли ре/суперинфекции, как возможному триггерному механизму развития ОКС, ибо по частоте других основных ФР КБС — АГ, курение и др., статистически достоверных отличий между группами сравнения не найдено.

Ретроспективное динамическое наблюдение за серологическим профилем больных II группы удалось в 34,38% случаев, т.е. у тех больных, которые находились под непрерывным медицинским контролем. Это дало возможность установить, что в стабильной фазе болезни до реактивации/реинфекции инфекционного процесса эти больные были лишь носителями антихламидийных и/или антивирусных IgG антител. После перенесения рекуррентной инфекции и развития ОКС у этих лиц, также как у остальных больных из этой группы, отмечалось появление в плазме комплекса антихламидийных IgA+IgG антител (70,8%) и статистически достоверно высокие ($p<0,001$; $\chi^2=72,54$) показатели антивирусных IgG антител по сравнению с представителями I группы (таблица 2). Так как описанные изменения в серологическом статусе больных

Таблица 1

Показатели липидного спектра, СРБ, СК-МВ, активности ЛПО и титра специфических иммуноглобулинов обследованных групп больных ($M \pm m$)

Показатели	I группа	II группа	III группа
ОХ (mmol/l)	6,67 $\pm$ 1,94	7,09 $\pm$ 2,33	6,98 $\pm$ 2,08
ТГ (mmol/l)	2,11 $\pm$ 1,74	1,78 $\pm$ 0,88	1,92 $\pm$ 0,22
ЛНП (mmol/l)	4,89 $\pm$ 1,87	4,78 $\pm$ 2,05	4,10 $\pm$ 1,17
ЛВП (mmol/l)	0,97 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,22	0,92 $\pm$ 0,02
ЛПО (nmol/ml)	5,65 $\pm$ 2,15*	18,7 $\pm$ 2,20**	3,65 $\pm$ 1,6
Chl.pn. — IgA (gray zone=0,9-1,1)	1,09 $\pm$ 4,2*	7,6 $\pm$ 5,1**	0,58 $\pm$ 2,2
Chl.pn. — IgG (gray zone=<5u/ml)	11,1 $\pm$ 0,5 *	67,2 $\pm$ 1,1**	4,3 $\pm$ 2,6
Chl.pn. IgA+IgG (%)	6,89	79,2**	
HSV-1 — IgG (gray zone=9,0-11,0)	22,6 $\pm$ 5,8*	80,6 $\pm$ 4,46**	7,66 $\pm$ 1,25
CMV — IgG (gray zone=9,0-11,0)	17,1 $\pm$ 3,9*	37,8 $\pm$ 1,21**	7,20 $\pm$ 0,25
EBV — IgG (gray zone=10-14u/ml)	26,2 $\pm$ 0,33*	58,52 $\pm$ 2,05	5,5 $\pm$ 0,22
СРБ (mg/l)	3,7 $\pm$ 1,6	35,1 $\pm$ 2,6**	2,5 $\pm$ 1,9
СК-МВ (u/l)	11,01 $\pm$ 5,2	39,44 $\pm$ 3,8**	8,82 $\pm$ 2,04

Примечание: * - статистически достоверная разница ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой; ** - статистически достоверная разница между I и II группами.

не могут быть обусловлены обострением ишемического процесса, они расценивались, с одной стороны, как отражение трансформации сопутствующей инфекционной болезни из хронического антителоносительства в рекуррентную фазу, что случается часто при неадекватном лечении, с другой стороны, указывали на необходимость количественного определения в динамике в крови специфических иммуноглобулинов у больных КБС с хроническим бактериально-вирусным инфицированием для своевременной оценки правильности медикаментозной коррекции.

Больные II группы достоверно ($p < 0,01$; $\chi^2 = 69,41$) отличались от больных I и III групп повышенной концентрацией в крови СРБ – $35,1 \pm 2,6$ мг/л vs $3,7 \pm 1,6$ мг/л и $2,5 \pm 1,9$ мг/л ($p < 0,01$); активностью ЛПО плазмы – $18,67 \pm 2,20$ нмол/мл vs $5,65 \pm 2,15$ и $3,65 \pm 1,6$; уровнем СК-МВ – $39,44 \pm 3,8$ vs $11,01 \pm 5,21$ и $8,82 \pm 2,04$, несмотря на приблизительно схожие нарушения липидного обмена. Почти синхронный прирост этих параметров с антибактериальными и антивирусными антителами в процессе нарушения стабильности КБС указывает на одновременное включение воспалительных, ишемических, инфекционных и свободнорадикальных процессов и наличие между ними перманентных патогенетических связей (рисунок 1).

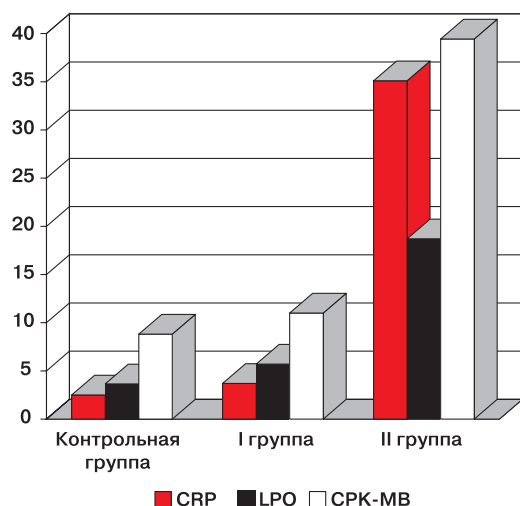


Рис. 1 Средние показатели концентрации СРБ, ЛПО и СК-МВ в исследуемых группах больных.

Особый интерес представляют те больные (21,87%), у которых статистически значимый прирост ЛПО был обнаружен на фоне нормальных величин ЛНП в плазме крови и дру-

гих показателей липидного обмена. Можно полагать, что в этих случаях имело место резкое снижение резистентности ЛНП к окислению, что обычно происходит под воздействием различных факторов, таких как анемия, тиоцианат у курильщиков и т.д., а в данных случаях, инфекция и/или интоксикация.

С другой стороны, резко повышенные индивидуальные показатели концентрации ЛПО в плазме крови на фоне гиперлипидемии у 78,12% больных II группы (при допустимых значениях нормы $0,25-5,0$ нмол/мл) по сравнению с больными I и контрольной групп, можно считать как следствие нарушенного соотношения между интенсивностью механизмов антиокислительной защиты и оксигенацией ЛНП, спровоцированного инфекцией, и может рассматриваться как проявление окислительного стресса [10].

На основании полученных результатов можно полагать, что определение концентрации ЛПО в плазме способствуют адекватной оценке интенсивности свободнорадикальных реакций и активации процессов ПОЛ, а резкое повышение уровня этого показателя в крови приобретает роль предиктора назреваемых кардиальных катастроф. Прогностическая значимость этого показателя особенно повышается в тех случаях КБС, когда нестабильная стенокардия протекает на фоне скудных ЭКГ изменений, без подъема сегмента ST и/или нормальных значений показателей СК-МВ плазмы, а также при невозможности определения других маркеров повреждения миокарда.

В связи со значением воспалительного фактора в патогенезе атеросклероза, в последнее время все большее внимание уделяется диагностической значимости СРБ в прогнозировании атеросклеротического повреждения сосудов [11,12]. С этой точки зрения полученные данные относительно динамики СРБ у больных ОКС перекликаются с положениями, изложенными некоторыми авторами [13,14] о возможности использования этого белка острой фазы для эффективной оценки активности КБС и атеросклеротического процесса вообще.

Обнаруженное в результате исследования достоверное межгрупповое различие по третьему параметру выдвинутой триады биохимических маркеров ОКС, в частности СК-МВ – прямого биохимического показателя миокардиального повреждения, было также

ожидаемо, ибо СК-МВ давно принято считать одним из ранних и убедительных маркеров ОКС [15]. Однако следует отметить, что анализ отдельных случаев нормальной концентрации СК-МВ у 20% больных, несмотря на типичную клиническую картину ОКС, на фоне повышенных значений ЛПО, требует определенной интерпретации. Это можно объяснить или отсутствием реального повреждения миокарда в данных случаях, или ограниченными возможностями теста перед другими высокоспецифическими маркерами повреждения, такими, как тропонины, миоглобин, H-FABP (Heart-type fatty acid-binding protein). Вместе с тем, следует отметить, что определение СК-МВ имеет определенные преимущества в диагностике повторных ИМ, а также является относительно дешевым и доступным методом по сравнению с вышеперечисленными тестами.

Таким образом, триада биохимических маркеров воспаления, повреждения и свободнорадикальных реакций, одновременно с высокоинформативными показателями серологического статуса: появление в крови Chl.pn. — специфического комплекса IgA+IgG и/или возрастание титра фоновых антивирусных IgG иммуноглобулинов > 50% по сравнению с исходными показателями, больных с ОКС без подъема сегмента ST, при сочетанном хроническом бактериально-вирусном инфицировании может быть использована в качестве дополнительного диагностического критерия ОКС, отражающего нарушение стабильности КБС, а обострение (рекуррентная инфекция) хронического инфекционного процесса должно быть оценено в качестве одного из триггеров ее активации

Литература

1. Li HL, Suzuki J, Bayna E, et al. Lipopolysaccharide induces apoptosis in adult rat ventricular myocytes via cardiac AT(1) receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(2): H461-7.
2. Бобин А.Н., Пархоменко Ю.Г., Патология системы кровообращения у больных брюшным тифом. *Эпидем инфекц бол* 2005; 4: 31-4.
3. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *JACC* 1999; 34: 1738-43.
4. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. 2004; 350(14): 1387-97.
5. Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6386-9.
6. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1560-6.
7. Kipshidze N, Kakauridze N. *Helicobacter pylori* infection and "Aggressive Atherosclerosis". *Georgian Medical News* 2003; 12(105): 13-6.
8. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23(23): 1809-40.
9. Lipid Hydroperoxide (LPO) Colorimetric Assay for the quantitative determination of Lipid Hydroperoxide. IBL Immuno-Biological Laboratories. Hamburg 2000; 3: 1-9.
10. Porter NA, Mills KA, Coldwell SE. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids* 1995; 30: 277-90.
11. Akhvlediani NV, Emukhvari MG, Sharabidze NA. Diagnostic value of determination of C-reactive protein and different class lipids in patients with hypercholesterolemia. *Georgian Med News* 2002; 7-8: 45-7.
12. Шахнович Р.М., Басинкевич Ф.Б. Маркеры воспаления и ОКС. *Кардиология СНГ* 2005; 3: 56-71.
13. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DG, Masseri A. Inflammation and acute coronary syndromes. *Herz* 2000; 108-12.
14. Rifai N, Ridker PM. A proposed cardiovascular risk assessment algorithm employing high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001; 47: 28-30.
15. Ishii J, Wang J, Naruse H, et al. Serum concentration of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997; 43(8): 1372-8.

Поступила 28/03-2006

Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Т.М. Попонина¹, Н.А. Капилевич², И.В. Кистенева¹, В.А. Марков¹, В.В. Новицкий¹

¹Сибирский государственный медицинский университет; ²НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Томск, Россия

Antiaggregant influence on platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation

Т.М. Poponina¹, N.A. Kapilevich², I.V. Kisteneva¹, V.A. Markov¹, V.V. Novitsky¹

¹Siberian State Medical University; ²Cardiology Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить влияние антиагрегантной терапии у больных нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q (неQ-ИМ).

Материал и методы. В рандомизированное, открытое, сравнительное исследование включены 78 больных с НС и неQ-ИМ: больные I группы (n=17) не получали дезагреганты; II группы (n=26) получали аспирин 250 мг/сут. при поступлении, а затем по 125 мг/сут.; III группы (n=17) – кардиомагнил 150 мг/сут. при поступлении, затем по 75 мг/сут.; IV группы (n=7) – клопидогрель по 75 мг/сут.; больные V группы (n=11) – комбинацию клопидогреля в дозе 75 мг/сут. и кардиомагнила в дозе 75 мг/сут. Изучали агрегацию тромбоцитов (АТ), индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) и адреналином, на лазерном анализаторе АТ 230-LA. Всем пациентам назначали фраксипарин в дозе 86 МЕ/кг веса подкожно каждые 12 часов.

Результаты. В I группе пациентов наблюдалась гиперАТ. Из 26 пациентов II группы у 6 была выявлена аспиринорезистентность. У больных с эффективной терапией аспирином АДФ-индуцированная АТ снижена незначительно, а адреналин-индуцированная АТ была статистически значимо подавлена. Из 17 пациентов III группы не было выявлено ни одного случая аспиринорезистентности. Показатели АТ были сходны с показателями во II группе (эффективная терапия). Клопидогрель статистически значимо снижал только АДФ-индуцированную АТ. Комбинация клопидогреля и кардиомагнила оказалась наиболее эффективной: светопропускание при воздействии индукторов АДФ и адреналина было снижено примерно вдвое по сравнению с нормальными показателями.

Заключение. Контроль за применением антиагрегантов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST путем мониторинга функции тромбоцитов дает большие возможности для подбора наиболее эффективной индивидуализированной терапии. Данные о сравнительной эффективности дезагрегантов были получены при лечении фраксипарином.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, агрегация тромбоцитов, аспирин, кардиомагнил, клопидогрель, фраксипарин.

Aim. To study antiaggregant therapy effects in patients with instable angina (UA) and non-Q wave myocardial infarction (non-Q MI).

Material and methods. This randomized, open, comparative study included 78 patients with Class IIID UA and non-Q MI. Group I (n=17) did not receive any antiaggregants; Group II (n=26) was administered aspirin (250 mg/d at admission, then 125 mg/d); Group III (n=17) received cardiomagnil (150 mg/d, then 75 mg/d); Group IV (n=11) was treated with clopidogrel (75 mg/d) and cardiomagnil (75 mg/d) combination. ADP and adrenalin-induced platelet aggregation (PA) was measured with a laser platelet aggregation analyzer 230-LA. All participants received subcutaneous fraxiparin (86 IU/kg every 12 hours).

Results. In Group I, hyperPA was observed. In Group II, 6 patients out of 26 demonstrated aspirin resistance. In aspirin-sensitive participants, ADP-induced PA decreased only slightly, and adrenalin-induced PA was significantly suppressed. In Group III, all 17 patients were aspirin-sensitive. PA parameters were similar to those in Group II (effective treatment). Clopidogrel significantly reduced ADP-induced PA only. Clopidogrel and cardiomagnil

combination was the most effective option: ADP and adrenaline-induced PA was halved, compared to control parameters.

Conclusion. In ACS syndrome patients without ST elevation, antiaggregant therapy control by platelet function monitoring provides an opportunity for choosing the most effective, individualized treatment. Comparative antiaggregant effectiveness was measured during fraxiparin therapy.

Key words: Acute coronary syndrome without ST segment elevation, platelet aggregation, aspirin, cardiomagnil, clopidogrel, fraxiparin.

Основным патогенетическим фактором, ведущим к развитию острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС БП ST), является ранимая атеросклеротическая бляшка с пристеночным неокклюзирующим тромбом [1-4]. У больных с нестабильной стенокардией (НС) тромб «белый», преимущественно тромбоцитарный, в то время как на стадии инфаркта миокарда (ИМ) тромб смешанный, в большей степени «красный», фибринный. Поэтому при лечении ИМ эффективны тромболитические агенты, а для патогенетической терапии ОКС БП ST используются антитромбиновые препараты (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами, в большинстве случаев Аспирином [5].

Многоцентровые исследования по изучению эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК), Аспирина, у больных с ОКС доказали целесообразность ее назначения для профилактики и терапии ОКС [6-10]. В результате АСК как базисный препарат стала широко применяться в кардиологической практике. Однако у части больных АСК не оказывает ожидаемого действия на тромбоцитарный гемостаз [11]. Установлено, что у 10%-38% больных Аспирин не ингибирует агрегацию тромбоцитов (АТ), иными словами эти пациенты аспиринорезистентны [12-15]. В таких случаях необходимо своевременно заменить аспирин другими, более эффективными препаратами. В этом плане оптимальными являются тиенопиридиновые производные, в первую очередь, Клопидогрель [16].

Целью работы было изучение влияния антиагрегантной терапии у больных с ОКС БП ST на АТ.

Материал и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование включены 78 больных с НС IIIВ класса по классификации Braunwald E. 1989 и ИМ без зубца Q (неQ-ИМ).

В исследовании участвовали мужчины > 40 лет, женщины в менопаузе не менее года со стенокардией покоя,

сохранявшейся не <15 мин и появившейся в течение предшествующих 24 часов до рандомизации или с персистирующей болью в грудной клетке с подозрением на ИМ и, по крайней мере, одним электрокардиографическим (ЭКГ) критерием: транзиторной или персистирующей патологической депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ; инверсией зубца T $\geq 0,1$ мВ, по меньшей мере, в двух соседних отведениях без патологического зубца Q в отведениях, в которых появилась патологическая ишемическая депрессия сегмента ST.

Критериями исключения из исследования служили: повышенный риск кровотечения; проводимое на момент поступления лечение гепарином или антикоагулянтами per os; анемия с гемоглобином < 125 г/л у мужчин или 110 г/л у женщин; почечная недостаточность (креатинин > 200 мкмоль/л); печеночная недостаточность; показания для тромболитической терапии; вновь возникший патологический зубец Q или зубец Q в тех же отведениях, где имелись диагностически значимые изменения ST-T; блокада левой ножки пучка Гиса или наличие водителя ритма; перенесенная чрескожная транслюминальная коронароангиопластика или аортокоронарное шунтирование, запланированное до поступления или выполненное в предшествующие 3 мес.; неконтролируемые артериальная гипертензия или гипотензия.

Распределение больных при поступлении для того или иного способа лечения проводили методом случайной выборки – «закрытых конвертов». Больные I группы (n=17) не получали дезагреганты; II группы (n=26) назначали Аспирин в дозе 250 мг/сут. при поступлении, а затем 125 мг/сут.; III группы (n=17) – комбинацию АСК с гидроксидом магния (Кардиомагнил®, НИКОМЕД Дания АС, Дания) в дозе 150 мг/сут. при поступлении, а затем по 75 мг/сут.; IV группы (n=7) – Клопидогрель в дозе 75 мг/сут.; больным V группы (n=11) – комбинацию Клопидогреля в дозе 75 мг/сут. и Кардиомагнила® в дозе 75 мг/сут. Все пациенты получали Фраксипарин в дозе 86 МЕ/кг веса подкожно каждые 12 часов в течение 5-8 дней. Антиангинальные препараты назначались в соответствии со стандартной практикой. Препаратами выбора являлись β -адреноблокаторы; по показаниям проводилась внутривенная (в/в) капельная инфузия нитратов; при необходимости использовали комбинацию антиангинальных препаратов.

Изучали АТ, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналином в концентрации 5,0 мкг/мл производства «Технология-стандарт» [17]. Мониторинг функции тромбоцитов при клиническом применении антиагрегантов выполняли на лазерном анализаторе AT 230-LA (НПФ «Биола»).

Венозную кровь брали натощак в пластиковые пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 6 минут со скоростью

1500 об/мин. при комнатной температуре, для получения бедной тромбоцитами плазмы — 3000 об/мин. в течение 15 мин. Графически регистрировали две кривые: кривую светопропускания и кривую среднего размера агрегатов. По кривой светопропускания определяли следующие параметры: степень АТ (СтАТ) и скорость АТ (САТ).

СтАТ — максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора, измеряется в %.

САТ — максимальный наклон кривой светопропускания, измеряется в % в мин.

По кривой среднего размера агрегатов определяли следующие параметры: СтАТ — максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора, измеряется в относительных единицах (отн.ед.); САТ — максимальный наклон кривой среднего размера агрегатов, измеряется в отн.ед./мин.

Для статистической обработки фактического материала использована программа «SAS 8». Для проверки на нормальность применяли критерий Вилкоксона. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения и были независимыми, достоверность различий определялась по непараметрическому критерию Крускала-Уоллиса. Для сравнения нескольких групп с одной контрольной применяли критерий Даннета. Статистически значимым считался уровень $p < 0,01$. Данные представлены в виде «среднее $\pm$ ошибка среднего» [18].

Результаты и обсуждение

Характеристики больных в лечебных группах были сопоставимы по всем клиническим, анамнестическим и демографическим показателям. Следует обратить внимание, что преобладали больные с неQ-ИМ: 11 больных (64,7%) в I группе; 16 (61,5%) во II группе; 10 (58,8%) в III группе; 4 (57,1%) в IV группе и 7 (63,6%) в V группе. У всех пациентов были факторы острого риска тромбоза коронарных артерий: рецидивы загрудинных болей, депрессия сегмента ST или динамические изменения сегмента ST на ЭКГ, повышенный уровень сердечных тропонинов (тропонин I $> 0,4$ нг/мл). У 70% больных были выявлены и другие маркеры острого тромбоза КА, что соответствовало 5-7 баллов по результатам исследования TIMI IIb (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Phase IIb) [19].

Показатели АТ, индуцированной АДФ и адреналином, представлены в таблице 1. Следует отметить значительный разброс данных у пациентов, что при статистической обработке дало отклонение от средней величины на 30-40%. С этим явлением столкнулись еще при определении нормативных показателей АТ. Даже в группе специально подобранных доноров имеются значительные вариации как типов, так и количественных показателей агрегатограммы. В литературе опубликованы аналогичные наблюдения [20,21].

При оценке показателей АТ по кривой среднего размера агрегатов статистически значимые различия между группами отсутствовали. При оценке показателей АТ по кривой светопропускания в группе пациентов, не получавших лечения дезагрегантами, наблюдалась гиперАТ: при индукции АДФ — СтАТ 71,5% при нормальных значениях у здоровых лиц 50-60%; индуцированная адреналином АТ находилась на верхней границе нормы — 66,6% при нормальных показателях 50-68%. Результаты настоящего исследования, выявившие активацию тромбоцитарного звена гемостаза у больных с ОКС БП ST, согласуются с данными литературы [1,2,9,22].

Из 26 пациентов, получавших АСК, у 6 была выявлена аспиринорезистентность по адреналин-индуцированной АТ. У этих больных АСК не снижал АТ, а следовательно, не оказывал ожидаемого терапевтического эффекта.

В группе пациентов с эффективной терапией Аспирином АДФ-индуцированная АТ снижена незначительно — степень АТ в среднем составила 39,0%, в то время как адреналин-индуцированная АТ была статистически значимо подавлена: СтАТ в среднем по группе составила 21,8% ($p < 0,01$). Такой эффект вполне объясним механизмом действия АСК на АТ. АСК ингибирует циклооксигеназу-1, блокируя образование тромбоксана A_2 (TXA_2) и угнетая реакцию высвобождения тромбоцитов, что отражается, в первую очередь, на снижении адреналин-индуцированной АТ.

Показатели АТ в группе пациентов с неэффективной терапией Аспирином были вполне красноречивы: АДФ-индуцированная АТ на верхней границе нормы (58,1%), а адреналин-индуцированная АТ значительно превышала нормальные показатели, т.е. наблюдалась гиперАТ. Этим пациентам был назначен другой антиагрегантный препарат — Клопидогрель.

Интересные данные были получены нами при применении Кардиомагнила®. Из 17 пациентов, принимавших этот препарат, не было выявлено ни одного случая аспиринорезистентности. Показатели АТ были сходны с показателями у больных с эффективной терапией Аспирином, СтАТ по адреналин-индуцированной АТ была статистически значимо снижена по сравнению с исходными результатами. Трудно сказать, с чем связана более высокая эффективность препарата, ведь Кардиомагнил® представляет собой соединение АСК с

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов у больных с ОКС БП ST

Группы больных	По кривой светопропускания		По кривой среднего размера агрегатов	
	СтАТ, %	САТ, %/мин.	СтАТ, отн. ед.	САТ, отн. ед./мин.
Без лечения дезагрегантами (n=17)	71,5±7,4 66,6±5,2	84,1±10,8 43,2±4,5	5,1±0,7 4,4±0,5	13,2±2,1 4,3±0,6
Аспирин, эффективная терапия (n=20)	39,0±4,6 21,8±2,4 *	65,9±5,7 14,7±1,6*	5,5±0,4 4,5±0,5	13,2±0,9 3,9±0,6
Аспирин, неэффективная терапия (n=6)	58,1±13,8 82,4±6,5	68,3±13,4 59,0±9,6	4,9±0,9 5,3±1,1	11,2±2,9 6,0±1,4
Кардиомагнил® (n=17)	41,7±4,5 23,4±2,8*	62,9±6,7 15,0±2,6	4,8±0,6 4,0±0,5	10,8±1,8 3,2±0,5
Клопидогрель (n=7)	20,2±4,4* 50,3±9,7	49,2±5,2 29,4±7,1*	3,5±0,8 3,5±0,7	7,9±2,2 3,3±1,1
Клопидогрель + Кардиомагнил® (n=11)	23,2±6,1* 29,2±4,2*	52,8±8,2 27,6±5,9	6,3±0,9 5,3±0,8	14,4±2,3 4,3±0,9

Примечание: *— $p < 0,01$ достоверность различий с группой больных без лечения дезагрегантами; в числителе указаны значения АДФ-индуцированной АТ, в знаменателе — адреналин-индуцированной АТ.

невсасывающимся антацидом гидроксида магния. Гидроксид магния добавлен в препарат для профилактики аспирином-индуцированных осложнений на слизистую желудка. В доступной литературе отсутствуют данные о дополнительных эффектах Кардиомагнила® на тромбоцитарный гемостаз, но настоящее небольшое наблюдение свидетельствует о преимуществе Кардиомагнила® перед Аспирином.

Сульфат магния закономерно подавляет АТ после стимуляции их различными агонистами: коллагеном, АДФ, тромбином и другими [23]. Это указывает на то, что такое подавление происходит в результате блокады обычного пути. Полагают, что в основе указанного действия сульфата магния лежит уменьшение мобилизации кальция в тромбоцитах и снижение прочности связи фибриногена с мембраной этих клеток [24,25]. Известно также зависящее от дозы подавление выделения а-гранул и синтеза ТХА₂ [23]. В исследовании LIMIT-2 (the Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) на благоприятный эффект сульфата магния не влияло одновременное лечение Аспирином. Возможно, что сульфат магния действует независимо от антиагрегационного эффекта Аспирина [26]. При индуцированной коллагеном АТ наблюдался синергический эффект при совместном использовании Аспирина и сульфата магния [23,27]. Это объясняли подавлением различных путей, что приводило к более значимому уменьшению

АТ [23,28]. Все вышесказанное относится к в/в введению сульфата магния, в отношении же Кардиомагнила® можно предположить, что часть гидроксида магния переходит в растворимую форму, всасывается и ионы магния оказывают дополнительный антиагрегационный эффект на тромбоциты больного.

Небольшая группа пациентов (n=7) получала Клопидогрель в качестве антиагрегантной терапии. Клопидогрель эффективно снижал АДФ-индуцированную АТ: светопропускание в среднем составляло 20,2% и было статистически значимо ниже исходного уровня ($p < 0,01$), но при этом у части пациентов адреналин-индуцированная АТ оставалась на довольно высоком уровне (светопропускание 50,3%). Это можно объяснить механизмом действия Клопидогреля, который селективно подавляет связывание АДФ с его рецептором на тромбоците и активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, ингибируя таким образом АТ.

Для дополнительного воздействия на адреналин-индуцированную АТ у части пациентов проводили комбинированную терапию Клопидогрелем в сочетании с Кардиомагнилом®. Эти два препарата с разным механизмом воздействия на тромбоциты показали наиболее эффективные результаты: светопропускание при воздействии индукторов АДФ и адреналина было снижено примерно вдвое по сравнению с нормальными показателями. Следует отметить, что размеры агрегатов в этой группе

пациентов были наиболее высокими по сравнению с остальными группами, но, тем не менее, оставались в пределах нормы. Возможно, это показатель скрытой гиперАТ, подавленной препаратами.

Таким образом, контроль за применением антиагрегантов у больных с ОКС БП ST путем мониторинга функции тромбоцитов дает большие возможности для подбора наиболее эффективной индивидуальной терапии.

Литература

1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. II. Современное состояние проблемы лечения. Кардиология 1997; 1: 8-23.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология 1996; 11: 4-16.
3. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-71.
4. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844-50.
5. FTT trialists. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343: 311-22.
6. Schreiber TL, Macina G, Bunnell P, et al. Unstable angina or non-Q wave infarction despite long-term aspirin: response to thrombolytic therapy with implications on mechanisms. Am Heart J 1990; 120: 248-55.
7. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994; 90: 613-22.
8. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские Рекомендации. Приложение к журналу «Кардиология» 2001; 10: 1-23.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
10. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308: 81-106.
11. McKee SA, Sane DC, Deliazgyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. Thromb Haemost 2002; 88: 711-5.
12. Баркаган З.С. О двух видах мониторинга антитромботических средств. Бюлл сибир мед 2003; 2: 9-13.
13. Gusu PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230-5.
14. Mueller MR, Salat A, Slangl, et al. Variable platelet response to low-dose ASA. Thromb Haemost 1997; 78: 1003-7.
15. Zimmerman N, Kienzle P, Winter J, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 982-4.
16. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 1329-39.
17. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. Москва, Изд-во «Медицина» 1999; 346 с.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
19. Morrow DA, Amman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. JACC 2000; 36: 1812-7.
20. Барцева Г.А., Горбачева В.А., Макарова Т.Б., Щетникович К.А. Что привнес агрегометр в диагностические возможности КДЛ. Лаборатория 2000; 4: 12-3.
21. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003; 1: 7-18.
22. Попонина Т.М. Патогенетические аспекты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Сиб мед ж 2003; 1-2: 77-83.
23. Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity: an in vitro study. Thromb Haemost 1996; 76: 88-93.
24. Hwang DL, Yen CF, Nadler JL. Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. Am J Hypertens 1992; 5: 700-6.
25. Gawaz M, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. Thromb Haemost 1994; 72: 912-8.
26. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 1992; 339: 1553-8.
27. Равн Х.Б., Кристенсен С.Д., Хьюордал В.Е. и др. Раннее внутривенное введение сульфата магния подавляет образование артериального тромба. ММЖ 1998; 7: 616-21.
28. Herzog WR, Atar D, Gurbel PA, et al. Effect of magnesium sulphate infusion on ex vivo platelet aggregation in swine. Magnes Res 1993; 6: 349-53.

Поступила 14/04-2006

Оздоровительные велотренировки различной продолжительности в рамках коррекции дисфункции эндотелия и модификации основных факторов риска атеросклероза у молодых мужчин (по материалам обследования мужчин-студентов Томских вузов)

Г.Б. Кривулина¹, В.Н. Ким¹, Р.С. Карпов², В.М. Шевелев¹

¹Клиника Сибирского государственного медицинского университета Росздрава, ²НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Cycling training for endothelial dysfunction correction and atherosclerotic risk factor modification in young males (data from Tomsk City university students' survey)

G.B. Krivulina¹, V.N. Kim¹, R.S. Karpov², V.M. Shevelev¹

¹Siberian State Medical University Clinic, State Federal Agency for Health and Social Development, ²Cardiology Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Оценить действие физических тренировок (ФТ) на NO-зависимые нарушения сосудистого и вегетативного тонуса у мужчин-студентов с факторами риска развития атеросклероза (ФРА) и дисфункцией эндотелия (ДЭ), а также предложить протокол ФТ.

Материал и методы. У 90 здоровых студентов < 25 лет с ФРА и ДЭ проводили ФТ 3 раза в неделю: 30 человек тренировали 1 месяц, 30 – 2 месяца и 30 – 3 месяца. До и сразу после общего цикла ФТ оценивали липидный спектр, артериальное давление, толерантность к физической нагрузке, двойное произведение покоя и нагрузки. Выполняли кардиоинтервалографию, доплер-ангиографию плечевой артерии в покое, при пробах с гиперемией и гипервентиляцией. В контрольные группы I и II вошли по 30 студентов с наличием и без ФРА, у которых ФТ не проводились.

Результаты. Эндотелиальная и вегетативная дисфункции лимитируют функцию кислород-транспортной системы и «реципиентной» ткани, поглощающей кислород, снижая резерв энергообразования и аэробные способности организма у студентов с ФРА и ДЭ. Один месяц ФТ с целью коррекции является недостаточным, а три месяца ФТ – обладают проатерогенностью.

Заключение. Протокол 2-месячных ФТ для коррекции ДЭ и модификации ФРА повышает эффективность мер первичной профилактики в «группах риска» по сердечно-сосудистым заболеваниям среди студенческой молодежи.

Ключевые слова: мужчины-студенты, сердечно-сосудистый риск, дисфункция эндотелия, тренировки.

Aim. To assess physical training (PT) effect on NO-dependent vascular and autonomous tonus disturbances in male students with atherosclerosis risk factors (ARF) and endothelial dysfunction (ED), as well as to develop the optimal PT protocol.

Material and methods. In 90 healthy males, aged under 25 years, with ARF and ED, PT sessions were held 3 times per week: 30 individuals were training for 1 month, 30 – for 2 months, and 30 – for 3 months. At baseline and after PT course, lipid profile, blood pressure, physical stress tolerance, double product at rest and in physical stress were measured. Cardiointervalography and brachial artery Doppler angiography were performed at rest, as well as in hyperemia and hyperventilation tests. Control groups I and II included 30 students each; the participants with or without ARF did not underwent any PT course.

Results. Endothelial and autonomous dysfunction limited oxygen-transporting system and oxygen-recipient tissue functional potential, decreased energy-producing reserve and aerobic capacity in students with ARF and ED. One-month PT was not enough for ED normalization, and three-month PT demonstrated proatherogenic effects.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (3822) 53-15-72
e-mail: kim@clinics.tomsk.ru

Conclusion. Two-month PT protocol for ED correction and ARF modification increased primary prevention effectiveness in young students from cardiovascular risk groups.

Key words: Male students, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, physical training.

Введение

Известно, что адаптация к мышечной деятельности является системной реакцией организма, направленной на достижение высокой тренированности и минимизацию физиологической цены за это [1]. Сложность этого вопроса заключается в раскрытии механизмов, за счет которых нетренированный организм человека становится тренированным: механизмов, определяющих положительные стороны в процессе адаптации, обеспечивающих преимущества, и отрицательные стороны, определяющих так называемую «цену адаптации» [2]. К примеру, установлено, что при физических нагрузках (ФН) в организме развивается гиперметаболическая гипоксия, которая в отличие от других ее видов отличается резко возрастающей потребностью работающих органов и тканей в кислороде [3]. В частности кислородный запрос мышц может увеличиваться в десятки раз [4]. При этом главным механизмом удовлетворения потребности в кислороде является эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) и рабочая гиперемия, благодаря которой кровоток повышается в ~ 30 раз [3]. С этих позиций адаптацию к ФН рассматривают как динамический процесс, в основе которого лежит формирование новой программы реагирования организма [1]. В результате, например, при адаптации к ФН на выносливость, в скелетных мышцах в 1,5-2 раза возрастает число митохондрий, активность цитохромоксидазы дыхательной цепи [2], раскрываются резервные капилляры.

В настоящее время известно, что низкая физическая активность (НФА) не только в 1,5-2 раза повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и тесно связана с показателями общей смертности населения, что ставит этот фактор в ряд наиболее важных причин сердечно-сосудистого риска [5,6].

Вместе с тем, несмотря на то, что оздоравливающее воздействие физических тренировок (ФТ) считается достаточно изученным, открытым остается вопрос о корректирующем влиянии ФТ на дисфункцию эндотелия (ДЭ) и дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС) у молодых людей с факторами риска атероскле-

роза (ФРА). Было показано, что ФН вызывают увеличение содержания оксида азота (NO) как у нормотоников, так и у больных АГ [7,8]. При этом, в литературе в основном представлены методические аспекты ФТ у спортсменов [1] и у больных ССЗ [9], в то время как протоколы ФТ у молодых людей с НФА для профилактики ССЗ носят общий характер без четкого учета подготовительного, основного и восстановительного этапов (период разминки и «остывания») [10,11].

В этой связи была изучена эффективность корректирующего воздействия одно-, двух- и трехмесячных ФТ на эндотелий-зависимые нарушения сосудистого и вегетативного тонуса, а также предложен возможный протокол ФТ у здоровых мужчин-студентов с ДЭ, НФА в комбинации с другими ФРА.

Материал и методы

Обследованы 90 клинически здоровых мужчин-студентов в возрасте 18-25 лет с НФА, другими ФРА и ДЭ, вошедших в основную группу. Из них у 48 выявлена дислипидемия (ДЛП), у 44 — повышенное артериальное давление (АД), 50 человек — курили. Имеющих НФА считали студентами, ограничивающихся только занятиями в рамках учебной программы по физической подготовке (< 4 часов в неделю).

ФРА оценивали в соответствии с требованиями кооперативного исследования «Эпидемиология и профилактика основных факторов риска ИБС и АГ среди студентов различных регионов» [12].

В контрольную группу-I вошли 30 здоровых, физически активных мужчин-студентов < 25 лет без ФРА, ДЭ и спортивных разрядов, у которых ФТ не проводились. В контрольную группу-II составили 30 здоровых мужчин-студентов < 25 лет с НФА, другими ФРА и ДЭ, у которых ФТ также не проводились.

Всем обследованным мужчинам выполнили пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) предплечья и с гипервентиляцией (ПГВ) с определением толерантности к физической нагрузке (ТФН) по общепринятым протоколам [13-15].

Показатели нейровегетативного статуса (НВС) в покое и вегетативную реактивность (ВР) при ПГВ исследовали с помощью кардиоинтервалографии (КИГ). По методике Р.М. Баевского [16] рассчитывали следующие показатели: моду (Мо) — активность гуморального канала регуляции вегетативной нервной системы (ВНС); амплитуду моды (Амо) — степень влияния симпатического отдела; □Х — оценка степени влияния парасимпатического отдела; индекс напряжения (ИН) — показатель уровня централизации регуляции ВНС сердечного ритма. Определяли в динамике частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Реовазографию (РВГ) предплечья в исходном состоянии и при проведении ПРГ и ПГВ выполняли с помощью реографа Р4-02 по стандартной методике. Оценивали следующие параметры: РИ (Ом) — отношение амплитуды реографической волны к величине стандартного калибровочного импульса для определения величины кровенаполнения; В/А (%) — отношение величины максимального систолического значения венозной компоненты к величине амплитуды артериальной компоненты, позволяющее определять величину периферического сосудистого сопротивления (ПСС); показатель ВО (%) — отношение средней скорости убывания реограммы на последней четверти периода к средней скорости систолического нарастания венозной компоненты для оценки состояния венозного оттока крови из исследуемой области.

Диаметр (D) плечевой артерии (ПА) измеряли по методу, предложенному Celermajer D, et al [13], используя ультразвуковые сканеры систем Acuson 128 Р 10 (США) и SIGMA 44 HVCD (Франция). ЭЗВД ПА исследовали в триплексном режиме (двумерное сканирование, цветное картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью электрокардиограммы (ЭКГ), в покое, во время ПРГ и дополнительно измеряя диаметр ПА на пике ПГВ. Помимо D артерии, оценивали пиковую (Vps) скорость кровотока в покое, во время ПРГ и ПГВ. Расчет показателей в покое и на фоне ПРГ и ПГВ осуществляли с видеокассеты. Все изучаемые параметры рассчитывались в одних и тех же временных точках.

Для определения ТФН учитывали исходные значения систолического и диастолического АД (САД_{исх}, ДАД_{исх}), двойное произведение (ДП) в покое и при максимальной нагрузке (ДП_{покой}, ДП_{макс}).

После обследования у лиц основной группы, с учетом общепринятых рекомендаций разных авторов [9-11,15], проводили ФТ по следующему протоколу: занятия происходили во второй половине дня, 3 раза в неделю, по непрерывно ступенеобразно возрастающей методике. Начальный этап занятия — мощность нагрузки 50 Вт (скорость педалирования 60 об/мин), кратность последующих ступеней 25 Вт, продолжительность каждой ступени 5 минут. По достижении ЧСС 150 уд/мин переходили на основной (тренировочный) этап. Для этого темп нагрузки (ЧСС 150 уд/мин) выдерживался в течение 5-15 мин. После чего переходили на восстановительный этап, включающий в себя период с педалированием. Для этого мощность нагрузки через каждые 3 мин постепенно снижали на 25 Вт (скорость педалирования 30 об/мин) до достижения ЧСС 100-90 уд/мин. Затем педалирование прекращали и отсчитывали время восстановления (ВВ). Таким образом, общее время одной ФТ составило 30-45 минут. При этом 30 человек тренировали 1 месяц (подгруппа-1М); 30 — 2 месяца (подгруппа-2М) и 30 — 3 месяца (подгруппа-3М). Сразу после тренировочного цикла исследовали липидный спектр, индекс Кетле (ИК), ТФН, ДП (индекс Робинсона) покоя и нагрузки, ВВ. Регистрировали САД, ДАД, ЭКГ, КИГ, а также выполняли доплер-ангиографию ПА и РВГ в покое, при ПРГ и ПГВ.

При статистической обработке материала использовали непараметрический критерий Ван дер Вардена и корреляционный анализ Спирмэна. Дескриптивные статистики представлены как M+m. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Статистический анализ выполнялся

в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail: point@stn.tomsk.ru) с использованием пакетов SAS 9 и SPSS 13.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных групп, основные показатели регионарной гемодинамики и нейровегетативного статуса в состоянии покоя до тренировок отражены в таблице 1. У всех лиц с ФРА по сравнению с группой контроля-I отмечались более высокие значения практически всех показателей липидного спектра и ИК, а также более высокими оказались параметры САД и ДП_{покой}; наблюдалось существенное снижение кровенаполнения предплечья, увеличение ПСС, тенденция к замедлению венозного оттока крови и гиперреактивность центрального контура регуляции ВНС. Межгрупповых различий групп с ФРА и контроля-II не было выявлено. Степень изменения и абсолютные значения показателей регионарной гемодинамики в группах обследованных на пике ПРГ и ПГВ, а также параметры ВР и ТФН до тренировок приведены в таблице 2. В группе с ФРА и контроля-II фактически по всем изучаемым параметрам обнаружено нарушение сосудистой реактивности и ВР, включая снижение показателя ЭЗВД ПА, выраженную вазоконстрикцию ПА, асимпатикотоническую ВР, низкий уровень ТФН — $103 \pm 10,5$ Вт, ($p=0,008$) и более продолжительное ВВ после ФН — $7,7 \pm 1,5$ мин, ($p=0,0001$).

Основные показатели, отражающие тренировочный эффект после ФТ отображены в таблице 3. В подгруппе-1М, практически по всем параметрам получена положительная динамика: ЭЗВД составила $10,9 \pm 1,9\%$; ТФН $120 \pm 4,6$ Вт; ИН снизился со $199,0 \pm 23,6$ у.е. до $59,7 \pm 10,8$ у.е. Тем не менее, отмечен недостаточный тренировочный эффект по сравнению с исходом по САД, ЧСС, ДП, уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и индексу атерогенности (ИА). Констрикция ПА на пике ПГВ уменьшилась до $-3,8 \pm 0,6\%$, однако значимо не отличалась от контроля-II.

Тренировка в течение 2 месяцев оказалась более эффективной — по всем показателям получена существенная динамика. Показатель ЭЗВД составил $12,9 \pm 2,0\%$, ТФН $123 \pm 4,3$ Вт на фоне эффективного снижения гиперреактивности центрального контура ВНС с $230,9 \pm 26,9$ до $61,4 \pm 10,2$ у.е.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп, показатели регионарной гемодинамики и НВС в состоянии покоя до тренировок ($M \pm m$)

Показатель	Группа с ФРА (n=90)	Группа К-I (n=30)	Группа К-II (n=30)	Уровень значимости ФРА и К-I
Возраст, лет	21,3±2,0	22,7±3,0	21,8±1,1	0,4
ИК, кг/м ²	23,3±1,07	21,3±0,7	23,3±1,7*	0,0001
Общий ХС, ммоль/л	4,2±0,5	3,8±0,4	4,2±0,5*	0,008
Триглицериды, ммоль/л	1,23±0,3	1,01±0,2	1,24±0,3*	0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	2,53±0,3	2,06±0,3	2,54±0,3*	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04±0,2	1,24±0,2	1,1±0,2	0,02
ИА	2,93±0,4	2,01±0,3	2,92±0,4*	0,0005
САД, мм рт.ст.	126,6±4,5	118,0±4,9	126,6±4,5*	0,0005
ДАД, мм рт.ст.	78,8±4,1	76,8±3,9	78,8±4,1	0,3
ЧСС, уд/мин	70,4±5,1	68,2±4,9	70,4±5,1	0,23
ДППОКОЙ	85,6±10,1	79,4±9,4	85,4±9,1*	0,005
D, см	0,41±0,02	0,42±0,01	0,41±0,03	0,15
РИ, Ом	0,03±0,01	0,06±0,01	0,03±0,01*	0,0001
В/А, %	80,5±3,0	65,2±5,9	79,8±1,9*	0,0001
ВО, %	9,69±1,9	6,1±1,4	9,47±1,6*	0,05
X, сек	0,25±0,02	0,25±0,02	0,25±0,03	0,68
Амо, %	22,1±0,7	20,4±0,7	22,5±0,4	0,35
Мо, сек	0,85±0,13	0,83±0,12	0,85±0,11	0,11
ИН, у.е.	206,2±9,1	63,0±4,7	202,7±8,3*	0,0001

Примечание: * - достигнутый уровень значимости $\leq 0,02$ между группой контроля-I (К-I) и контроля-II (К-II). Сравнительная оценка группы с ФРА и контролем-II не отражена, т.к. значимых межгрупповых различий не

Таблица 2

Степень изменения ($\Delta\%$) и абсолютные значения (абс.) показателей регионарной гемодинамики в группах мужчин на пике ПРГ и ПГВ; параметры вегетативной реактивности на пике ПГВ и ТФН до тренировок ($M \pm m$)

Показатель	Группа с ФРА (n=90)	Группа К-I (n=30)	Группа К-II (n=30)	Уровень значимости ФРА и К-I
На пике ПРГ:				
D, (%)	6,3±1,6	12,6±1,4	6,1±1,4*	0,0001
ЧСС, (%)	10,1±2,5	2,1±0,9	9,0±1,8*	0,002
РИ, (%)	19,8±7,3	34,1±7,2	17,8±5,3*	0,0001
В/А, (%)	-0,61±0,2	1,5±0,4	-0,32±0,1*	0,008
В/А (абс.), %	79,7±2,1	66,1±5,5	77,9±2,4*	0,0004
ВО, (%)	27,6±3,2	14,7±2,4	25,3±2,2*	0,005
На пике ПГВ:				
D, (%)	-7,3±2,07	-2,7±0,7	-6,3±1,97*	0,003
ЧСС, (%)	1,8±0,4	-2,4±0,7	1,8±0,4*	0,02
РИ, (%)	-14,5±3,3	-0,1±0,008	-14,5±3,3*	0,0001
В/А (абс.), %	68,6±3,8	58,1±3,0	68,6±3,8*	0,0001
ВО (абс.), %	18,23±2,1	13,31±1,9	18,23±2,1*	0,05
Реактивность ВНС:				
$\Delta X_{\text{пик}}/\Delta X_{\text{фон}}$, сек	1,16±0,5	1,07±0,3	1,18±0,6*	0,03
Амопик/Амофон, %	1,21±0,09	1,22±0,09	1,22±0,08	0,46
Мопик/Мофон, сек	1,05±0,5	1,06±0,4	1,04±0,4	0,64
ИНпик/ИНфон, усл. ед.	0,31±0,5	0,70±0,6	0,35±0,7*	0,0001
Работоспособность:				
ТФН, ватт	103,0±1,9	125,0±2,2	100,0±2,9*	0,008
ДПМАКС, у.е.	257,0±11,9	255,0±12,3	260,0±12,3	0,57
ВВ, мин	7,7±1,1	2,75±0,5	6,8±1,1*	0,0001

Примечание: * - достигнутый уровень значимости $\leq 0,02$ между группой контроля-I (К-I) и контроля-II (К-II). Сравнительная оценка группы с ФРА и контролем-II не отражена, т.к. значимых межгрупповых различий не наблюдалось.

Результат 3-месячных тренировок показал максимальный уровень ТФН $136,0 \pm 6,2$ Вт и минимальное ВВ $4,63 \pm 0,9$ мин по сравнению с исходным уровнем и контролем-II. Однако обнаружилась тенденция к ухудшению

ЭЗВД, снижению ХС ЛВП, недостаточному корректирующему влиянию на величину САД и явному перенапряжению центрального контура регуляции ВНС – ИН в покое снизился со $190,1 \pm 36,4$ всего до $96,9 \pm 10,7$ у.е.,

Таблица 3

Достигнутый тренировочный эффект по основным клинико-инструментальным показателям и липидному спектру крови в обследованных группах сразу после ФТ различной продолжительности (M±m)

Показатель	Подгруппа 1-М (n=30)	Подгруппа 2-М (n=30)	Подгруппа 3-М (n=30)
ИК, кг/м ²	22,4±0,8	22,5±0,8	21,9±0,7
Общий ХС, ммоль/л	3,64±0,3	3,61±0,4	3,58±0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,01±0,2	1,02±0,2	0,98±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	*2,53±0,3**	2,06±0,3	1,96±0,3
ХС ЛВП, ммоль/л	*1,11±0,2**	1,23±0,2	*1,09±0,2**
ИА	*2,63±0,4**	2,2±0,3	2,6±0,4
САД, мм рт. ст.	*121,8±4,7**	120,9±4,9	*123,1±5,8**
ДАД, мм рт. ст.	77,2±4,6	76,8±3,9	74,7±4,6
ЧСС, уд/мин	*68,3±5,3**	63,1±6,2	66,8±5,5
ДППОКОЙ	*81,9±7,4**	76,2±6,2	82,2±5,9
В/А, % (покой)	70,5±4,1	70,7±2,2	71,1±2,5
ИН, (у.е.) в покое	59,7±10,8	61,4±10,2	96,9±10,7
D, (%) на пике ПРГ	10,9±1,9	12,9±2,0	11,9±1,7
РИ, (%) на пике ПРГ	38,4±6,3	39,6±5,4	39,8±6,8
D, (%) на пике ПГВ	-3,8±0,6**	-2,2±0,7	-2,6±0,6
РИ, (%) на пике ПГВ	-0,8±0,05	-1,3±0,06	-0,3±0,06
ИН, (у.е.) на пике ПГВ	40,3±4,9**	42,4±7,2	*44,5±7,3**
ТФН, ватт	120,0±4,6	123,0±4,3	136,0±6,2
ВВ, сек	4,84±0,9	4,86±0,8	4,63±0,9

Примечание: * - отсутствие значимого различия (p>0,05) в сравнении исходом до тренировок; ** - с контролем-П. Значимых различий с контролем-І не наблюдалось.

а в ответ на ПГВ отмечена тенденция к его увеличению.

Обсуждая полученные результаты необходимо отметить, что выполнение ФН в основном обеспечивается за счет двух параллельно развивающихся процессов: массивная и срочная вазодилатация в работающей мускулатуре; обеспечение необходимого уровня среднего АД для поддержания адекватной возросшему метаболизму перфузии работающей мускулатуры. При этом главная роль в развитии рабочей гиперемии отводится как местным метаболическим факторам, так и механизму ЭЗВД [3]. В то время как, эфферентной симпатической активности и адренергической вазоконстрикции в работающих мышцах, вызванных гипервентиляцией, противостоит известный механизм функционального симпатолитиза [17].

В этой связи, обнаруженная гиперактивность центрального контура регуляции ВНС, спастическое состояние регионарного кровообращения, высокий показатель индекса Робинсона в покое, включая нарушение ЭЗВД, резкую вазоконстрикцию ПА и асимпатикотоническую реактивность на гипервентиляцию, фактически предсказали низкую работоспособность у молодых мужчин с ФРА и ДЭ. Важным оказалось то, что ТФН в основном ассоциировалась с изменениями показателей ПСС и НВС при гипервентиляции, отражая связь, преимущественно с состоянием констрикторных механизмов. Подтверждением тому служат обратные корреляции уровня ТФН с уровнем активности центрального контура ВНС (r=-0,51; p=0,006), симпатического отдела ВНС (r=-0,52; p=0,005) и ПСС в покое (r=-0,55; p=0,0001), а также положительные корреляции ТФН с активностью гуморального канала ВНС (r=0,51; p=0,006) и диаметром ПА (r=0,43; p=0,02) на пике ПГВ. ВВ также имело обратную корреляцию с приростом ПСС на пике ПРГ (r=-0,54; p=0,003) и ТФН (r=-0,50; p=0,005). Наконец, индекс Робинсона в покое показывал прямую корреляцию с уровнем активности центрального контура в покое (r=0,56; p=0,0004). Таким образом, было установлено, что NO-зависимые нарушения сосудистой и вегетативной реактивности лимитируют функцию кислород-транспортной системы и «реципиентной» (мышечной) ткани, поглощающей кислород, снижая резерв энергообразования и максимальные, аэробные способности организма у молодых мужчин с ФРА и ДЭ [10].

Оценивая системный структурно-функциональный след в ходе ФТ, следует заметить, что одномесечные ФН имели неполный, а трехмесечные — чрезмерный эффект. В то время как ФН в течение 2 месяцев оказались и эффективными, и безопасными. Другими словами, можно предположить, что в течение первого месяца

Оценивая системный структурно-функциональный след в ходе ФТ, следует заметить, что одномесечные ФН имели неполный, а трехмесечные — чрезмерный эффект. В то время как ФН в течение 2 месяцев оказались и эффективными, и безопасными. Другими словами, можно предположить, что в течение первого месяца

ФН еще только начинает формироваться долгосрочная адаптация к ФН у молодых мужчин с ДЭ [2]. Тогда как 3-месячные тренировки, по-видимому, приводят к повышению «цены» долгосрочной адаптации, которая проявляется как в прямом «изнашивании» функциональной системы, на которую падает главная нагрузка, так и в виде отрицательных перекрестных эффектов, т.е. нарушений функционирования органов и систем, не связанных непосредственно с выполнением больших ФН. Об этом свидетельствует ухудшение в подгруппе-3М параметров сосудистой реактивности, напряжение центрального контура регуляции ВНС, недостаточное корректирующее влияние на САД и снижение уровня ХС ЛВП. Это дополнительно было подтверждено наличием отрицательной корреляции САД с показателем ПСС при ПГВ ($r=-0,47$; $p=0,02$), уровня общего ХС и ХС ЛНП с ВР парасимпатического отдела ВНС ($r=-0,54$; $p=0,02$ и $r=-0,69$; $p=0,001$), уровня ХС ЛВП с ЧСС и ДП покоя ($r=-0,49$; $p=0,03$ и $r=-0,59$; $p=0,001$), а также прямой корреляции значений ИА с выраженностью вазоконстрикции ПА при ПГВ ($r=0,67$; $p=0,01$). Вероятно, что ФТ высокой интенсивности (в данном случае продолжительностью >2 месяцев) у мужчин с ФРА и ДЭ вызывают в липид-транспортной системе крови изменения атерогенной направленности [18]. Поэтому целесообразно тренирующимся после 2-месячных ФТ сделать небольшой перерыв до одного месяца, либо в течение этого месяца уменьшить интенсивность ФН, после чего вновь вернуться в прежний режим, длительно поддерживая, таким образом, высокий уровень своей ФА и соматического здоровья.

Таким образом, 2-месячная продолжительность ФТ, являясь эффективной для коррекции NO-зависимых нарушений сосудистой реактивности, обеспечивала функциональное повышение вегетативного и адаптационного резервов организма, а также устойчивое экономное функционирование основных систем при увеличении мышечной работы [1,2]. Решающим при этом являлось то, что предложенный протокол ФТ выполнялся с четким соблюдением принципов постепенности, повторности, дозирования — контроль наименьшего уровня ЧСС, ниже которого не возникает тренировочного

эффекта, и индивидуальности. Кроме того, контролировались адекватность и эффективность ФТ, выражающиеся в физиологической реакции на ФН [10]. К примеру, во время занятия сохранялось ощущение возможности для усиления интенсивности ФН, оставались свободное ритмичное дыхание и желание продолжать работу; сразу после занятия — хорошее самочувствие, сопровождаемое ощущением «мышечной радости», ЧСС в течение 3 минут >100 уд/мин; между тренировочными занятиями — ощущение общей усталости сохранялось не более 2 часов после ФТ; желание тренироваться; через 2 часа после тренировки и водных процедур ЧСС <80 уд/мин; локальное утомление (чувство усталости в мышцах) сохранялось не более 12 часов.

Использование корректирующего влияния ФТ на ДЭ, регионарную гемодинамику, вегетативный статус и основные ФРА открывает новые перспективы активной первичной профилактики ССЗ среди молодых мужчин «группы риска». При этом наиболее успешные результаты, как показало исследование, следует ожидать от проведения профилактических мероприятий в студенческой среде.

Выводы

NO-зависимые нарушения сосудистой регуляции и ВР лимитируют функцию кислород-транспортной системы и «реципиентной» (мышечной) ткани, поглощающей кислород, снижая резерв энергообразования и максимальные, аэробные способности организма у студентов с ФРА и ДЭ.

Одномесечная продолжительность ФТ с целью коррекции ДЭ и основных ФРА является недостаточной, трехмесячная — проатерогенной, в то время как двухмесячный период ФТ формирует оптимальный уровень соматического здоровья и снижение уровней ФРА у тренировавшихся студентов.

Предлагаемый протокол ФТ с целью коррекции NO-зависимых нарушений регионарной гемодинамики и модификации ФРА повышает эффективность мероприятий первичной профилактики в «группах риска» по ССЗ у молодых мужчин и, в первую очередь, среди студенческой молодежи.

Литература

1. Солодков А.С. Адаптация в спорте: состояние, проблемы, перспективы. Физиол человека 2000; 26(6): 87-93.
2. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Москва «Медицина» 1988.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце легкие: Патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких. Томск «СТТ» 2004.
4. Дудко В.А., Соколов А.А. Моделированная гипоксия в клинической практике. Томск «СТТ» 2002.
5. Забина Е.Ю., Муравов О.И. «Влияние физической активности на здоровье: обзор эпидемиологических исследований». Профил забол укреп здор 1998; 4: 36-42.
6. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Орлов А.А. Коррекция сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3), ч. 1: 24-35.
7. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normotensive As Well As Hypertensive Subjects Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide Exercise Relaxation. Circulation 1999; 100: 1194-202.
8. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. FASEB J 2000; 14(12): 1685-96.
9. Ефремушкина А.А., Акимочкина А.Г., Ефремушкин Г.Г. Амбулаторный этап реабилитации больных, перенесших острый коронарный синдром. Кардиоваск тер профил 2004; 3(1): 46-50.
10. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. Серия Гипократ. Ростов-на-Дону «Феникс» 2000.
11. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. Москва «Медицина» 1990.
12. Шамарин В.М. Эпидемиология и профилактика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди молодежи. Москва 1993.
13. 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.
14. Nacao K, Ohushi M, Yoshimura M, et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. Am J Cardiol 1997; 80: 545-9.
15. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Часть 1. Кардиология 1995; 3: 74-82.
16. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. Москва «Медицина» 1979.
17. Демченко И.Т. Метаболические факторы регуляции. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Под ред. Б.И. Ткаченко. Ленинград «Наука» 1986.
18. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология 2003; 3: 43-9.

Поступила 24/06-2005

Оценка эффективности, безопасности, влияния на когнитивные функции и эмоциональную сферу антигипертензивной терапии амлодипином у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Т.С. Полятыкина, И.Е. Мишина, Г.И. Булычев, В.А. Геллер, Г.И. Севастьянова, Л.В. Китаева, О.Е. Колобова

Ивановская государственная медицинская академия Росздрава. Иваново, Россия

Effectiveness, safety, cognitive and emotional effects of amlodipine antihypertensive therapy in women with mild to moderate arterial hypertension

T.S. Polyatykina, I.E. Mishina, G.I. Bulychev, V.L. Geller, G.I. Sevastyanova, L.V. Kitaeva, O.E. Kolobova

Ivanovo State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Ivanovo, Russia

Цель. Оценить эффективность и безопасность, а также влияние на когнитивные функции и эмоциональную сферу лечения амлодипином в монотерапии и в комбинации с тиазидовым диуретиком у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 30 женщин в возрасте 35-50 лет с АГ I-II степеней, которые получали монотерапию амлодипином – 2,5-5 мг/сут. с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут. и добавлением при необходимости гипотиазида 25 мг/сут. Для исследования когнитивной функции и эмоциональной сферы были использованы корректурная проба, метод «Расстановки чисел», госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), методика измерения уровня тревожности Тейлора.

Результаты. У 96,4% больных лечение амлодипином позволило достичь «целевого» уровня артериального давления (АД), при этом монотерапия была эффективна в 67,8% случаев. У 28,6% больных потребовалась комбинация амлодипина с гипотиазидом. В ходе лечения отмечалось значительное улучшение показателей концентрации внимания пациентов, достоверное снижение чувства тревоги и выраженное уменьшение депрессии. Отмечена высокая приверженность пациентов лечению и низкая частота выявления побочных эффектов.

Заключение. Амлодипин является эффективным препаратом, позволяющим контролировать АД; дополнительно он положительно влияет на психоэмоциональную сферу и функцию внимания, обеспечивая высокую приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, когнитивная функция, тревожность.

Aim. To assess effectiveness, safety, cognitive and emotional effects of amlodipine as monotherapy and in combination with thiazide diuretic in middle-aged women with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 30 women aged 35-50 years with Stage I-II AH, receiving amlodipine monotherapy (2,5-5 mg/d, with dose titration to 10 mg/d), and in combination, if needed, with hypothiazide (25 mg/d). Cognitive function and emotional status were assessed by correcting test, number sorting test, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Taylor anxiety scale.

Results. In 96,4% of the patients, amlodipine therapy resulted in reaching target blood pressure (BP) levels, and monotherapy was effective in 67,8% of the cases. Amlodipine and hypothiazide combination was necessary for 28,6% of the patients. Treatment was associated with significant improvement in attention concentration parameters, decreased levels of anxiety and depression, as well as high treatment compliance and low adverse event rates.

Conclusion. Amlodipine is effective for BP control, being also characterized by beneficial influence on psycho-emotional status and by high treatment compliance.

Key words: Arterial hypertension, treatment, cognitive function, anxiety.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (4932) 23-72-87; 29-20-18

e-mail: mishina@il.ru

Актуальность

Артериальная гипертония (АГ), являясь самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), вносит основной вклад в показатели заболеваемости и смертности. При этом ежегодный показатель смертности у женщин выше, чем у мужчин [1]. Недооценка риска ССЗ у женщин сменилась в последние десятилетия ростом интереса к проблемам женского здоровья [2,3].

Протективные свойства антигипертензивных препаратов в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии АГ. В последние годы к числу так называемых конечных точек в лечении АГ присоединилась чрезвычайно важная смежная с неврологией и психиатрией проблема когнитивной дисфункции [4]. АГ служит основным фактором риска (ФР) развития и прогрессирования сосудистой деменции, которая сопровождается нарушением высших психических функций, резким ухудшением качества жизни и социальной адаптации больных, существенно повышает затраты на лечение [5]. Другими ФР развития деменции являются в порядке значимости сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП), курение и отягощенная наследственность.

В настоящее время можно считать доказанной необходимость стойкого снижения артериального давления (АД) до целевых значений для успешной профилактики сосудистой деменции. В ходе клинических исследований накапливаются данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, что позволяет рекомендовать их назначение в первую очередь пациентам с высоким риском когнитивных нарушений.

Если состояние когнитивных функций у пожилых больных АГ изучено достаточно хорошо [6], то состояние высших психических функций у пациентов с АГ в более молодом возрасте практически не исследовалось, хотя социальная значимость проблемы очевидна. Больные АГ среднего возраста — это трудоспособный контингент, и нарушения памяти, мышления и/или внимания имеют для них самые серьезные последствия. В единичных работах отмечалось, что у этого контингента больных широко распространены нарушения внимания и негрубые расстройства памяти, что отличает их от здоровых лиц [5]. Профилактика и лечение сосудистой

деменции и когнитивных нарушений, прежде всего, должны включать адекватную коррекцию АД препаратами 24-часового действия, обеспечивающими надежный контроль АД в течение суток и отсутствие его высокой вариабельности, что особенно важно в плане влияния антигипертензивной терапии на головной мозг.

Препаратами первого ряда в лечении больных АГ с цереброваскулярными заболеваниями являются дигидропиридины III поколения, в т.ч. амлодипин. Эти препараты улучшают мозговую кровоток за счет дилатации артериол и положительного влияния на эндотелиальную функцию. В крупном исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) показано, что дигидропиридины III поколения способны тормозить прогрессирование ранних стадий атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы у больных АГ.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности, а также влияния на состояние когнитивных функций и эмоциональную сферу лечения амлодипином (Кардилопин®, Эгис АО, Венгрия) в монотерапии и в комбинации с тиазидовым диуретиком у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

В исследование были отобраны 30 женщин в возрасте 35–50 лет (средний возраст — $44,3 \pm 1,15$) с установленным диагнозом гипертонической болезни (ГБ) — АГ I–II степеней в соответствии с Российскими рекомендациями 2004 (ВНОК, второй пересмотр): АД систолическое (САД) 140–179 мм рт.ст. и/или АД диастолическое (ДАД) 90–109 мм рт.ст. Степень АГ определялась при повторных офисных измерениях АД с интервалом > 4 часов у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию.

Длительность заболевания АГ составила 1–12 лет, в среднем $7,07 \pm 0,98$. С I стадией ГБ — 8 человек (26,7%), со II — 22 (73,3%). До исследования I степень АГ выявлена у 12 (40%), а II степень у 18 (60%) пациенток. Низкий риск осложнений определялся у 1 пациентки (3,3%), средний — у 7 (23,3%), высокий — у 17 (56,7%), очень высокий — у 5 (16,7%).

В исследование не были включены больные со стойким повышением САД ≥ 180 мм рт.ст., ДАД ≥ 110 мм рт.ст.; с вторичной АГ; с тяжелой печеночной, почечной или сердечной недостаточностью; с атриовентрикулярной блокадой II–III степеней; с невозможностью временной отмены антигипертензивных препаратов; применяющие ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), нейролептики, симпатомиметики, опиоиды, антидепрессанты.

У пациенток оценивались следующие ФР: ожирение, отягощенная наследственность, ДЛП, курение, низкая физическая активность (НФА), особенности питания. Увеличение массы тела (МТ) отмечено у большинства женщин — 73,3% (n=22), из них: избыточная МТ выявлена у 11 женщин (36,7%), ожирение 1 степени — у 9 (30%), 2 степени — у 1

(3,3%), 3 степени — у 1 (3,3%); средний индекс МТ (ИМТ) был $29,5 \pm 1,09$ кг/м². Окружность талии в среднем составляла $90,36 \pm 2,25$ см, что свидетельствовало о преобладании абдоминального ожирения и высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Отягощенная наследственность по АГ имела место у 24 женщин (80%), ДЛП — у 9 (30%), курили — 6 пациенток (20%). Особенности питания — склонность к соленой, сладкой, богатой животными жирами пище, питание преимущественно в вечернее время отмечали 7 женщин (23,3%). НФА была у 17 больных (56,7%).

Нарушение углеводного обмена диагностировано у 3 из 30 обследуемых (10%), из них СД 2 типа (СД-2) страдали 2 пациентки (6,7%), нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 1 (3,3%).

Большинство больных наблюдались в поликлинике нерегулярно — 27 (90%), регулярно — только 2 пациентки (6,7%), совсем не наблюдались 1 женщина (3,3%).

Всем больным, при необходимости, после «отмывочного» периода в 2 недели назначали Кардиопин® — 2,5–5 мг/сут. с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут. Части из них, не достигших «целевого» АД (140/90 мм рт.ст.), потребовалось назначение комбинированной терапии: добавление гипотиазида 25 мг/сут.

В соответствии с протоколом исследования пациентки нанесли 5 визитов в течение 14 недель.

Визит 1 (нед-2) — скрининг, информированное согласие, отмена антигипертензивных средств, психологическое тестирование.

Визит 2 (Д0) — включение, оценка изучаемых параметров; назначение Кардиопина® в дозе 2,5–5 мг/сут.

Визит 3 (М1) — оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению; удвоение дозы Кардиопина® при необходимости.

Визит 4 (М2) — оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению; у больных, не достигших целевого АД (140/90 мм рт.ст.), добавление 25 мг/сут. гипотиазида.

Визит 5 (М3) — завершение, оценка эффективности, переносимости, приверженности лечению и проведение психологического тестирования.

В качестве методов исследования когнитивной функции (функции внимания) и эмоциональной сферы (уровень тревоги и депрессии) были использованы стандартизированные психологические методы и шкалы [7–9]:

- корректурная проба (буквенный вариант) — для оценки объема и концентрации внимания;
- метод «Расстановки чисел» — для оценки произвольного внимания;
- госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), предназначенная для скринингового выявления тре-

воги и депрессии у пациентов соматического стационара;

- метод измерения уровня тревожности Тейлора в адаптации Норакидзе.

Полностью курс лечения Кардиопином® завершили 28 женщин; 1 пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с плановой госпитализацией в стационар, другая — из-за возникшего отека голеней и стоп на фоне терапии Кардиопином® в дозе 5 мг/сут.

В группу сравнения (контрольную) были включены пациенты, которые наблюдались участковыми врачами поликлиник г. Иванова и получали в качестве антигипертензивных препаратов эналаприл различных фирм-производителей в дозе 5–10 мг/сут. или комбинацию эналаприла с гипотиазидом (25 мг/сут.). Группы были сравнимы по полу, возрасту и тяжести АГ. Больным группы сравнения проводили психологическое тестирование в начале исследования и через 3 месяца лечения эналаприлом или комбинацией эналаприла с гипотиазидом.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась на базе пакета Программ «Биостат». При оценке достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента и показатель соответствия χ^2 .

Результаты

Наиболее частыми жалобами до начала исследования были: головная боль — у 20 больных (66,7%), головокружение — у 10 (33,3%), боль в груди — у 12 (40%), одышка — у 12 (40%). Отсутствовали жалобы у 5 пациенток (16,7%).

До начала лечения средние по группе значения САД составляли $161,63 \pm 2,69$ мм рт.ст., ДАД — $99,63 \pm 1,84$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — $74,27 \pm 1,61$ уд/мин.

В ходе исследования, начиная с 8 недели лечения, отмечалось достоверное ($p < 0,0001$) снижение САД и ДАД по сравнению с исходными показателями (до лечения). На фоне проводимой терапии ЧСС значительно не изменялась (таблица 1).

Динамика САД, ДАД и ЧСС на протяжении лечения представлена на рисунке 1.

Целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) при приеме 2,5 мг Кардиопина® в сутки достигли 2 пациентки (7,1%); 5 мг/сут. — 11 женщин (39,3%);

Таблица 1

Показатели САД, ДАД и ЧСС на протяжении исследования (М±m)

	2 неделя	5 неделя	8 неделя	11 неделя	14 неделя
	1	2	3	4	5
САД, мм рт.ст.	$161,63 \pm 2,69$	$158,6 \pm 2,31$	$147,9 \pm 2,04^*$	$140,3 \pm 1,60^*$	$135,5 \pm 1,41^*$
ДАД, мм рт.ст.	$99,63 \pm 1,84$	$95,8 \pm 3,32$	$91,67 \pm 1,06^*$	$86,93 \pm 0,96^*$	$83 \pm 1,14^*$
ЧСС, уд/мин.	$74,27 \pm 1,61$	$73,23 \pm 1,44$	$74,4 \pm 0,98$	$74,33 \pm 1,01$	$73,79 \pm 1,17$

Примечание: * — достоверные различия показателей по сравнению с исходными значениями (2 неделя исследования) ($p < 0,0001$).

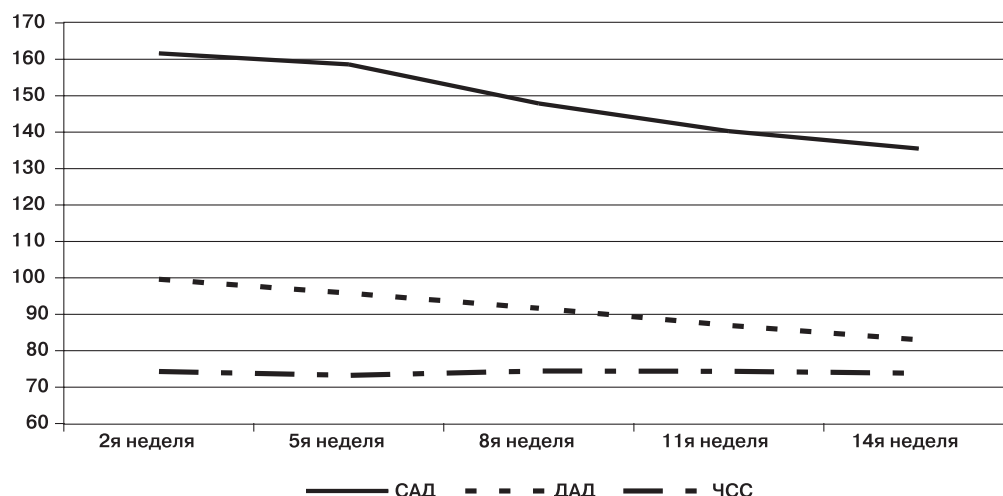


Рис. 1 Динамика САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения Кардилопином®.

10 мг/сут. — 7 больных (25%); 8 пациенткам (28,6%) потребовалось назначение комбинированной терапии: 10 мг/сут. Кардилопина® и 25 мг/сут. гипотиазида (рисунок 2). Не нормализовалось АД у 1 больной (3,6%), отказавшейся от приема гипотиазида из-за опасения за возможные побочные эффекты этого диуретика.

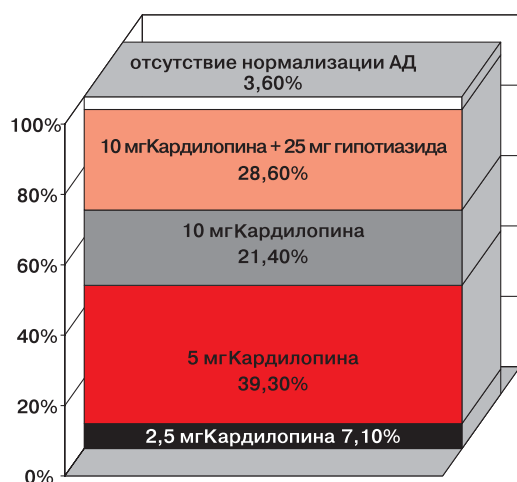


Рис. 2 Количество пациенток с нормализацией и отсутствием нормализации АД при приеме Кардилопина® и в комбинации с гипотиазидом.

На фоне терапии количество жалоб у включенных в исследование женщин значительно уменьшилось: одышка продолжала беспокоить только 2 пациенток (7,1%), ощущение «прилива» отмечала 1 больная (3,6%), жалобы отсутствовали у 25 (89,3%).

Переносимость терапии как хорошую оценили 27 больных (96,4%) из 28 участвовавших в исследовании до его окончания. Одна пациентка оценила переносимость терапии как

удовлетворительную из-за побочного эффекта в начале лечения в виде головной боли.

Согласно «Корректирующей пробе» достоверных различий объема активного внимания до и после лечения не удалось выявить ни в основной, ни в контрольной группах. Вероятно, это связано с недостаточной продолжительностью лечения. Однако у 19 пациентов основной группы (67,9%), получавших Кардилопин®, отмечено улучшение концентрации внимания; в контрольной группе улучшение имело место только у 14 пациенток (46,7%).

По методике «Расстановки чисел» улучшение внимания у больных, получавших Кардилопин®, наблюдалось у 17 женщин (60,7%), тогда как в группе сравнения положительные изменения произошли только у 13 (43,3%).

По данным шкалы HADS до лечения у 11 больных основной группы выявлены умеренно выраженная («субклиническая»), у 2 — выраженная («клинический уровень») тревога, у 7 пациенток — умеренная депрессия. Больных с выраженной депрессией в этой группе не было. Среди лечившихся эналаприлом, у 12 была диагностирована умеренно выраженная («субклиническая»), у 3 — выраженная («клинический уровень») тревога. У 6 пациенток наблюдалась умеренная («субклиническая») и у 1 — выраженная («клинический уровень») депрессия. После лечения Кардилопином® ни у одной пациентки не обнаружены депрессивные расстройства, уровень тревоги уменьшился более чем в 2,5 раза (таблица 2).

Достоверное ($p < 0,05$) снижение тревожности в основной группе было отмечено при

Таблица 2

Динамика показателей тревоги и депрессии (по данным Шкалы HADS) в ходе лечения Кардиопином® и эналаприлом (M±m)

Уровень тревоги и депрессии	Кардиопин® (n=28)		Эналаприл (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Умеренная тревога	11 (39,3%)	4 (14,3%)	12 (40%)	5 (16,7%)
Выраженная тревога	2 (7,1%)	1 (2,57%)	3 (10%)	1 (3,3%)
Умеренная депрессия	7 (25%)	-	6 (20%)	4 (13,3%)
Выраженная депрессия	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)

тестировании по Шкале Тейлора: суммарный средний уровень тревожности у больных, принимавших Кардиопин®, до лечения составил $29,5 \pm 3,02$ балла (высокий уровень тревожности), после лечения — $22,3 \pm 1,89$ балла (средний уровень тревожности).

В группе сравнения различия в уровнях тревожности до ($29,5 \pm 3,36$ балла) и после лечения ($25,4 \pm 3,67$ балла) не имели статистической достоверности ($p=0,413$).

Таким образом, Кардиопин® является эффективным препаратом, позволяющим контролировать АД у 67,8% женщин с мягкой и умеренной АГ при монотерапии и у 28,6% пациенток при использовании комбинации с 25 мг/сут. гипотиазида. Дополнительными свойствами препарата можно считать положительное влияние на психоэмоциональную сферу и функцию внимания. При применении Кардиопина® наблюдается высокая приверженность пациентов лечению и низкая частота побочных эффектов.

Выводы

- У большинства больных (96,4%) лечение Кардиопином® позволило достичь це-

левого уровня АД, при этом монотерапия была эффективна в 67,8% случаев, а в 28,6% потребовалось сочетание Кардиопина® с гипотиазидом в дозе 25 мг/сут.

- У одной больной не был достигнут целевой уровень АД, что можно объяснить отказом пациентки от комбинированной терапии, включающей диуретик.
- В ходе 12-недельного лечения побочные эффекты наблюдались редко: у 1 пациентки была отмечена головная боль и у 1 — претибальные отеки.
- При лечении Кардиопином® в течение 3 месяцев отмечено значительное улучшение показателей концентрации внимания, достоверное снижение признаков тревоги и выраженное уменьшение степени депрессии по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл различных производителей.
- Требуется дальнейшего изучения в условиях большего числа обследуемых и более продолжительных сроков лечения вопрос о селективной направленности Кардиопина® на депрессивный спектр расстройств у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной АГ.

Литература

- Кобалава Ж.Д., Толкачев В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Cons med 2004; 6(18): 284-9.
- Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Халицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого ритма от менархе до менопаузы. Cons med 2004; 6(18): 276-9.
- Пляревский С.Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Сердце 2004; 3(6): 280-3.
- Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств. Артер гипертензия 2005; 11(3): 160-6.
- Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертензии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. Cons med 2005; 7(2): 14-8.
- О.Д.Остроумова, Н.К.Корсакова, Ю.А.Баграмова, Н.А.Варако. Артериальная гипертензия и сосудистая деменция: влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции у пожилых больных (клинические и фармакоэкономические аспекты). Cons med 2003; 5(5): 261-4.
- Психологические тесты. Под ред. А.А.Карелина. Москва «Владос» 2002; 376-99.
- Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара «Байра» 1999.
- Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва «МИА» 2003; 328-36.

Поступила 26/05-2006

Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР

С.А. Шальнова, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

High-risk patient characteristics. Results of the OSCAR Study: epidemiological part

S.A. Shalnova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Для выявления пациентов высокого риска в реальной клинической практике была инициирована программа ОСКАР-2006. В данной работе представлены результаты эпидемиологической части программы.

Материал и методы. В исследовании ОСКАР-2006 приняли участие 235 врачей из 36 городов РФ. В исследование включены 7098 пациентов, из которых 3673 (51,8%) мужчины и 3425 (48,2%) женщины в возрасте 25-75 лет, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) и/или операции реваскуляризации миокарда, и/или стабильную стенокардию, сахарный диабет (СД), заболевания периферических артерий, высокий сердечно-сосудистый риск. Определяли социально-демографические, антропологические, клинические и некоторые лабораторные характеристики.

Результаты. Оказалось, что > 50% мужчин и 8,8% женщин курят; 83,4% пациентов имели повышенный уровень артериального давления; >70% пациентов с нарушениями липидного обмена; каждый пятый страдал СД. Таким образом, 97,4% больных имели хотя бы один фактор риска. Ишемическая болезнь сердца была диагностирована почти у 80% больных, преобладая среди мужчин. Соответственно, мужчины более чем в два раза чаще имели в анамнезе ИМ. К началу исследования 6% больных перенесли мозговой инсульт. Атеросклероз периферических артерий отмечался у каждого пятого пациента. Характеризуя лечение пациентов высокого риска, следует отметить, что 87,2% больных получали антигипертензивную терапию; ~60% больных принимали одновременно три препарата и более, каждый десятый — два и только 8,7% находились на монотерапии.

Заключение. Исследования, посвященные анализу врачебной практики и позволяющие оценить проблемы выявления пациентов высокого риска, адекватности терапии и профилактики у таких пациентов, следует считать важным шагом на пути снижения сердечно-сосудистого риска среди населения.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, высокий риск, ишемическая болезнь сердца, статины, образовательная программа ОСКАР.

Aim. Program OSCAR-2006 has been initiated with an aim to identify high-risk patients in real-world clinical practice settings. The article presents the results from the epidemiological part of the Program.

Material and methods. OSCAR-2006 Study included 235 doctors from 36 Russian cities, and 7098 patients: 3673 males (51,8%), 3425 females (48,2%), aged 25-75 years, with myocardial infarction (MI) and/or myocardial revascularization, and/or stable angina, diabetes mellitus (DM), peripheral artery disease in anamnesis, and, therefore, high cardiovascular risk. Socio-demographic, anthropometric, clinical and some laboratory parameters were assessed.

Results. More than 50% of males and 8,8% of females were current smokers. High blood pressure was diagnosed in 83,4%, dyslipidemia — in >70%, DM — in 20% of the patients examined. Therefore, 97,4% of the participants had at least one risk factor. Coronary heart disease (CHD) was diagnosed in almost 80%, mostly in males. Males had MI in anamnesis twice as often as females. By the study start, 6% of the patients had suffered stroke, and 20% had peripheral artery disease. As regards the treatment, 87,2% of the participants received antihypertensive therapy: about 60% - at least 3 antihypertensive medications, 10% - two medications, and only 8,7% were on monotherapy.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 628-57-52 Факс:

Conclusion. Studies devoted to clinical practice analysis, problems of high-risk patient identification, adequate prevention and treatment in such individuals should be regarded as an important step towards population-level reduction of cardiovascular risk.

Key words: Epidemiological study, high risk, coronary heart disease, statins, educational program OSCAR.

В последние годы сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно удерживают первое место среди всех причин смертности в экономически развитых странах. В то же время, если в западных странах наблюдаются тенденции неуклонного снижения смертности, то в России, напротив, отмечается драматический подъем смертности от всех причин, в значительной степени связанный с увеличением смертности от ССЗ [1-3]. В 2004 г. доля смертности от ССЗ в структуре общей смертности составила для мужчин трудоспособного возраста 32%, для женщин – 27,9% [4]. Считают, что в основе большинства ССЗ чаще всего лежит атеросклероз, который протекает бессимптомно в течение многих лет и, как правило, достаточно выражен к моменту появления клинической симптоматики.

Результаты многочисленных, крупных, рандомизированных, проспективных, клинических исследований свидетельствуют о несомненной выгоде использования статинов для предупреждения как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5-13]. Эти данные согласуются с экспериментальными [14] и наблюдательными, эпидемиологическими исследованиями [15]. И хотя результаты эпидемиологических исследований не демонстрируют однозначных причинных связей между дислипидемией (ДЛП) и увеличением риска cerebrovasкулярных заболеваний [16], клинические исследования показали достойное внимания снижение частоты инсультов при использовании статинов [17].

Клинические, проспективные исследования подтвердили успех статинов в первичной [9,10] и вторичной профилактике ССЗ [5-13] и в различных возрастных категориях [6,11,12].

Эпидемиологические исследования показали, что сочетание факторов риска (ФР) таких как ДЛП и повышенное артериальное давление (АД) вызывают мультипликативный эффект на риск развития ССО.

С целью выявления пациентов высокого риска в реальной клинической практике ГНИЦ профилактической медицины инициировал программу «Эпидемиология и особен-

ности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. (ОСКАР-2006)». Основной задачей образовательной программы было обучение практических врачей методам выявления пациентов с высоким риском ССО и назначения правильной терапии с обеспечением адекватного контроля за стартовой терапией статинами, в частности в течение 1,5-2 месяцев. В данной работе представлены результаты эпидемиологической части программы.

Материал и методы

В исследовании «ОСКАР-2006» приняли участие 235 врачей из 36 городов Российской Федерации. Каждый врач последовательно включал в исследование больных обоего пола в возрасте 35-75 лет, имеющих: инфаркт миокарда (ИМ), и/или операции реваскуляризации миокарда в анамнезе, и/или стабильную стенокардию, сахарный диабет 2 типа (СД-2), заболевания сонных и периферических артерий (ПА), высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE [18], набирая не более 50 таких пациентов. Медиана времени набора составляла месяц (31 день), среднее время – $41,4 \pm 3,6$ дней.

Во время визита у пациентов определяли социально-демографические характеристики, включая пол, возраст, образование. Помимо этого регистрировали основные ФР ССЗ и предшествующую терапию. У каждого больного измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле вес/рост^2 (кг/м^2); определяли общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), печеночные ферменты: аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинфосфокиназу (КФК). Ничем не ограничивались методы определения биохимических показателей. Во второй части исследования пациентам назначали статины в фиксированной стартовой дозе: сивастатин (Вазилип, KRKA, Словения) 10-40 мг ($n=6168$) или аторвастатин (Аторис, KRKA, Словения) 10-20 мг ($n=930$). Продолжительность исследования ~ 1,5 месяцев ($47,1 \pm 0,2$ дней, стандартное отклонение 12,0 дней). Следует отметить, что пациенты не получали препараты от лечащего врача, а покупали их сами. Лечение статинами проводили на фоне базовой терапии.

Статистический анализ данных выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (версия 6.12) [19]. Использовали как стандартные методы описательной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик и т.д., так и известные критерии значимости – χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера. Кроме того, использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM

(обобщенный линейный анализ) и логистическая регрессия в версии PROC LOGISTIC.

Результаты

Всего в исследование включены 7098 пациентов, из которых 3673 (51,8%) — мужчины и 3425 (48,2%) — женщины. Характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в таблице 1. Средний возраст обследованных составил 57,7 лет для мужчин и женщин — $56,2 \pm 0,2$ и $59,3 \pm 0,2$ лет, соответственно; женщины были несколько старше, чем мужчины ($p < 0,0001$). Средние уровни систолического и диастолического давления (САД, ДАД) и ИМТ были выше у женщин, также как и ЧСС. У женщин регистрировались более высокие показатели ОХС, тогда как содержание ХС ЛВП между полами не различалось. Следует отметить, что средние уровни САД, особенно ОХС и ИМТ, существенно превышают принятые нормативы.

При анализе ФР ССЗ (рисунок 1), оказалось, что $> 50\%$ мужчин и $8,8\%$ женщин курят в настоящее время, у $83,4\%$ пациентов зарегистрирован повышенный уровень АД. Обращает на себя внимание, что $> 70\%$ пациентов имели нарушения липидного обмена, и каждый пятый страдал СД. Частота распространения СД у женщин была почти в 2 раза больше, чем у мужчин — $29,2\%$ и $15,3\%$ соответственно. Таким образом, $97,4\%$ больных имели хотя бы один ФР.

Частота ССЗ в анамнезе, так или иначе связанных с атеросклерозом, представлена в таблице 2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована почти у 80% больных, преобладая среди мужчин $83,7\%$ vs $71,2\%$ среди женщин. Впервые по поводу ИБС обратились

$41,3\%$ больных (40% мужчин и $42,7\%$ женщин). Соответственно мужчины более чем в 2 раза чаще имели в анамнезе ИМ. К началу исследования 6% больных перенесли мозговой инсульт. Атеросклероз ПА отмечался у каждого пятого пациента. Следует отметить, что оперативные вмешательства на коронарных артериях (КА) и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) чаще проводились среди мужчин.

При анализе средних характеристик ФР у больных в зависимости от наличия ИБС оказалось, что больные без ИБС по ФР не различались. В то же время у женщин с ИБС средние уровни САД и ИМТ были существенно выше по сравнению с мужчинами (таблица 3). Важно отметить, что риск смертности от ССЗ у мужчин без ИБС выше, чем у женщин, тогда как при наличии диагностированной ИБС, напротив, этот показатель выше у женщин. Само по себе наличие ИБС увеличивает вероятность развития фатальных ССО в 2,4 и 3,2 раза, соответственно, у мужчин и женщин.

Характеризуя лечение пациентов высокого риска, следует отметить, что $87,2\%$ из них получали антигипертензивную терапию (АГТ). Значительная часть больных лечилась ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 63% , более половины пациентов принимали β -адреноблокаторы (БАБ) и только $5,3\%$ больных получали статины (рисунок 2). При этом ранее статины использовали 28% пациентов ($33,2\%$ мужчин и $22,7\%$ женщин), большинство из которых через некоторое время отказались от приема, в основном из-за высокой стоимости. Около 60% больных принимали одновременно три препарата и более, каждый

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, участвующих в исследовании ($M \pm m$)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все	p*
Возраст	$56,2 \pm 0,2$	$59,3 \pm 0,2$	$57,7 \pm 0,2$	0,001
САД	$141,9 \pm 0,3$	$149,3 \pm 0,4$	$145,5 \pm 0,3$	0,001
ДАД	$87,1 \pm 0,2$	$90,1 \pm 0,2$	$88,5 \pm 0,1$	0,001
ЧСС	$71,5 \pm 0,2$	$73,3 \pm 0,2$	$72,4 \pm 0,1$	0,001
ИМТ	$27,00 \pm 0,06$	$29,01 \pm 0,08$	$27,97 \pm 0,05$	0,001
ОХС	$6,47 \pm 0,02$	$6,81 \pm 0,02$	$6,64 \pm 0,01$	0,001
ХС ЛНП	$4,39 \pm 0,05$	$4,51 \pm 0,04$	$4,44 \pm 0,03$	нд
ХС ЛВП	$1,17 \pm 0,01$	$1,24 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,01$	0,001
ТГ	$2,17 \pm 0,02$	$2,26 \pm 0,02$	$2,21 \pm 0,01$	нд

Примечание: ХС ЛНП — ХС липопротеинов низкой плотности; нд — недостоверно.

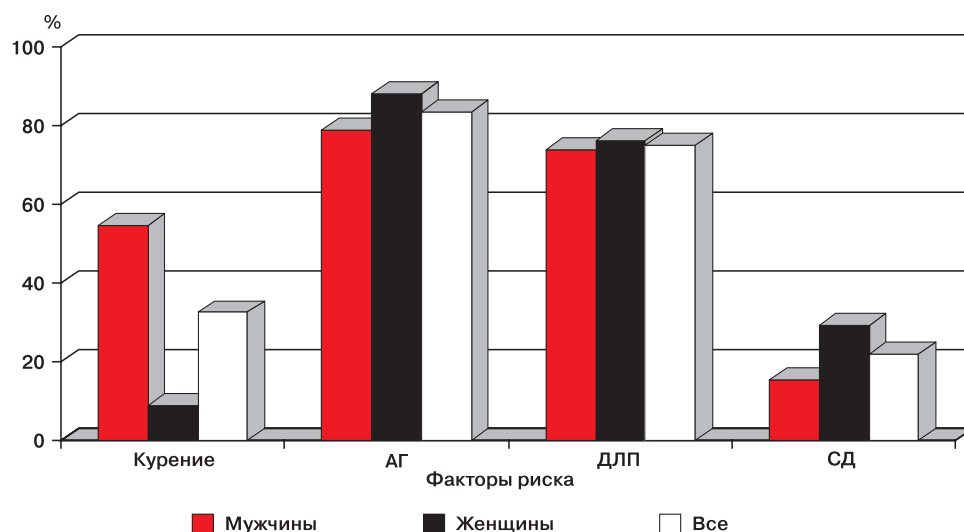


Рис. 1 Частота ФР среди пациентов, включенных в исследование

десятый — два, и только 8,7% находились на монотерапии (рисунок 3).

Обсуждение

В настоящее время установлено, что, ФР являются ответственными за эпидемию ССЗ, которые называют болезнями цивилизации, ухудшая прогноз пациентов, страдающих ССЗ. На практике весьма редко можно встретить па-

циента, особенно с уже диагностированной сердечно-сосудистой патологией, имеющего один ФР. У пациентов часто одновременно можно обнаружить 2-3 и более ФР, большинство из которых взаимосвязаны. Поэтому даже если уровень каждого из них будет повышен умеренно, риск развития ССЗ у такого пациента может быть достаточно высоким. В связи с этим, оценивая риск развития ССЗ, следует учитывать все

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от наличия ССЗ в анамнезе (критерии включения) (%)

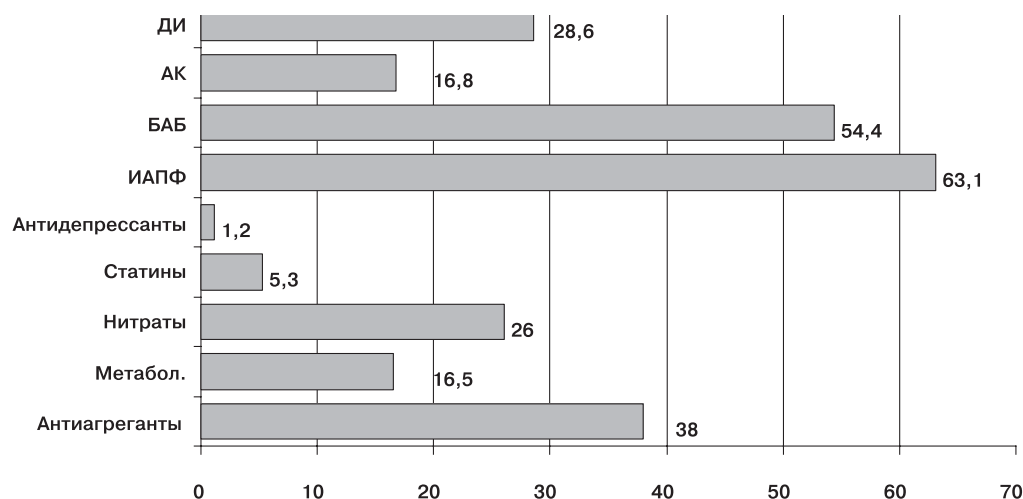
Показатель	Мужчины	Женщины	Все	p*
ИБС	83,7±0,6	71,2±0,8	77,7±0,5	0,001
ИМ	44,2±0,8	18,7±0,7	31,9±0,6	0,001
Инсульт	5,2±0,4	6,9±0,4	6,0±0,3	0,002
Периферический атеросклероз	24,3±0,7	20,5±0,7	22,4±0,5	0,002
Другие ССЗ	3,5±0,3	5,3±0,4	4,3±0,2	0,001
АКШ	10,2±0,5	1,7±0,2	6,1±0,3	0,001
ЧТКА	4,9±0,4	1,3±0,2	3,2±0,2	0,001
Операции ПА	0,7±0,1	0,3±0,1	0,5±0,1	0,02

Примечание: ПА — периферические артерии.

Таблица 3

Характеристика пациентов по основным ФР в зависимости от наличия ИБС

Показатель	Нет ИБС		ИБС	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
САД	144,5±0,8	144,4±0,6	141,5±0,4	151,3±0,4
ЧСС	73,6±0,3	74,1±0,34	71,1±0,2	72,8±0,2
ОХС	6,78±0,04	7,05±0,04	6,41±0,02	6,71±0,02
ХС ЛВП	1,29±0,02	1,31±0,02	1,15±0,01	1,21±0,01
ИМТ	27,48±0,14	28,66±0,14	26,91±0,06	29,15±0,09



Примечание: ДИ – диуретики; АК – антагонисты кальция

Рис.2 Классы препаратов, использующихся для лечения пациентов высокого риска (%)

имеющиеся у данного пациента ФР и их вклад в формирование суммарного риска. Доказано, что модификация ФР уменьшает заболеваемость и смертность, особенно у лиц уже имеющих ССЗ [20- 22]. Это положение хорошо иллюстрируют результаты настоящего исследования. Только 2,6% пациентов не имели ФР. Опубликованные недавно результаты национального исследования ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных артериальной гипертензией и ишеМической болезнью сердца – безопасное достижение целевого уровня Артериального давления) [23], в котором представлена практика врача-кардиолога, продемонстрировали аналогичные результаты: 95,6% больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ИБС имели хотя бы один ФР. Обращает на себя внимание чрезвычайно высокая

частота нарушений липидного обмена среди пациентов, что в сочетании с ССЗ приводит к увеличению вероятности развития фатальных событий; треть пациентов курит, и каждый пятый страдает СД. В настоящее время установлено, что оба эти фактора наряду с АГ и ДЛП негативно влияют на сосудистую стенку, нарушая функцию эндотелия, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза и заболеваний, связанных с ним.

Обращает на себя внимание весьма незначительный процент оперированных больных, имея в виду аортокоронарное шунтирование (АКШ) и ЧТКА. Как показывает практика, в России операцию АКШ проводят только пациентам с очень тяжелой коронарной патологией [24]. Следует отметить, что оба вида вмешатель-

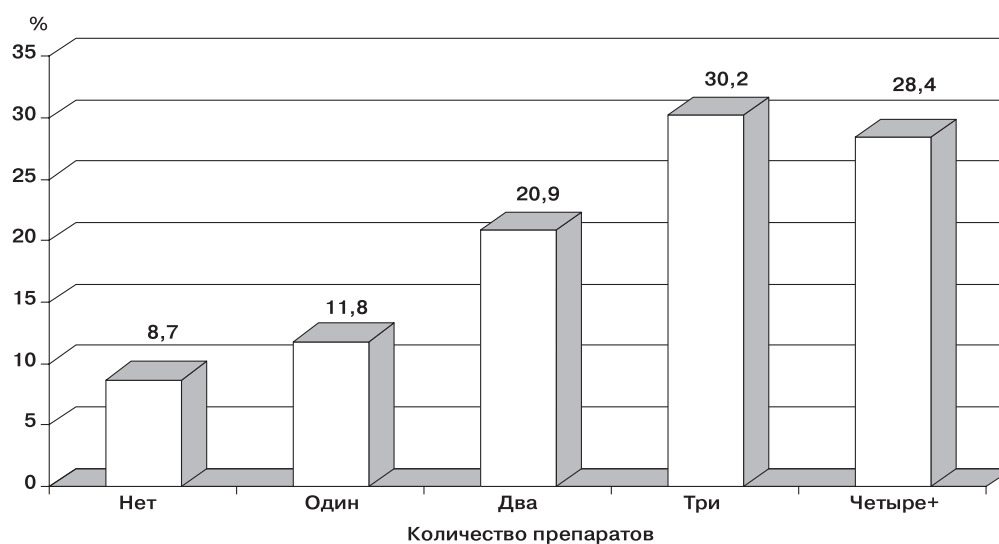


Рис.3 Суммарное количество препаратов, принимаемых пациентами высокого риска

ства значительно реже используют у женщин. Весьма близкие результаты получены в исследовании ПРЕМЬЕРА, где соотношение ЧТКА у мужчин и женщин составляет 6% vs 1,1% соответственно. Вероятно, одной из причин можно назвать тот факт, что ИБС развивается у женщин существенно позднее.

Хотелось бы отметить, что хотя АГТ используют 87,2% больных, эффективность лечения составила всего 22,4%. Статины получали только 5,3%, при этом целевых значений ХС ЛНП достигли 4,3%. Не следует забывать, что в исследовании участвовали пациенты с высоким риском, которым согласно Европейским

рекомендациям по профилактике ССЗ статины показаны безусловно [25]. Несмотря на то, что большинству больных назначали одновременно три и более лекарственных препаратов, эффективность их применения вызывает сомнения, т.к. и АД, и показатели липидного обмена далеки от идеальных.

Таким образом, исследования, посвященные анализу врачебной практики и позволяющие оценить проблемы выявления пациентов высокого риска, адекватности терапии и профилактики у таких пациентов, следует считать важным шагом на пути снижения сердечно-сосудистого риска среди населения.

Литература

1. Милле Ф., Школьников В.М., Эртриш В., Валлен Ж. Современные тенденции смертности по причинам смертности в России 1965-1994. Москва 1996; 2, 137 с.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18(8): 1231-48.
3. Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2004г. Официальное издание Минздравсоцразвития РФ. Москва 2005.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
6. The Cholesterol and Recurrent Events Trail Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patientd with average cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 335: 1001-9.
7. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR. The Greak Atorvastatin and acorarnary heart disease Evaluation (GREECE) Study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220-8.
8. Serruys PW, de Feuter P, Macaya C, et al., Intervention Prevention Study (LIPID) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trail. JAMA 2002; 287: 3215-2.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al., for the AFCAPS/TextCAPS Research Group, (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TextCAPS. JAMA ; 279: 1615-22.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
12. Prosper Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trail. Lancet 2002; 360: 1623-30.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaboration Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288: 2998-3007.
14. Woolf N. Pathology of atherosclerosis. In: Betteridge DJ, Illingworth R, Shepherd J eds. Lipoproteins in health and disease, London: Arnold, 1999.
15. Stamler J, Wenthworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? JAMA 1986; 256: 2823-8.
16. Eastern Stroke and coronary heart disease collaborative research group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. Lancet 1998; 352: 1801-7.
17. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 1639-47.
18. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
19. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1&2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
20. Чазова Л.В. Многофакторная профилактика ИБС среди населения. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1984.
21. Puska P, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. The community based strategy to prevent coronary heart disease: conclusions from the ten years of the North Karelia Project. Ann Rev Publ Health 1985; 6: 147-93.
22. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-6.
23. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 2: 73-80.
24. Давыдова С.С. Прогностическое значение пробы с физической нагрузкой на тредмиле у больных ИБС. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2006.
25. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiol 2003; 24: 1601-10.

ГНИЦ профилактической медицины Росздрава благодарит всех врачей, принимающих участие в исследовании ОСКАР

Поступила 02/06-2006

Немедикаментозное снижение гиперхолестеринемии растительными станолами при потреблении обогащенных ими пищевых продуктов

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Non-pharmaceutical hypercholesterolemia management by plant stanol-enriched product consumption

N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Фитостеролы и фитостанолаы – растительные аналоги холестерина (ХС), обладающие способностью конкурентно ингибировать абсорбцию ХС эндотелиальными клетками кишечника и, вследствие этого, снижать уровень ХС в плазме крови. Сами стеролы, и в большей степени станолы, абсорбируются в кишечнике в значительно меньшей степени, чем ХС, и имеют значительно меньшую концентрацию в плазме крови, чем ХС. Известно, что редкие случаи гиперхолестеринемии, например, генетически обусловленная гиперситостеролемия, связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца. Этой опасности лишены станолы. Создание хорошо растворимых в липидной среде эфиров станолов помогло использовать их для насыщения таких пищевых продуктов, как спреды, йогурт, кефир, молоко и др. (общее торговое название Benecol, Финская компания Raisio), потребление которых в физиологических количествах обеспечивает потребление эфиров станолов в дозах 1,5-2,0 г/сут. Потребление станолов в таких количествах приводит к снижению уровня ХС и ХС липопротеидов низкой плотности на 10-15% дополнительно к эффектам, достигнутым на гиполипидемической диете, и может быть использовано для профилактики и лечения атерогенной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: растительные станолы и стеролы, абсорбция, холестерин, немедикаментозная профилактика, атеросклероз.

Phytosterols and phytostanols are plant analogs of cholesterol, inhibiting cholesterol (XCH) absorption by intestine epithelium and, therefore, decreasing CH blood levels. Sterols and especially stanols are absorbed in the intestine to a much lesser extent than CH, and their plasma concentrations are also less than those of CH. It is known that rare cases of hypercholesterolemia, e.g., genetic hypersitosterolemia, are linked to increased coronary heart disease risk. For stanols, there is no evidence of such a risk. Development of lipid-dissolving stanol esters provided an opportunity to enrich various foods (spreads, yogurts, milk, etc.; trade mark Benecol, Raisio Company, Finland) with physiological stanol ester doses (1,5-2,0 g/d). Stanol consumption results in CH and low-density lipoprotein CH level decrease by 10-15%, in addition to low-lipid diet effects, and therefore could be used for prevention and treatment of atherogenic hypercholesterolemia.

Key words: Plant stanols and sterols, absorption, cholesterol, non-pharmaceutical prevention, atherosclerosis.

Стеролаы и станолы представляют собой вещества растительного происхождения (фитостеролы и фитостанолаы), которые по структуре и функциям близки холестерину (ХС) – веществу животного происхождения. С 50-х годов прошлого века начались исследования этих веществ с целью использования их способности снижать уровень ХС в плазме кро-

ви. Сначала это были экспериментальные работы на животных, показавшие, что потребление животными повышенных количеств растительных стеролов и станолов параллельно снижению алиментарной гиперхолестеринемии (ГХС) ведет к снижению степени выраженности экспериментального атеросклероза [1,2]. Затем действие стеролов и станолов

© Перова Н.В., 2006
Тел.: (495) 623-27-74

по снижению содержания ХС в крови было продемонстрировано у людей с ГХС [3]. Это действие связано с конкурентным ингибированием всасывания ХС эндотелиальными клетками кишечника. В первых работах было показано, что потребление больших количеств ситостерола (>10 г/сут.) приводило к уменьшению общего ХС (ОХС) сыворотки крови на 10–20%. Однако высокая доза и меловой (известковый) вкус ситостерола лимитировали его назначение. В 1976г было показано, что 3 г/сут. ситостерола достаточны для того, чтобы снизить уровень ХС сыворотки крови [4]. Впервые было высказано предположение, что растительные стеролы должны использоваться как часть диетологического, а не лекарственного лечения, т.к. они являются компонентом растительной пищи человека. Еще один шаг вперед был сделан, когда было показано, что при полном насыщении водородом молекул растительных стеролов с ликвидацией единственной двойной связи (подобной той, которая имеется в молекуле ХС) образуются вещества, называемые станолами, которые обладают выраженным ХС-снижающим действием в низких дозах.

Растительные стеролы: молекулы ситостерола (С-29) и кампестерола (С-28) отличаются от молекул ХС (холестерола, С-27) наличием дополнительной метильной или этильной группы в боковой цепи (рисунок 1). ХС является незаменимым компонентом клеточных мембран у высших видов животных организмов, включая человека. Растительные стеролы (фитостеролы) выполняют аналогичную функцию в растениях; они содержатся в малых количествах в растительных маслах, в семенах, орехах [5]. Наиболее распространенный растительный станол – ситостанол представляет собой насыщенный продукт ситостерола, его содержание в растительных маслах еще меньше, чем стеролов, основным источником для получения станолов является соевое масло. Суточное потребление с пищей современного человека, ХС в среднем 400 мг/сут., 100–300 мг растительных стеролов и 20–50 мг растительных станолов [6].

В настоящее время благодаря технологиям, позволяющим получать количества стеролов и станолов, требующиеся для эффективного снижения абсорбции ХС в кишечнике, появилась возможность использовать их для снижения содержания ХС в сыворотке крови, в основном за счет снижения ХС наиболее атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

В последнем варианте диеты для снижения уровня в плазме крови ХС Американской Национальной Образовательной программы (II–ой шаг диеты) [7] появилась рекомендация ввести в ежедневное потребление растительные станолы или стеролы (2 г/сут.).

Абсорбция в кишечнике, метаболизм и влияние на обмен ХС растительных стеролов и станолов

В многочисленных исследованиях были получены подробные сведения о механизмах действия, сравнительной эффективности и безопасности стеролов и станолов.

Несмотря на относительно сходное количество ХС и стеролов, поступающих с пищей в кишечник, содержание фитостеролов в плазме крови в норме <0,5% от содержания ХС. Эта разница связана, в основном, с тем, что фитостеролы абсорбируются менее эффективно в тонком кишечнике, чем ХС, а также зависит от того, что большая часть ХС плазмы крови имеет эндогенное происхождение (синтез) главным образом в печени. Растительные станолы еще в меньшей степени абсорбируются в кишечнике, чем растительные стеролы, и их уровень в плазме крови составляет ничтожную долю, ~0,05% от содержания ХС.

В кишечный тракт ежедневно поступает 1000–1500 мг ХС, примерно одна треть с пищей, а остальные две трети с желчью из печени. И если при обычном потреблении ХС его абсорбция колеблется от 20% до 80%, то при обычном потреблении с пищей ситостерола (160–360 мг/сут.) всасывается

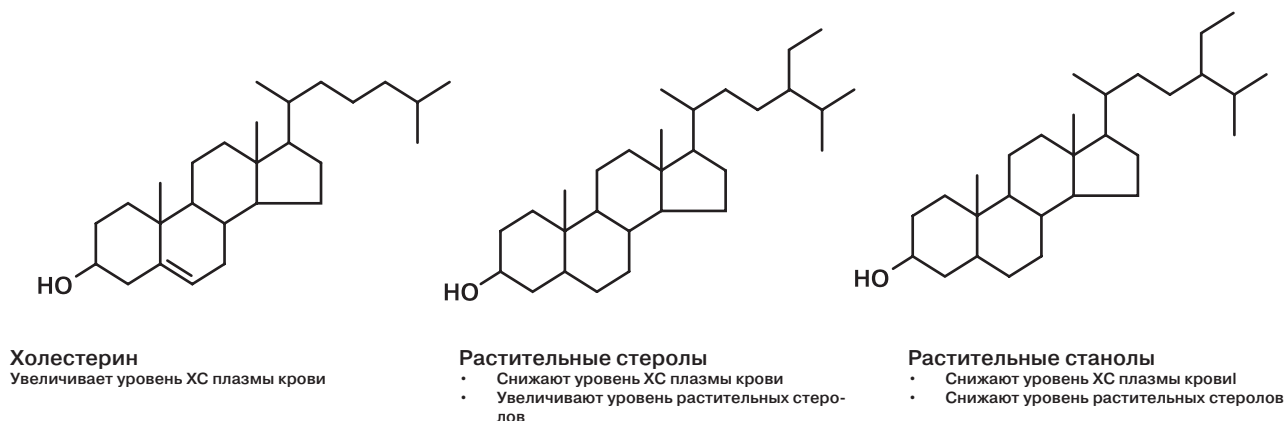
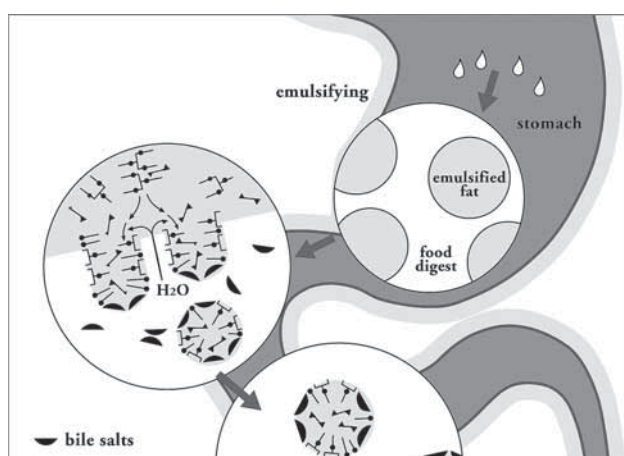


Рис. 1 Пищевые стеролы и станолы – их функции.

его в кишечнике только 1,5–5% [8], и уровень в сыворотке крови ситостерола составляет 0,3–1,7 мг/дл [9]. Потребление 3,24 г/сут. растительных стеролов, увеличивает уровни в сыворотке крови ситостерола и кампестерола в среднем на 40% и 70% соответственно [10]. Эти широкие границы потребления и концентрации растительных стеролов означают значительную индивидуальную вариабельность. Описано редкое генетическое заболевание — ситостеролемиа, которое характеризуется накоплением в плазме крови и тканях растительных стеролов в связи с их повышенной абсорбцией в кишечнике из-за очень низкого синтеза ХС при дефиците 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), преждевременным развитием атеросклероза и повышением ранней смертности от ИБС [11]. При обследовании 595 лиц с ГХС и наличием гиперфитостеролемии у ближайших родственников была обнаружена ассоциация повышенного уровня в сыворотке крови кампестерола и сигмастерола с наличием клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) у обследуемого пациента или его родственников [9]. У лиц, перенесших аортокоронарное шунтирование (n=53) и в половине случаев имевших семейный анамнез ИБС, было обнаружено более высокое содержание в плазме крови кампестерола и ситостерола, а также более высокое их отношение к уровню ХС. Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что растительные стеролы при повышенном их уровне в плазме крови могут быть добавочным фактором риска (ФР) ИБС [12]. У женщин в постменопаузе был обнаружен повышенный уровень в сыворотке крови кампестерола и ситостерола и повышенное отношение их уровня к ХС (холестеролу), что объясняли сниженным синтезом ХС и, соответственно, повышенной абсорбцией в кишечнике всех стеролов [13]. Эти данные об опасности повышен-



Исследования *in vivo* и *in vitro*.
Станол вытесняет ХС из мицелл в верхней части тонкого кишечника

Рис. 2 2-х ступенчатый механизм действия.
Ступень 1-ая — мицеллы.

ных уровней стеролов в плазме крови должны быть учтены, т.к. пищевые продукты, содержащие фитостеролы, в настоящее время употребляются для снижения уровня ХС в плазме крови. Фитостеролы были недавно обнаружены в атероматозных бляшках, это поддерживает гипотезу, что повышенное потребление фитостеролов может быть новым ФР атеросклеротических заболеваний [14].

Не имеет такой опасности потребление стано-лов. Растительные станолы, в меньшей степени, чем растительные стеролы, абсорбируются кишечными клетками, и их уровень в плазме крови составляет ничтожную долю ~ 0,05% от содержания ХС. Потребление вместе с ХС растительных станолов, в т.ч. ситостанола снижает абсорбцию (всасывание) ХС более эффективно, чем стеролы, в т.ч. ситостерол: -85% vs -50% соответственно [15]. Абсорбция ситостанола колеблется от 0 до 3%, а в сыворотке крови он практически не определяется [16].

По крайней мере, два отдельных процесса лежат в основе подавления всасывания ХС станоллами [17]. Первый процесс происходит в просвете тонкого кишечника (рисунок 2), где молекулы станола вытесняют молекулы ХС из смешанных мицелл — структур, представляющих собой комплексы жировых веществ с солями жирных кислот (ЖК). В составе мицелл жировые вещества, в т.ч. ХС, абсорбируются энтероцитами. Молекулы ХС, которые не находятся в составе мицелл, не могут быть абсорбированы эндотелиальными клетками кишечника, они просто выводятся из организма с кишечным содержимым.

Второй процесс происходит внутри эпителиальной клетки кишечной стенки. Станолы, вошедшие из просвета кишечника в эпителиальную клетку, активируют специфический ABCA1 — транспортный белок, который по принципу активного насоса выталкивает ХС из эпителиальной клетки обратно в просвет кишечника [18] (рисунок 3).

Уровень ХС в крови определяется суммой процессов, включая его синтез преимущественно в печени, всасывание (абсорбцию) в кишечнике и экскрецию (выведение из организма).

В ответ на мощное ингибирование станоллами всасывания как экзогенного (пищевого), так и эндогенного (поступающего с желчью из печени) ХС в клетках печени несколько увеличивается синтез ХС и значительно повышается захват клетками печени из плазмы крови транспортных форм ХС — ЛНП, благодаря увеличению экспрессии рецепторов к белкам этих липопротеидов. Суммарным итогом этих процессов является снижение содержания в плазме крови на 10–15% ОХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных ЛНП, дополнительно к снижению ХС, достигнутому на гиполлипидемической диете.

Уменьшение содержания ОХС сыворотки крови на 10% согласно известному мета-анализу [19] ведет к снижению риска ИБС у мужчин на 20–50%

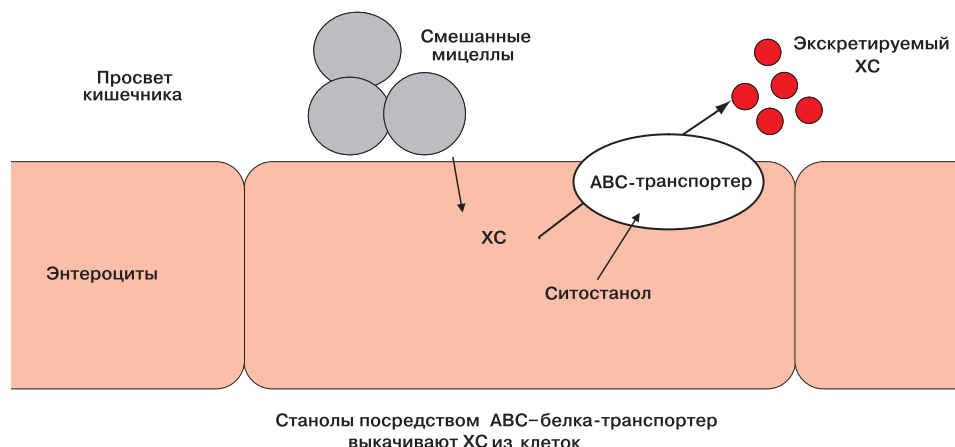


Рис. 3 2-ступенчатый механизм действия. Ступень 2-ая — энтероциты

в зависимости от возраста (в диапазоне 70-40 лет); чем моложе возраст, тем большее уменьшение риска ИБС дает снижение ХС крови.

История использования эфиров растительных станолов для снижения уровня ХС в сыворотке крови

Небольшие количества станолов и стеролов, содержащиеся в растительных пищевых продуктах, не достаточны для того, чтобы снизить уровень ХС крови. В среднем за сутки человек потребляет с растительной пищей станолов 30-50 мг (пшеница, рис, кукуруза, соевое масло), тогда как наименьшая суточная доза станолов, снижающая уровни ОХС и ХС ЛНП составляет 1,5 г/сут [20].

В ряде исследований было показано, что станолы проявляют свою эффективность в присутствии или значительных количеств лецитина, или растительных масел. Эти ограничения явились главным побуждающим мотивом создания эфиров станолов, которые значительно больше растворимы в липидной среде. Эстерификация растительных станолов ЖК, получаемыми из растительных масел, превращает их из кристаллического порошка, плохо растворимого в липидах, в жировую субстанцию, которую можно легко включить в различные пищевые продукты: спреды, кефир, йогурт, молоко и др.

Этот процесс был запатентован финской компанией Raisio Group, Raisio, Финляндия в 1989г, а через 6 лет, в 1995г был создан спред Benecol.

Продукты, содержащие эфиры станолов из серии Benecol в связи с эффективностью по снижению ГХС и безопасности стали называть «функциональной пищей» [17].

Были развернуты многочисленные исследования эффективности продуктов Benecol; ряд первых исследований был проведен в Университете Хельсинки. В одном из них исследовался эффект потребления майонеза из рапсового масла, содержащего

го и не содержащего эфиры ситостанола, людьми с умеренной ГХС [21]. После введения с пищей эфиров ситостанола в количестве 3,4 г/сут. (выражено как свободный станол) в течение 6 недель ХС ЛНП снизился на 10% в сравнении с майонезом плацебо. Подобное исследование продемонстрировало снижение ХС ЛНП на ~ 16% после потребления эфиров ситостанола в дозе 2 г/сут. в виде майонеза, тогда как значимого эффекта не было получено при использовании ситостанола в дозе 800 мг/сут. [22]. Подсчитано, что потребление 2 г/сут. эфиров ситостанола увеличивает синтез ХС на 2 мг/(сут. • кг веса), однако, несмотря на это, снижение уровня ХС в плазме крови было выраженным и достигало 10%. При сходной способности препятствовать абсорбции ХС клетками кишечника сами станолы в меньшей степени, чем стеролы, абсорбируются энтероцитами, более того, они препятствуют абсорбции энтероцитами не только ХС, но и растительных стеролов и в большей степени, чем стеролы, выводятся из организма человека.

С производством компанией Raisio этого продукта, представляющего собой достаточно насыщенную эфирами станолов смесь их с рапсовым маслом, который получил название Benecol, нашла практическое воплощение идея профессора Хельсинкского Университета Miettinen TA [23] создать жировой продукт питания, содержащий достаточное для ХС-снижающего эффекта количество эфиров станолов. Для производства таких продуктов эфиры станолов выделяются преимущественно из соевого масла, они являются основой пищевых продуктов, содержащих Benecol, и имеющие такое же название: спреды, кефир, йогурты, молоко, майонезы и др.

Кульминацией успеха таких исследований маргаринов — Benecol была публикация в 1995г результатов исследования, проведенного в рамках профилактического Северо-Карельского проекта. При этом исследовали влияние на уровень ХС ЛНП краткосрочного и долгосрочного (1 год) введения в питание

153 пациентов с умеренной ГХС спреда на базе рапсового масла, содержащего различные дозы эфиров ситостанола. Результаты были впечатляющими [23] (рисунок 4). В течение первых 6 месяцев заменили 24 г в день обычного диетического жира на спред из рапсового масла без других добавок или с добавкой эфиров ситостанола 2,6 г/сут. Это привело к устойчивому снижению ХС ЛНП на 12,9-13,5%. Через 6 месяцев группа была разделена на 2 подгруппы: 50% пациентов продолжали получать эфиры ситостанола в той же дозе, а другая половина пациентов перешли на прием меньшего количества станолов — 1,8 г/сут. В результате у тех, кто продолжал получать 2,6 г/сут. эфиров станолов, ХС ЛНП еще более снизился и к концу года был на 15,2% ниже базовой линии или на 14% ниже, по сравнению с группой, получавшей спред-плацебо (без ситостанола). А у тех пациентов, которых перевели на дозу станолов 1,8 г/сут., ХС ЛНП остался на таком же уровне, которого он достиг за 6 месяцев приема дозы 2,6 г/сут., т.е. на 13,5% ниже исходного уровня. Таким образом, была выявлена эффективность эфиров станолов в дозе 1,8 г/сут. при длительном ее применении такая же, как дозы 2,6 г/сут. при более коротком приеме.

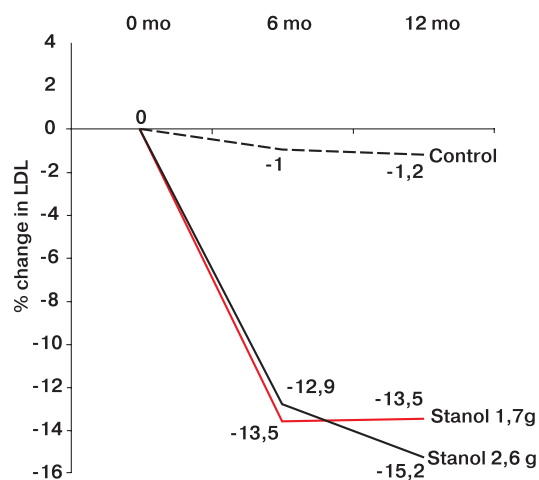


Рис. 4 12-месячное исследование влияния эфиров станолов на уровень ХС ЛНП [23].

Необходимо отметить, что снижение ХС ЛНП наступало очень рано — уже через 1-2 недели после начала приема эфиров станолов. Эти результаты свидетельствовали о том, что конкурентное ингибирование абсорбции ХС в кишечнике эфирами станолов сказывается на снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови очень быстро и продолжает поддерживать достигнутый уровень в течение длительного времени.

Что касается сравнительной длительности эффектов станолов и стеролов было показано, что в течение 1 месяца их приема эффект в отношении снижения ХС ЛНП был одинаковым. Далее наблюдались различия. Продолжение приема станолов в

течение следующего месяца привело к дальнейшему снижению содержания ХС ЛНП при дозе 1,6 г/сут. от -5,2% до -7,6%, а при дозе 2,6 г/сут. от -8% до -12,5%. В противоположность этому, эффект стерола уменьшался от -7,6%, достигнутых на первом месяце лечения, до -4,7% после 2 месяцев терапии [24]. Уменьшение ХС-снижающего эффекта стеролов можно объяснить сокращением синтеза желчных кислот. Этот эффект сопровождался увеличением уровня растительных стеролов в сыворотке крови и снижением уровня 7- α -гидрокси-холестенона — маркера эффективности синтеза желчных кислот. Результатом этого может быть увеличение концентрации ХС в сыворотке крови, т.к. меньше ХС требуется для синтеза желчных кислот.

Растительные станолы снижают абсорбцию как пищевого, так и билиарного ХС. При приеме 2 г/сут. эфиров станолов на фоне гиполипидемической диеты (II-го этапа диеты Американской Национальной программы по снижению ХС), в которой доля жира составляла 26% калорийности питания, потребление насыщенных ЖК 6,9%, ХС 146 мг/сут., среднее снижение уровня ОХС составило 10,6%, ХС ЛНП — 13,7% [25]. Это объясняет эффективность станолов даже в том случае, если пациент придерживается диеты с низким содержанием ХС.

Примерно 30 лет назад смертность от коронарной болезни сердца (КБС) среди мужчин Финляндии была самой высокой в мире. В связи с этим специалисты Финляндии вместе со специалистами ВОЗ рассмотрели возможности профилактических вмешательств с целью улучшить ситуацию с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом. Медицинскую часть возглавила Финская Ассоциация Сердца и Национальный Институт здравоохранения. Основной идеей вмешательства было снижение уровня ФР ССЗ и, в первую очередь, трех из них: повышенного уровня ХС плазмы крови, повышенного артериального давления (АД) и курения. Профилактическая Программа называлась «Северо-Карельский Проект».

Основной задачей программы стало оздоровление всего стиля жизни населения. Эта работа включала различные аспекты жизни общества: здравоохранение, образование, общественные организации, индустрию и торговлю, печать, радио, телевидение. Исходя из более ранних положительных результатов фрагмента исследования, проведенного в Северной Карелии с использованием продуктов Venesol, профилактическая активность развилась по всем этим направлениям во всей Финляндии.

Ключевую позицию занимали ХС-снижающие изменения питания населения. В программе принимали участие средства массовой информации, пищевая индустрия, торговля здоровыми продуктами, в ассортимент которых был включен Venesol на основании разработок Miettinen TA. [23]. Все эти

акции способствовали переходу популяции на более здоровую диету.

В более чем 40 исследованиях, включая годовое наблюдение на большом контингенте участников профилактической части Северо-Карельского Проекта, не было обнаружено серьезных нежелательных воздействий, включая отсутствие негативных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, продуктов, содержащих эфиры станолов Miettinen TA. [23]; отсутствовали нежелательные эффекты ситостанола у детей с ГХС, которым давали его в течение 7 месяцев [26].

Усилия, предпринятые в Финляндии начиная с Северо-Карельского Проекта с переходом на национальный уровень, увенчались значительным успехом. Сегодня смертность от ССЗ среди популяции населения трудоспособного возраста Финляндии примерно на 80% ниже, чем 30 лет назад. На по-

пуляционном уровне снизился ОХС, преимущественно благодаря изменениям питания. Вместе с другими профилактическими, немедикаментозными мероприятиями это привело к значительному и достоверному падению не только заболеваемости сердечно-сосудистого профиля, но и к улучшению показателей общего здоровья популяции граждан Финляндии.

Длительный прием продуктов Venesol безопасен в связи с их хорошей толерантностью и минимальной абсорбцией в кишечнике, он не влияет заметно на уровень в сыворотке крови жирорастворимых витаминов.

Ожидаемое поступление в продажу в России продуктов под маркой Venesol даст возможность использовать ХС-снижающую эффективность таких продуктов питания и в стране, что поможет профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Литература

1. Peterson DW. Effect of soybean in the diet on plasma and liver cholesterol in chickens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 78: 143-7.
2. Sugano MF, Kamo I, Ikeda I, et al. Lipid - lowering activity of fitostanols in rats. *Atherosclerosis* 1976; 24: 301-9.
3. Lees AM, Mok HY, Lees RS, et al. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis* 1977; 28: 325-8.
4. Grundy SM, Mok HY. Effect of low dose phytosterols on cholesterol absorption in man. *Greten H eds. Lipoprotein Metabolism* 1976; 112-118 Springer-Verlag Berlin, Germany.
5. Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc* 1978; 73: 39-47.
6. Czubayko F, Beumers B, Lammsfuss S, et al. A simplified micro-method for quantification of fecal excretion of neutral and acidic sterols for outpatient studies in humans. *J Lipid Res* 1991; 32: 1861-7.
7. US National Cholesterol Education Program. TLC diet. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
8. Kritchevsky D. Phytosterols. *Kritchevsky D, Bonfield C eds. Dietary Fiber in Health and Disease* 1997; 235-43. Plenum Press New York, NY.
9. Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, et al. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism* 1991; 40: 842-8.
10. Westrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 334-43.
11. Salen G, Shefer S, Nguyen L, et al. Sitosterolemia. *J Lipid Res* 1992; 33: 949-55.
12. Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002; 51(12): 1519-21.
13. Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *JACC* 2000; 35(5): 1185-91.
14. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 186(1): 12-9.
15. Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, et al. Mechanisms of action of plant sterols in inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(Suppl. 1): 361-9.
16. Gylling H, Puska P, Vartanen E, Miettinen TA. Serum sterol during stanol ester feeding in mildly hypercholesterolemic population. *J Lipid Res* 1999; 40: 593-600.
17. Plat J, Mensink RP. Plant Stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96: 15-22.
18. Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J* 2002; 16: 1248-53.
19. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
20. Heinemann T, Leiss O von Bergmann K. Effect of low-dose sitostanol on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1986; 61: 219-23.
21. Vanhanen HT, Blomquist S, Ehnholm C, et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apo E phenotypes during dietary sitostanol treatment. *J Lipid Res* 1993; 34: 1535-44.
22. Vanhanen HT, Hajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolemic subjects. *Clin Sci (Lond.)* 1994; 87: 61-7.
23. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-12.
24. O Neil FH, Clefton P, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 1133-42.
25. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 103-10.
26. Becker M, Staab D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in children with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993; 122: 292-6.

Поступила 31/05-2006

Торасемид — петлевой диуретик с особыми свойствами

В.М. Горбунов, Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Toraseamide — loop diuretic with specific effects

V.M. Gorbunov, R.G. Oganov

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Петлевой диуретик торасемид характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, что обуславливает ряд благоприятных фармакодинамических свойств препарата. Торасемид обладает выраженным антигипертензивным эффектом; его можно использовать у больных артериальной гипертонией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Преимущества торасемида перед фуросемидом при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в т.ч. в плане прогноза, были доказаны в крупных исследованиях. Фармакокинетические свойства торасемида практически не изменяются при хронической печеночной и почечной недостаточности. Побочные эффекты препарата количественно и качественно сопоставимы с таковыми у других диуретиков. Все это делает торасемид достойным более широкого применения в современной, клинической практике.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, петлевые диуретики, торасемид, фуросемид.

A loop diuretic toraseamide is characterized by high bioavailability and prolonged action, explaining some beneficial pharmacodynamic features of the medication. Demonstrating a clear antihypertensive effect, toraseamide can be used as monotherapy or combined with other antihypertensives. Toraseamide benefits, comparing to furosemide, in chronic heart failure treatment have been confirmed in numerous large-scale studies. Its pharmacokinetics remains virtually unchanged in patients with chronic liver or renal failure. Adverse effects are similar to those in other diuretics, by both quality and quantity. Therefore, toraseamide can be used more widely in modern clinical practice.

Key words: Chronic heart failure, arterial hypertension, loop diuretics, toraseamide, furosemide.

Петлевые диуретики получили свое название потому, что действуют главным образом на восходящий отдел петли Генле. Через этот сегмент нефрона реабсорбируется 20-30% всего профильтрованного натрия. Поэтому петлевые диуретики являются наиболее сильнодействующими представителями этого класса препаратов. Петлевым диуретикам свойственно быстрое начало действия и короткая продолжительность. Ввиду этого, их область применения ограничена неотложными ситуациями, например при отеке легких. При артериальной гипертонии (АГ) петлевые диуретики используются, как правило, лишь при гипертонических кризах, резистентности к тиазидным диуретикам, а также при сопутствующей, тяжелой, хронической, почечной

недостаточности (ХПН) [1]. Однако существуют петлевые диуретики пролонгированного действия, характеризующиеся более широким спектром применения. К этой группе препаратов, наряду с пиретанидом, относится торасемид.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики

При назначении per os торасемид быстро абсорбируется, при этом пик концентрации в плазме достигается в течение часа. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени пропорционально возрастает при увеличении дозы при применении доз 2,5-40 мг/сут. у здоровых добровольцев или 20-200 мг у больных ХПН [2,3]. Биодоступ-

ность препарата по различным данным составляет 75-100% [1,4,5]. Время полувыведения торасемида составляет ~3-5 часов, что значительно больше соответствующего показателя для фуросемида, беметамида и даже пиретанида [5]. Период полувыведения препарата удлиняется у пожилых больных и в незначительной степени при нарушении функции печени. Действие торасемида начинается через 1 час после приема внутрь, пик наступает через 1-2 часа, продолжительность эффекта составляет в среднем 6-8 часов.

При назначении препарата в дозе 2,5-100 мг/сут. объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы [5]. Однако экскреция калия при увеличении дозы торасемида практически не растет. В сравнении со стандартной дозой фуросемида 40 мг/сут., дозы торасемида 10 и 20 мг/сут. вызывают примерно одинаковую или даже чуть большую экскрецию натрия и значительно меньшую калия [3]. Пиковый диуретический эффект дозы 2,5 мг/сут. выражен слабо, однако величина этого эффекта увеличивается линейно в зависимости от дозы [6]. Так называемый «эффект рикошета» (rebound effect – смена повышения экскреции натрия его задержкой) более выражен для доз торасемида 10 и 20 мг/сут. Таким образом, «диуретический профиль» торасемида в дозах 2,5 и 5 мг/сут. напоминает дигидрохлортиазид, в то время как временное распределение эффекта доз 10 и 20 мг/сут. ближе к фуросемиду [6].

Метаболизм торасемида на 75-80% происходит в печени с образованием активных метаболитов и на 20 % в почках [1]. Период полувыведения метаболитов от периода полувыведения основного препарата существенно не отличается [5].

Применение при АГ

Стандартные петлевые диуретики при АГ обычно резервируют только для больных, резистентных к традиционной терапии. Фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики, по-видимому, менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Однако, фуросемид в стандартных дозах реже, чем тиазидные диуретики, вызывает у больных АГ гипокалиемию и метаболические нарушения [5]. Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ.

Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [7,8]. В исследовании [9] проводилось длительное (48 недель) наблюдение за больными АГ, принимавшими торасемид. Пациенты были разбиты на две группы: «низких доз» – исходная доза 2,5 мг/сут., при неэффективности доза удваивалась; «высоких доз» – исходная доза 5 мг/сут.,

которая также при необходимости удваивалась. В процессе наблюдения различия в величине антигипертензивного эффекта в двух группах отсутствовали. На основании данного и некоторых других, цитируемых ниже, сравнительных исследований [10-14] можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут. для лечения АГ является оптимальной. У больных мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60-70% случаев, что сопоставимо с эффективностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов.

Торасемид «выдержал испытание» в нескольких сравнительных исследованиях. Препаратами сравнения были диуретики и калий-сберегающие комбинации (таблица 1). Есть все основания полагать, что эффект торасемида развивается более постепенно, чем тиазидных диуретиков; торасемид не вызывает столь выраженного пикового снижения артериального давления (АД) [8]. Это исследование примечательно еще и тем, что в качестве препарата сравнения был избран хлорталидон, позднее изучавшийся в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial). Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики могут вызывать выраженные ортостатические реакции. При лечении АГ препарат можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и β-адреноблокаторами [5].

При изучении усредненных суточных профилей АД на фоне длительной терапии торасемидом и триамтереном, торасемид не изменяет циркадный ритм АД [15]. При АГ торасемид обычно назначают один раз в сутки, при необходимости возможно назначение препарата дважды в сутки [1].

Применение при хронической сердечной недостаточности

Петлевые диуретики при хронической сердечной недостаточности (ХСН) используют значительно чаще других диуретиков. Целями терапии петлевыми диуретиками при ХСН являются [1]:

- мобилизация большого избытка соли и воды в организме из интерстициальной ткани, а также из перитонеальной и плевральной полостей;
- уменьшение или ликвидация периферических отеков;
- поддержка нормального баланса натрия у больных без отеков при отсутствии резкого ограничения поваренной соли в диете.

Несмотря на различия в химической структуре, фармакодинамика петлевых диуретиков при ХСН примерно одинакова. В то же время, терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком фуросемидом: торасемид реже вызывает

Таблица 1

Сравнительные исследования антигипертензивной эффективности торасемида и других диуретиков

Автор, год	Доза Торасемида, мг/сут. Количество больных (n)	Препараты сравнения, дозы, мг/сут. Количество больных (n)	ΔАД (мм рт.ст.)		Достижение целевого АД (%)		Длительность лечения (недели)
			Торасемид	Контроль	Торасемид	Контроль	
Spannbrucker N. et al., 1988 [10]	2,5-5 n=32	Индапамид 2,5-5 n=34	25/22	28/22	94	88	12
Reyes A. et al., 1990 [11]	2,5 n=13	НТСЗ 25 n=11	29/22	35/23	77	91	19
Boelke T. et al., 1993 [12]	2,5 n=41	НТСЗ 25 + Триамтерен 50 n=43	17/13	21/14	76	72	12
Achhammer I, Eberhard R., 1990 [13]	2,5-5 n=41	НТСЗ 25/50 + Триамтерен 50/100 n=40	17/16	27/21	71	77	24
Boelke T. et al., 1990 [14]	2,5-5 n=72	НТСЗ 25/50 + Амилорид 5-10 n=71	25/17	31/19	80	90	24

Примечание: НТСЗ – дигидрохлортиазид; ΔАД – величина снижения АД (мм рт.ст.).

ет феномен «рикошета»; препарат, по-видимому, не влияет на функцию проксимальных почечных канальцев, вследствие чего его калий-уретическое действие менее выражено; биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно [16].

Неудивительно, что в некоторых сравнительных исследованиях была продемонстрирована большая эффективность торасемида по сравнению с фуросемидом. В относительно давних работах с помощью двойного слепого метода сравнивалась эффективность лечения ХСН торасемидом и фуросемидом [17,18]. Монотерапия 5-10 мг/сут. торасемида либо 40 мг/сут. фуросемида продолжалась в течение 4 недель у больных со II-III функциональными классами (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА). Снижение ФК наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% пациентов, принимавших фуросемид. Была отмечена тенденция к большей эффективности обеих доз в отношении клинических симптомов ХСН: периферические отеки, одышка, влажные хрипы в легких, никтурия и др. В другой работе [18] применяли тот же самый дизайн, однако больные дополнительно получали терапию дигоксином. Результаты оказались сходными: имела место тенденция к большей эффективности торасемида в отношении ФК НУНА и клинических симптомов.

В более крупном, рандомизированном исследовании PEACH (PharmaEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients

with Congestive Heart failure) сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни (КЖ) у больных с ХСН II-III ФК [19]. Продолжительность лечения составляла 6 месяцев. Различий в эффективности двух препаратов в отношении ФК, частоты госпитализаций и смертности не обнаружено. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было не менее экономически эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая стоимость госпитализаций и визитов к врачу больных, принимавших фуросемид. Торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на КЖ больных.

Наиболее крупным сравнительным исследованием торасемида до настоящего времени является открытое, рандомизированное исследование TORIC (TORsemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут. фуросемида и 10 мг/сут. торасемида у > 2 тыс. больных с ХСН [20]. Хотя авторы изначально не планировали сравнивать влияние препаратов на смертность больных, в процессе работы была доказана достоверно более низкая ($p < 0,05$) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид. Лечение торасемидом оказалось предпочтительнее в отношении снижения ФК и реже вызывало гипокалиемию.

Стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10-20 мг/сут. Возможно увеличение дозы до 100 мг/сут. При циррозах печени с асцитом торасемид назначают вместе с антагонистами альдостерона на фоне диеты с низким содержанием натрия [1].

Применение при ХПН

При ХПН симптоматическая терапия диуретиками увеличивает количество выделяемой мочи и способствует контролю АД. Использование петлевых диуретиков в данном случае предпочтительнее, т.к. они сохраняют эффективность даже при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <10 мл/мин, в то время как тиазидные диуретики теряют эффект при СКФ < 20 мл/мин. Торасемид доставляется к просвету канальцев тем же процессом активного транспорта, что и другие органические кислоты. Поскольку при ХПН концентрация различных органических кислот в крови увеличивается, а число действующих нефронов уменьшается, при ХПН используются значительно большие дозы петлевых диуретиков, чем у больных с нормальной функцией почек [5].

Одним из путей повышения эффективности терапии ХПН является использование препаратов с наиболее высокой биодоступностью [21]. Как показали многочисленные исследования, биодоступность торасемида порядка 90-100% сохраняется у больных с ХПН, несмотря на необходимость использования больших доз препарата. Период полувыведения торасемида у больных с ХПН также не изменяется по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек. Важным представляется и то, что у торасемида больше чем у фуросемида выражена зависимость эффекта от дозы; следовательно, применение высоких доз торасемида, часто необходимое при лечении больных ХПН, более перспективно, чем назначение высоких доз фуросемида. Увеличение доз торасемида до 400 мг/сут. и фуросемида до 1000 мг/сут. у больных с ХПН вызывало увеличение диуреза и экскреции натрия. Однако, увеличение дозы торасемида, в отличие от фуросемида, не влияло на экскрецию кальция и не увеличивало активность ренина плазмы [22].

Предметом специальных исследований было влияние торасемида на диурез и массу тела (МТ) у больных, находящихся на гемодиализе. Эти пациенты в течение 2 недель принимали плацебо, а затем были рандомизированы в три группы: I – прием торасемида в дозе 50 мг/сут.; II – прием торасемида в дозе 100 мг/сут.; III – прием 125 мг/сут. фуросемида. Дозы изучаемых препаратов после двух недель лечения удваивались. Объем мочи и экскреция натрия достоверно выросли у больных, принимавших 50 и 100 мг/сут. торасемида; эти показатели еще больше увеличились при удвоении дозы. Только в группе пациентов, лечившихся (100 мг, затем 200 мг) торасемидом, диуретическая терапия предупреждала нежелательное увеличение МТ. Напротив, фуросемид в дозе 125 мг/сут. не оказывал значимого влияния на объем мочи, экскрецию натрия и МТ, и только удвоение дозы привело к увеличению экскреции на-

трия [23]. Аналогичные данные, свидетельствующие о большей эффективности торасемида по сравнению с фуросемидом у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, были получены при использовании фиксированной дозы торасемида 200 мг/сут., фуросемида 500 мг/сут. [24].

Применение при хронической недостаточности функции печени

Как было указано выше, при циррозах печени, сопровождающихся асцитом, торасемид назначают в комбинации с антагонистами альдостерона. Во время такого лечения следует тщательно контролировать уровень электролитов плазмы, функцию почек и кислотно-щелочной баланс. Результатом терапии должно быть снижение МТ на 300-500 г/сут.

Как и при ХПН, фармакокинетические параметры торасемида при печеночной недостаточности существенно не изменяются, возможно лишь небольшое удлинение периода полувыведения препарата. Необходимо отметить, что фармакокинетика и фармакодинамика торасемида не меняются при совместном назначении препарата со спиронолактоном [5].

В сравнительном, 10-недельном исследовании, оценивалась эффективность торасемида 20 мг/сут. и фуросемида 50 мг/сут. у больных с циррозом печени и асцитом [25]. Оба препарата назначались в комбинации с 200 мг/сут. спиронолактона. Эффекты обоих диуретиков на клинические показатели – МТ, асцит, отеки, были сопоставимы. Однако торасемид в меньшей степени влиял на экскрецию калия и кальция, а также магния и неорганических фосфатов. Начальной дозой торасемида для лечения больных циррозом печени, видимо, следует считать 10 мг/сут., хотя у некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 40 мг/сут. [26].

Таким образом, торасемид является эффективным петлевым диуретиком. Высокая биодоступность и более длительная продолжительность действия делают применение торасемида при ряде патологических состояний более предпочтительным, чем использование традиционных диуретиков. Торасемид – перспективное средство для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Побочные эффекты торасемида количественно и качественно не отличаются от побочных эффектов других диуретиков. Препарат даже при длительном назначении практически не влияет на уровень кальция крови и метаболизм липидов [5]. Все эти свойства делают торасемид достойным широкого применения в современной клинической практике.

В 2006г на российском рынке появился торасемид производства компании PLIVA, под названием Диувер в дозах 5 мг и 10 мг.

Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание. Москва 2005; 1527 с.
2. Neugebauer G, Besenfelder E, van Millendorf E. Pharmacokinetics and metabolism of torasemide in man. *Drug Res* 1988; 38(1): 164-6.
3. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187-92.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I. Кардиология 2005; 8: 76-83.
5. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today* 1994; 8: 1-28.
6. Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary sodium in healthy subjects. *Drugs* 1991; 41(Suppl 3): 35-9.
7. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41(Suppl 3): 80-91.
8. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G, et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola to in doppla cecita. *BasRazion Terapia* 1990; 20: 407-10.
9. Baumgart P, Wälger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169-81.
10. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38(1): 190-3.
11. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR, et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183-209.
12. Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5-5 mg torasemide o.d. versus 25-50 mg HCTZ/50-100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 279-82.
13. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211-20.
14. Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40-1.
15. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(Suppl 1): 63-8.
16. Bleske BE, Welage LS, Kramer WG, Nicklas JM. Pharmacokinetics of torsemide in patients with decompensated and compensated congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(8): 708-14.
17. Stauch M, Stiehl M. Controlled double blind clinical trial on the efficacy and tolerance of torasemide in patients with congestive heart failure. A multi-center study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 121-6.
18. Düsing R, Piesche L. Second line therapy of congestive heart failure with torasemide. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 105-20.
19. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999; 21(5): 854-6.
20. Cosin J, Diez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4): 507-13.
21. Suki W. Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S33-5.
22. Clasen W, Khartabil T, Imm ST, Kinder J. Torasemide for diuretic treatment of advanced chronic renal failure. *Drug Res* 1988; 38(1): 209-11.
23. Stolar IC, Achhammer I, Georges B. Efficacy of torasemide in the treatment of patients with high-grade renal failure on dialysis. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 259-67.
24. Schutz W, Dörfler A, Stiehl L, Achhammer I. Double-blind clinical trial investigating the efficacy and long-term tolerance of torasemide 200 mg p.o. compared with furosemide 500 mg p.o. and placebo p.o. in patients with chronic renal failure on haemodialysis, multicenter study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 249-57.
25. Fiaccadori F, Pasetti G, Pedretti G, et al. Comparative analysis of torasemide and furosemide in liver cirrhosis. *Cardiology* 1994; 84(Suppl 2): 80-6.
26. Brunner G, Estrada E, Plesche L. Efficacy and safety of torasemide (5 to 40 mg o.d.) in the treatment of oedema in patients with hydropically decompensated liver failure. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 27-30.

Поступила 10/02-2006

Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диагностические и терапевтические аспекты

Г.В. Погосова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Anxiety states in cardiac patients: diagnostics and treatment aspects

G.V. Pogosova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В статье обсуждается актуальность проблемы тревожных состояний для общей медицинской и кардиологической практики. Освящены вопросы диагностики наиболее часто встречающихся тревожных расстройств. Рассмотрены современные подходы к лечению этих расстройств в общей медицинской практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тревожные расстройства.

The article is devoted to an important issue of anxiety states in general and cardiovascular practice. The author reviews diagnostics of the most prevalent anxiety disorders, as well as relevant modern therapeutic approaches in general practice.

Key words: Cardiovascular disease, arterial hypertension, coronary heart disease, anxiety disorders.

В последнее время в медицинских кругах проблеме распространенности тревожных и депрессивных состояний (ТС и ДС) среди лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), уделяется особое внимание, и это оправдано, поскольку результаты многочисленных исследований свидетельствуют не только о высокой частоте распространения данных психопатологических расстройств, но и их негативном влиянии на течение и прогноз ССЗ.

По данным крупнейшего международного исследования Psychological Disorders in Primary Care, выполненного по инициативе Всемирной организации здравоохранения в конце 80-х годов прошлого века, те или иные психопатологические расстройства присутствуют у каждого четвертого (24%) пациента общей медицинской практики; чуть менее половины в структуре этих расстройств занимают ТС: они наблюдаются у ~ 10% больных [1]. При обследовании выборки москвичей с помощью психодиагностических тестов, проведенных в ГНИЦ ПМ, было установлено, что распространенность акцен-

тированной тревожной симптоматики в мужской неорганизованной популяции г. Москвы > 10% [2].

Согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в последние годы, распространенность в общей медицинской практике клинически значимых тревожных расстройств (ТР), в соответствии с критериями МКБ-10, колеблется в пределах 5-15% [3]. Однако если учитывать не только клинически значимые расстройства, но и субсиндромальные состояния, то по некоторым оценкам уровень распространенности ТС достигает 28-76% [4].

Результаты отечественного исследования КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общей соматической профиля — депрессивные, тревожно-депрессивные), в которое были включены > 10 тыс. больных общей медицинской сети здравоохранения РФ, показали, что у каждого второго (46%) пациента отмечаются различные расстройства депрессивного спектра, включая тревожные и тревожно-депрессивные. Эти состояния имели место более чем у половины больных ССЗ, встречаясь при арте-

© Погосова Г.В., 2006
Тел.: (495) 627-03-77
e-mail: oganov@online.ru

риальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в 52% и 57% случаев, соответственно [5]. Судя по другим данным, пограничные психические расстройства, в т.ч. ТС и ДС, наблюдаются у 60-80% больных АГ [6]. Английские исследователи [7] обращают внимание практических врачей на высокую распространенность при АГ панических атак — состояния, которое в отечественной практике часто обозначают терминами вегетативный криз или диэнцефальный пароксизм и которое является наиболее выраженной формой ТР, приводящей к тяжелой социальной дезадаптации больных.

В общемедицинской практике часто встречается сочетание ТС и ДС, достигающее по некоторым данным 60-70%. У многих пациентов с недиагностированным и нелеченным ТР заболевание часто усугубляется, с течением времени осложняясь развитием депрессии. Депрессивные симптомы разной степени выраженности довольно часто встречаются у больных с фобиями и паническими состояниями. При этом ТС может нивелировать проявления депрессии и затруднить диагностику, что и происходит в условиях общемедицинской практики, причем существует опасность как гипердиагностики, так и недооценки состояния больного, что встречается чаще.

Согласно современной классификации выделяют следующие формы ТР: реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации, фобическое, паническое, обсессивно-компульсивное (невроз навязчивых состояний) и генерализованное расстройства. Несмотря на многообразие клинических проявлений, выделены две основные группы симптомов, свойственных тревожным синдромам, — психические, определяющиеся характером формирования и течения состояния тревоги, и соматические, связанные с активацией вегетативной нервной системы.

Тревога — чувство беспокойства, нервозности, взвинченности, предчувствия беды, внутреннего напряжения без видимых причин. Типичная психическая составляющая симптоматики ТС заключается в ощущении внутреннего напряжения без видимых причин, чувстве постоянного беспокойства, нервозности, раздражительности, страха, нетерпимости к шуму, громкой речи. Часто у пациентов отмечаются навязчивые тревожные мысли, снижающие работоспособность и концентрацию внимания. Постоянное внутреннее беспокойство отражается на поведении больных, что проявляется двигательным возбуждением: отмечаются суетливость, ускоренный ритм речи, произвольные движения руками, покусывание губ, ногтей. У пациентов могут также иметь место черты «избегающего поведения», т.е. стремление избегать ситуаций, усиливающих тревогу, страхи или опасных повторением панического приступа. ТР достаточно часто сопровождается вегетативной симптоматикой, носящей, в основном, полисистемный характер. Могут преобладать кар-

диальные симптомы: ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, кардиалгии, неустойчивый уровень артериального давления (АД); часто встречаются проявления со стороны системы пищеварения: дисфагия, тошнота, рвота, неприятные ощущения и боли в животе, связанные с нарушением моторики, неустойчивый стул. У многих пациентов наблюдаются чувство нехватки воздуха, одышка, затруднение дыхания, головокружение, головная боль, ощущение жара или озноба, тремор, мышечные подергивания, парестезии, судороги. При этом, несмотря на большое количество жалоб соматического характера, предъявляемых такими пациентами на приеме у врача, даже самое тщательное клинико-инструментальное обследование или не обнаруживает заболевания, или степень тяжести такового не соответствует заявленным жалобам.

Генерализованное ТР согласно критериям МКБ-10 диагностируют при наличии у больных на протяжении большинства дней недели в течение нескольких недель или месяцев выраженной стойкой необоснованной тревоги, а также мышечного напряжения (тремор, суетливость и пр.), вегетативных симптомов и опасений за здоровье, жизнь близких и свои собственные.

Крайним проявлением ТР являются панические атаки (паническое расстройство) — внезапные приступы очень сильной тревоги или страха, сопровождающиеся описанными выше вегетативными симптомами. Приступ паники возникает совершенно внезапно, часто в каком-либо общественном месте (магазине, метро, кинотеатре). Тревога или страх бывают настолько сильными, что буквально парализуют волю больного. Описывая приступ, пациенты помимо страха отмечают нехватку воздуха, сильное сердцебиение, дурноту (иногда полубморочное состояние), резкую слабость («ватные ноги»), боли в грудной клетке или животе, дрожь. Приступ часто сопровождается деперсонализацией и дереализацией (ощущением нереальности всего происходящего). Панический приступ длится обычно недолго, всего несколько минут; состояние пациента постепенно в течение получаса — часа нормализуется. Вместе с тем, после пережитого панического приступа у больного остаются очень тягостные воспоминания, и возникает страх перед новым приступом. Напуганный больной вынужденно избегает общественных мест, поскольку боится повторения приступов. Возникает агорафобия. Это состояние сильно нарушает социальные функции пациентов, может привести к потере трудоспособности. При агорафобии больные комфортно чувствуют себя только дома, они перестают пользоваться общественным транспортом (особенно метро), избегают самостоятельно выходить из дома, даже на прием к врачу приходят в сопровождении родственников, отказываются от посещения многолюдных мест (выставок, конгрессов, концертов, спектаклей).

При тревожно-фобических расстройствах в клинической картине центральное место занимают различные фобии: кардиофобия, социофобия, агорафобия и др. У больных ССЗ и коморбидной тревогой нередко формируется кардиофобия – страх «за сердце», страх инфаркта миокарда (ИМ) или приступа стенокардии. Кардиофобия оказывает существенное влияние на качество и ритм жизни пациентов. По причине своих страхов больные часто избегают физической активности, переходят на щадящий режим, отказываются от проведения медицинских исследований, связанных с физической нагрузкой (например, велоэргометрии).

Исследования последних лет убедительно продемонстрировали, что ТС и ДС,отягощая клиническое течение ССЗ, способствуют повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности среди больных кардиологического профиля [8-12]. В результате 7-летнего проспективного исследования [13] было установлено, что независимыми предикторами смертности больных, перенесших ИМ, помимо тяжести ИБС, были депрессия (OR=1,04), тревога (OR=1,19) и недостаток социальной поддержки (OR=3,46). В некоторых работах был обнаружен «дозозависимый» эффект: чем более тяжелыми были проявления психопатологических расстройств, тем выше был риск развития опасных для жизни ССО.

Заслуживает внимания также негативное влияние тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) на качество жизни (КЖ) больных кардиологического профиля. Исследования свидетельствуют, что пациенты с депрессивной и тревожной симптоматикой до операции аортокоронарного шунтирования, имеют худшие показатели функционального статуса, КЖ, а также существенно более низкие показатели возврата к трудовой деятельности после операции [14]. В ряде исследований было показано снижение КЖ лиц с субсиндромальным и развернутым ТС по сравнению со здоровыми респондентами [15,16]. При оценке психологического состояния и КЖ у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами выявлены достоверно более высокие показатели соматизации, невротизации, агрессии/враждебности и психологического дистресса на фоне снижения уровня КЖ [17]. Многие связывают снижение КЖ у больных ССЗ с напряженностью, тревожностью, снижением порога чувствительности к стрессовым воздействиям, указывая на существование корреляционных взаимосвязей между показателями КЖ и степенью выраженности неврастенического и депрессивного синдромов [18-20].

По мнению большинства исследователей у больных, страдающих ТР и ТДР, значительно снижена приверженность лечению и выполнению врачебных рекомендаций [5,8,10,18,21,22]. Эти пациенты лечатся нерегулярно, реже придерживаются здорового образа жизни, хуже соблюдают рекомен-

дации по соблюдению диеты, отказу от курения, ограничению потребления алкоголя.

С учетом негативного влияния ТС и ДС на течение и прогноз соматических заболеваний, в первую очередь ССЗ, своевременная диагностика и адекватная терапия этих расстройств приобретают большую значимость. Информативным и удобным методом скринирования пациентов может быть применение таких психометрических шкал, как Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Шкала Цунга, опросник тревоги Спилбергера, тест СМОЛ, отличающиеся простотой применения, обработки и предназначенные для самозаполнения пациентом. Несомненно, важным является повышение информированности и уровня знаний врачей общемедицинского профиля, в частности терапевтов и кардиологов, в вопросах диагностики наиболее часто встречающихся в общемедицинской практике психопатологических состояний [21,23].

При выборе метода лечения ТС следует учитывать не только тип и выраженность расстройства, но и природу факторов, вызвавших тревогу, а также длительность расстройства и его динамику.

Основными методами лечения ТС являются немедикаментозные вмешательства и медикаментозная терапия. Устранение стрессогенного фактора, нормализация режима труда и отдыха, увеличение физической активности являются важными составляющими лечебных мероприятий, способствующих снижению уровня тревожности.

В качестве немедикаментозных вмешательств при ТС с успехом применяются различные методы психотерапии, в частности когнитивно-поведенческая и рациональная психотерапия, а также релаксационные методики: аутогенная тренировка, дыхательно-релаксационный тренинг, прогрессивная мышечная релаксация, релаксационная методика с использованием биологической обратной связи [18,19].

Вместе с тем, в условиях малой доступности квалифицированной психотерапии для большинства больных общемедицинской сети здравоохранения основным методом лечения ТР остается психофармакотерапия.

При лечении кратковременных, субсиндромальных, неглубоких ТС положительный эффект оказывают мягкие седативные средства растительного происхождения (валериана, мелисса, пустырник в виде настоек или современных таблетированных форм).

Наличие у пациента акцентуированного тревожного, тревожно-фобического или панического состояния, генерализованного ТР требует патогенетического лечения – назначения препаратов с доказанным противотревожным (анксиолитическим) эффектом. Подобным действием обладают анксиолитики (прежде всего транквилизаторы) и антидепрессанты.

Антидепрессанты — лекарственные средства, нормализующие патологически измененное гипотимическое (депрессивное) настроение, способствующие редукции когнитивных, двигательных и соматовегетативных проявлений, обусловленных депрессией [22]. Одновременно многие антидепрессанты помимо собственно антидепрессивного имеют выраженное противотревожное действие, в связи с чем они эффективны в лечении генерализованного ТР, фобий, панических атак, а также являются препаратами выбора у больных со смешанными тревожно-депрессивными состояниями (ТДС).

Из антидепрессантов выраженным анксиолитическим действием обладают селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (СБОЗН) — Миансерин, селективный стимулятор обратного захвата серотонина (ССОЗС) — Тианептин, а также целый ряд селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Из группы СИОЗС для лечения ТС или ТДС применяются препараты, имеющие выраженный седативный компонент (Пароксетин, Флувоксамин), и препараты сбалансированного действия (Ципрамил, Ципралекс, Сертралин).

Из группы ССОЗС в кардиологической практике в России широко используется Тианептин. По химической структуре препарат относится к атипичным трициклическим антидепрессантам, а по механизму действия является селективным стимулятором обратного захвата серотонина. Препарат увеличивает количество и длину апикальных дендритов пирамидальных клеток гиппокампа, а также понижает реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на стресс. Тианептин обладает антидепрессивным, противотревожным, вегетостабилизирующим и стрессопротективным действием без значимого седативного эффекта. Препарат хорошо переносится, не вызывает клинически значимой ортостатической гипотонии, не влияет на уровень частоты сердечных сокращений и другие гемодинамические показатели [5,22].

Благоприятным кардиальным профилем обладают также современные антидепрессанты из группы СИОЗС. К преимуществам этих препаратов, помимо высокой клинической эффективности, можно отнести удобный режим дозирования. При расстройствах легкой и умеренной степени тяжести рекомендуется однократный прием антидепрессанта — 1 таблетка 1 раз в сутки. Препараты группы СИОЗС тормозят обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона, обладая большей селективностью в отношении блокирования обратного захвата серотонина, чем обратного захвата норадреналина, и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. СИОЗС, благодаря незначительному сродству к α_1 -адренорецепторам, м-холинорецепторам, гистаминовым H_1 -рецепторам и от-

сутствию способности к блокированию медленных натриевых каналов, хорошо переносятся и более безопасны при передозировке, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА). Среди побочных эффектов при назначении СИОЗС отмечены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, тошнота, диарея), а также сонливость, головные боли, головокружение, тремор, потливость.

Применение ТЦА (Амитриптилин, Имипрамин) у больных ССЗ нежелательно. ТЦА гарантируют выраженный и стойкий клинический эффект, однако неселективность их действия — влияние на несколько групп рецепторов центральной нервной системы: α_1 -адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые H_1 -рецепторы, вызывает целый ряд побочных эффектов, ограничивающих их показания. Среди неблагоприятных поведенческих эффектов — сонливость, снижение уровня внимания, ухудшение памяти, затруднение интеллектуальной деятельности, нарушение тонкой координации движений, снижение скорости реакции. Крайне негативно влияют ТЦА и на сердечно-сосудистую систему, вызывая рефлекторную тахикардию, ортостатическую гипотонию, удлинение интервалов PQ, QRS и QT на электрокардиограмме.

Следует учитывать некоторую отсроченность как антидепрессивного, так и противотревожного действия антидепрессантов. Противотревожный эффект СИОЗС развивается через 2-6 недель от начала лечения. В этой связи у части пациентов с тревожными и смешанными расстройствами антидепрессанты приходится на начальном этапе терапии комбинировать с бензодиазепинами.

Необходимо констатировать, что сегодня именно бензодиазепиновые транквилизаторы шире всего применяются в общемедицинской практике для лечения психопатологических расстройств, причем не всегда оправдано.

К основным эффектам бензодиазепинов относят противотревожное, антифобическое, седативное (гипнотическое), миорелаксирующее, вегетостабилизирующее и противосудорожное действия. В основе их антиневротического действия лежит способность уменьшать беспокойство, чувство тревоги, страха, ощущение внутреннего напряжения. Имея общий механизм действия, бензодиазепиновые транквилизаторы различаются по продолжительности действия и выраженности основных эффектов. Существуют препараты короткого и длительного действия, транквилизаторы с выраженной седацией и без нее. Отличаются транквилизаторы и по силе противотревожного эффекта. Наибольшей выраженностью анксиолитического действия обладают Алпразолам, Диазепам, Лоразепам, Феназепам. Бензодиазепины достаточно быстро купируют тревожную симптоматику у различных категорий пациентов, что позволяет применять их в комплек-

сном лечении целого ряда соматических заболеваний, в т.ч. ИМ, гипертонических кризов, мозговых инсультов. При лечении больных кардиологического профиля сочетание анксиолитического, вегетостабилизирующего и антипароксизмального действия транквилизаторов с успехом используется в комплексном лечении пациентов с нарушениями ритма: тахикардиями, экстрасистолией, мерцательной аритмией.

Вместе с тем, применение бензодиазепинов сопряжено с рядом ограничений. Большой проблемой при их приеме является быстрое (через 1-2 месяца) развитие толерантности, требующее увеличения дозы препарата или его замены, а также формирование физической и психологической зависимости от препарата. При резком прекращении приема транквилизаторов нередко возникает синдром отмены (нарастание всей симптоматики, характерной для ТР). Длительный прием транквилизаторов может сопровождаться депрессогенным действием; развитием выраженных когнитивных нарушений — ухудшением памяти, умственной работоспособности, концентрации внимания; снижением двигательной активности и скорости реакций, нарушением координации движений, появлением вялости и заторможенности.

Согласно международным рекомендациям эффективным средством лечения ТР является небензодиазепиновый транквилизатор из группы пиперазина гидроксизин (Атаракс®, Солвей Фарма, Германия, UCB S.A. Pharma Sector, Бельгия). Будучи атипичным транквилизатором с центральным механизмом действия препарат выгодно отличается от других транквилизаторов тем, что на фоне его приема, даже длительного, не развивается привыкания, физической и психической зависимости, а также не наблюдается синдром отмены.

Принцип действия Атаракса® основан на блокировании центральных м-холино- и H₁-гистаминовых рецепторов подкорковых структур головного мозга. Препарат, помимо противотревожного, оказывает седативное, антигистаминное, противорвотное, противозудное действия. В качестве седативного средства применяется для премедикации в хирургической практике. Эффективно купирует зуд, в связи с чем используется в терапии кожных дерматитов.

Показана эффективность Атаракса® при различных ТР, в т.ч. генерализованных. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [24] установлено, что 4-недельная терапия Атараксом®

в дозе 50 мг/сут. у больных с генерализованным ТР сопровождалась выраженным анксиолитическим эффектом: к концу 4 недели терапии у пациентов отмечалось в два раза более выраженное ($p=0,008$) снижение по подшкале тревоги шкалы Гамильтона в сравнении с группой плацебо, причем противотревожный эффект наступал уже к концу первой недели лечения. Аналогичные данные были получены еще в одном исследовании [25]. Быстрый положительный эффект от применения Атаракса® несомненно следует отнести к его достоинствам.

Представляют интерес сравнительные исследования противотревожной эффективности Атаракса® и бензодиазепинов. В 2002г было выполнено сравнительное исследование эффективности Атаракса® и Бромазепам (препарата бензодиазепиновой группы) [26]. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 3 месяца участвовали > 300 пациентов, страдающих генерализованным ТР. Атаракс® применялся в дозе 50 мг/сут. в три приема, Бромазепам — 6 мг/сут. в три приема, пациенты третьей группы получали плацебо также три раза в день. К окончанию исследования анксиолитический эффект в группе, получавшей Атаракс®, был сопоставим с таковым в группе Бромазепам и статистически значимо отличался от такового в группе плацебо. Была отмечена хорошая переносимость терапии Атараксом®; сонливость отмечалась в 2 раза реже, чем при лечении Бромазепамом. Сонливость, седация нередко могут появляться при приеме Атаракса®, особенно в первую неделю приема. Эти побочные эффекты легко редуцируются либо самостоятельно, либо требуют некоторого снижения дозы. Учитывая усиление седативного действия препарата при приеме алкоголя, следует предупреждать пациентов о необходимости отказа от приема алкогольных напитков в период лечения. В ряде исследований получены данные об удовлетворительной переносимости Атаракса® пациентами с ИБС, при этом не выявлено негативного взаимодействия препарата со средствами, применяемыми при лечении ССЗ [27,28]. В отличие от бензодиазепинов, препарат позитивно влияет на когнитивные функции пациентов. По данным исследования, проведенного Научным центром психического здоровья РАМН [29], на фоне 4-недельной терапии Атараксом® в дозе 50 мг/сут. у больных с ТР отмечалось улучшение показателей внимания, мышления, кратковременной памяти, а также нормализации важных аспектов восприятия и оценки реальности.

Литература

1. Ustun TB, Sartorius N. Mental illness in General Health Care: An International Study. Chichester 1995.
2. Оздоева Л.Д., Погосова Г.В., Небиеридзе Д.В. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств в неорганизованной популяции г. Москвы. II Всероссийская конференция «Профилактическая кардиология». Саратов 2002; 47.
3. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am 2001; 24: 19-39.
4. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике. РМЖ 2004; 22: 1277-83.
5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 38-44.
6. Дробизев М.Ю., Печерская М.Б. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. Москва 1994; 113-21.
7. Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. Am J Med 1999; 107(4): 310-6.
8. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002; 4: 86-91.
9. Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. Eur Heart J 2003; 24(22): 2021-6.
10. Musselman DL, Evans L, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580-92.
11. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality. Arch Gen Psychiatr 2001; 58: 221-7.
12. Pratt LA, Ford DE, Crum KM, et al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up study. Circulation 1996; 94: 3123-9.
13. Pfiffner D, Niederhauser HU, Maeder JP, et al. Psychosocial predictors of mortality following myocardial infarction: a seven-year follow-up study in 222 patients. Eur Heart J 2000; 21: 204-8.
14. Погосова Г.В., Зайцев В.П., Айвазян Т.А. Влияние операции аортокоронарного шунтирования на качество жизни больных. Материалы IV Российской конференции по реабилитации и вторичной профилактике. Москва 2001.
15. Katerndal DA, Realini JP. Quality of life and panic-related work disability in subjects with infrequent panic and panic disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58: 153-8.
16. Wells R, Stewart K, Hays R, et al. The functioning and well-being of depressed patients: the results of the Medical Outcome Study. JAMA 1989; 262: 914-9.
17. Coelho AM, Coelho R, Barros H, et al. Essential arterial hypertension: psychopathology, compliance, and quality of life. Rev Port Cardiol 1997; 16: 873-83.
18. Айвазян Т.А. Основные принципы психокоррекции при гипертонической болезни. Атмосфера 2002; 1(2): 5-7.
19. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью. Кардиология 1989; 9: 43-6.
20. Gaynes BN, Burns BJ, Tweed DL, et al. Depression and health-related quality of life. J Nerv Ment Dis 2002; 190(12): 799-806.
21. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. РМЖ 2002; 25(144): 1187-91.
22. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Москва «Медицинское информ агентство» 2003; 432 с.
23. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Дюкова Г.М., Федотова А.В. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики. Кардиоваск тер профил 2005; 6: 82-8.
24. Ferreri M, Hantouche E-G. Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. Acta psychiatr scandin 1998; 98(Suppl. 393): 102-8.
25. Lader M, Scotto JS. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspiron and placebo in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology 1998; 139: 402-6.
26. Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of Hydroxyzine in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A 3-month Double-Blind Study. J Clin Psychiatry 2002; 63: 1020-7.
27. Karakostas D, Papadopoulos CL, Missiopoulou-Kokka A, et al. Anxiolysis as a modifying factor of certain neuropsychiatric parameters in patients with coronary heart diseases. A double-blind placebo-controlled trial of hydroxyzine hydrochloride. Acta ther 1998; 14: 381-8.
28. Sakadamis GC. The effect of hydroxyzine on the haemodynamic parameters in patients with acute myocardial infarction. Neurol Psychiatr Spec Ed 1990; 4: 9-12.
29. Бобров А.Е., Кулыгина М.А., Белянчикова М.А. и др. Влияние препарата атаракс на когнитивные функции при лечении тревожных расстройств. Псих психофармакотер 2000; 1: 25-9.

Поступила 16/06-2006

Клопидогрел в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: современные клинические рекомендации.

И.С. Явелов

Городская клиническая больница №29. Москва, Россия

Clopidogrel in cardiovascular disease treatment: modern clinical recommendations

I.S. Yavelov

City Clinical Hospital No. 29. Moscow, Russia

Статья посвящена определению места антиагреганта клопидогрела в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В ней изложены современные представления и рекомендации по этому актуальному вопросу различных групп экспертов из наиболее авторитетных международных медицинских организаций

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, лечение, антиагреганты, Клопидогрел

The article is devoted to antiaggregant clopidogrel place in cardiovascular disease treatment. It contains modern views and recommendations by various experts from most reputable international medical organizations

Key words: Cardiovascular disease, treatment, antiaggregants, Clopidogrel

Свидетельства эффективности и безопасности различных способов лечения анализируются, обобщаются и становятся основой для создания официальных документов — клинических рекомендаций и практических руководств по ведению больных.

В этом сообщении будет рассмотрено место антиагреганта клопидогрела (Плавикс®, Группа Санофи-Авентис, Франция) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, как его представляют группы экспертов наиболее авторитетных медицинских сообществ: Европейского кардиологического общества (ЕКО), Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (АКК/ААС), а также 7-й Соглашительной конференции Американской коллегии торакальных врачей (АКТВ) по антитромботическому лечению (АТЛ) и тромболитической терапии (ТЛТ) [1-17]. Будут представлены только выводы специалистов без подробного обсуждения фактов и соображений, положенных в основу тех или иных умозаключений.

В документах ЕКО и АКК/ААС показания к использованию различных вмешательств формулируются следующим образом.

Класс I — факты и/или общее соглашение свидетельствуют, что вмешательство полезно и эффективно, т.е. показано.

Класс II — существуют противоречивые доказательства и/или различные мнения о пользе/эффективности вмешательства.

Класс IIa — больше данных или мнений в пользу вмешательства, т.е. оно скорее всего показано.

Класс IIb — польза/эффективность менее очевидна, т.е. вмешательство возможно, но польза от него малоочевидна.

Класс III — существуют факты и/или общее соглашение, что вмешательство бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть опасно, т.е. противопоказано.

Весомость доказательств, лежащих в основе предложенных подходов, характеризуется тремя градациями. При этом в разных документах правила выбора той или иной категории доказанности зачастую не совпадают.

Уровень А (наивысший) — обычно речь идет о данных, полученных во многих, рандомизированных, клинических исследованиях или при мета-анализах; иногда говорят о многочисленных, рандомизированных, клинических исследованиях, включающих большое количество больных.

Уровень В (промежуточный) — учитываются факты, полученные в единственном, рандомизиро-

© Явелов И.С., 2006

Тел.: (495) 263-64-53

e-mail: yavelov@yahoo.com

ванном, клиническом исследовании или крупных, но не рандомизированных испытаниях; иногда говорят об ограниченном числе рандомизированных исследований с небольшим количеством больных, а также тщательном анализе не рандомизированных исследований и регистров. Очевидно, что практическое значение доказательств, отнесенных к этой категории, может сильно отличаться. Результаты одного крупного, контролируемого, клинического испытания, способные существенно повлиять на представления об оптимальном лечении больных, не сопоставимы по значимости с данными не рандомизированных исследований или регистров.

Уровень С (низкий) – рекомендация основана на соглашении экспертов и/или результатах небольших исследований.

В материалах 7-й Согласительной конференции АКТВ используется разделение предложенных подходов на категории (классы), показывающие на основании каких фактов была сформулирована та или иная практическая рекомендация и насколько строго следует ей следовать при выборе тактики лечения конкретного больного (таблица 1) [18].

Следует учитывать, что часть из цитируемых документов была опубликована достаточно давно и не отражает данных, появившихся в последнее время. Кроме того, наряду с достаточно хорошо установленными фактами, в отношении которых существует сложившаяся точка зрения, многие практически важные аспекты ведения больных остаются недостаточно изученными, или имеющиеся свидетельства противоречивы. Соответственно, по ряду

Таблица 1

Оценка практического значения рекомендаций в материалах 7-й Согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей по АТЛ и ТЛТ [18]*

Класс рекомендаций	Ясность соотношения риска и пользы	Доказательства	Практическое значение
1A	Ясно	Рандомизированные, контролируемые исследования без серьезных ограничений	Сильная рекомендация; подходит для большинства больных в большинстве ситуаций без оговорок
1C+	Ясно	Нет нескольких рандомизированных, контролируемых исследований, но результаты одного такого исследования можно однозначно экстраполировать, или убедительные результаты исследований, предназначенных для наблюдения	Сильная рекомендация; может быть справедлива для большинства больных в большинстве ситуаций
1B	Ясно	Рандомизированные исследования с серьезными ограничениями - противоречивые результаты, методологические дефекты**	Сильная рекомендация; скорее всего, подходит для большинства больных
1C	Ясно	Исследования, предназначенные для наблюдения	Рекомендация промежуточной силы; при появлении более убедительных фактов может измениться
2A	Не ясно	Рандомизированные, контролируемые исследования без существенных ограничений	Рекомендация промежуточной силы; наилучший способ действия может зависеть от обстоятельств, больного или социальных факторов
2C+	Не ясно	Нет нескольких рандомизированных, контролируемых исследований, но результаты одного такого исследования можно однозначно экстраполировать, или убедительные результаты исследований, предназначенных для наблюдения	Слабая рекомендация; наилучший способ действия может зависеть от обстоятельств, больного или социальных факторов
2B	Не ясно	Рандомизированные исследования с существенными ограничениями - противоречивые результаты, методологические дефекты**	Слабая рекомендация; вероятно, у некоторых больных при определенных обстоятельствах лучше альтернативный подход
2C	Не ясно	Исследования, предназначенные для наблюдения	Очень слабая рекомендация; могут быть столь же приемлемы другие подходы

Примечания: * поскольку исследования в категориях В и С содержат методологические дефекты, вероятно, что большинство рекомендаций в этих классах имеют уровень 2; на отнесение рекомендации к классу 1 или 2 влияли следующие соображения: величина и доказанность лечебного эффекта; риск неблагоприятного события, которое стремятся предотвратить; природа положительного эффекта и величина риска, связанного с лечением; изменчивость предпочтений больных; различия в доступности ресурсов и практических подходах; соображения стоимости, при оценке значимости этих факторов влияние субъективных суждений неизбежно; ** рандомизированные, контролируемые исследования без использования слепого метода или с субъективными конечными точками, в которых высок риск ошибки в оценке исходов, а также исследования с большим количеством больных, потерянных при наблюдении.

позиций мнение различных групп экспертов может не совпадать.

Основываясь на результатах проведенного изучения, в настоящее время в клинических рекомендациях под нагрузочной (ударной) дозой клопидогрела понимают однократный прием per os 300–600 мг препарата. Для длительного применения используется доза 75 мг 1 раз/сут. per os ежедневно. Так же, как и при применении ацетилсалициловой кислоты (АСК), определения влияния клопидогрела на агрегацию тромбоцитов и индивидуального подбора дозы препарата не предполагаются [19,20].

Обострения коронарной болезни сердца (КБС)

Острый коронарный синдром (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ

В рекомендациях ЕКО 2002г [1] немедленное назначение и длительное применение клопидогрела в качестве монотерапии рекомендуется при невозможности использовать АСК из-за гиперчувствительности или выраженных желудочно-кишечных расстройств. Аналогичный подход считают оправданным и при коронарном стентировании у подобных больных (класс не указан, уровень доказанности В).

Добавление клопидогрела (первая доза 300 мг) к АСК, по крайней мере на 9 и, возможно, на 12 месяцев показано, начиная с ранних сроков лечения данной формы обострения заболевания (класс I, уровень доказанности В). Основываясь на результатах исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), от такого подхода можно ожидать раннего благоприятного влияния на ишемию миокарда, сумму случаев смерти и инфаркта миокарда (ИМ), а также длительного сохранения первоначального эффекта с дополнительным снижением суммы случаев смерти и ИМ в отдаленные сроки после начала заболевания. При этом решение об усилении АТЛ предлагается принимать индивидуально, с учетом оценки риска у конкретного больного. Клопидогрел рекомендуется использовать и у больных, направляемых на коронарную ангиографию (КАГ), кроме случаев, когда в ближайшие 5 суток может быть выполнена операция коронарного шунтирования (КШ). При длительном лечении для уменьшения риска геморрагических осложнений рекомендуется применять АСК в дозе 75–100 мг/сут. В документе указано, что после имплантации металлических стентов без покрытия обычная длительность добавления клопидогрела к АСК составляет 1 месяц. Однако результаты исследования PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention-CURE) свидетельствуют о пользе более длительного сочетания этих препаратов - в среднем 8 месяцев после вмешательства.

В рекомендациях АКК/ААС 2002г [2,3] целесообразность применения клопидогрела у госпитализированных больных отнесена к классу I. В качестве

монотерапии препарат предлагают использовать у больных, не способных принимать АСК из-за гиперчувствительности или выраженных желудочно-кишечных расстройств (уровень доказанности А). При медикаментозном (неинвазивном) ведении больных в ранние сроки заболевания, а также при планирующемся чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) у больных с низким риском кровотечений клопидогрел рекомендуют добавить к АСК как можно быстрее и продолжать использовать как минимум 1 месяц (уровень доказанности А) и вплоть до 9 месяцев (уровень доказанности В). Если ожидается плановое КШ, для уменьшения риска геморрагических осложнений клопидогрел рекомендуют отменить за 5, а лучше за 7 суток до операции (уровень доказанности В). При этом отмечено, что при выполнении КАГ в первые 24–36 ч после госпитализации во многих клиниках первую дозу клопидогрела назначают после нее, когда станет очевидно, что больной в ближайшие несколько дней не будет подвергнут КШ.

В рекомендациях АКТВ 2004г [11] у больных с аллергией к АСК с ранних сроков заболевания рекомендуется использовать монотерапию клопидогрелом, начиная с нагрузочной дозы 300 мг (класс 1А).

В случаях, когда КАГ откладывается или в ближайшие 5 суток КШ выполняться не будет, рекомендуется немедленно добавить к АСК клопидогрел; при этом первая доза должна составлять 300 мг и затем 75 мг/сут. на протяжении 9–12 месяцев (класс 1А). Если КАГ выполняется рано, в первые 24 часа после госпитализации, предлагают отсрочить назначение клопидогрела, пока не станет ясно, что больной не нуждается в неотложном КШ (класс 2А). За 5 суток до КШ клопидогрел рекомендуется отменить (класс 2А). После операции КШ считают показанным возобновить использование клопидогрела на период 9–12 месяцев (класс 1А) [14].

В рекомендациях ЕКО по ЧКВ 2005г [6] указывается на необходимость раннего добавления клопидогрела к АСК, если это клинически оправдано (класс I, уровень доказанности В). Отмечено, что в современных условиях, когда широко используются стенты и блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa, потребность в неотложном КШ заметно уменьшилась. Поэтому откладывать назначение нагрузочной дозы препарата до КАГ не советуют. Рекомендуемая длительность применения клопидогрела составляет 9–12 месяцев (класс I, уровень доказанности В). При неотложном ЧКВ в ранние сроки заболевания предлагают как можно быстрее использовать нагрузочную дозу 600 мг (класс I, уровень доказанности С).

ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ

В рекомендациях ЕКО 2003г [4] клопидогрел в качестве монотерапии предлагают использовать для вторичной профилактики в случаях, когда переносимость АСК нарушена. И хотя при этом отмечено, что клопидогрел является «хорошим альтернатив-

ным АТЛ», такой подход отнесен к классу IIb с уровнем доказанности С.

В рекомендациях АКК/ААС 2004г [5] подчеркивается, что монотерапия клопидогрелом в ранние сроки заболевания может быть показана в случаях, когда нельзя использовать АСК из-за гиперчувствительности или серьезных симптомов непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (класс IIa, уровень доказанности С). Аналогичная рекомендация при назначении препарата для вторичной профилактики отнесена к классу I при уровне доказанности С.

Добавление клопидогрела к АСК считают оправданным только перед КАГ с планирующимся ЧКВ, если в ближайшие 5-7 суток не ожидается КШ. Клопидогрел целесообразно использовать как минимум 1 месяц после имплантации металлического стента без покрытия, 3 месяца после установки стента, покрытого сиролимусом, 6 месяцев после установки стента, покрытого паклитакселем, а также вплоть до 12 месяцев у больных без высокого риска кровотечений (класс I, уровень доказанности В). Когда планируется КШ, клопидогрел следует отменить как минимум за 5 (предпочтительнее за 7) суток, если только неотложная необходимость в реваскуляризации миокарда не перевесит повышенный риск кровотечений (класс I, уровень доказанности В).

В рекомендациях АКТВ 2004г [12] при проведении ТЛТ у больных с аллергией к АСК или доказанной устойчивостью к ней с ранних сроков заболевания предлагается использовать клопидогрел, начиная с нагрузочной дозы 300 мг (класс 2С). Однако при этом подчеркнуто, что данная рекомендация является эмпирической.

Указанных документах не отражены появившиеся в 2005 г результаты исследований CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) и COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study), продемонстрировавших пользу от раннего краткосрочного добавления клопидогрела к АСК при консервативном (медикаментозном) лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в начале заболевания [21-23]. Как повлияют на суждения экспертов эти новые данные, покажет ближайшее будущее. Однако уже появились первые документы, в которых у больных <75 лет в ранние сроки заболевания рекомендовано добавить к АСК, фибринолитику и гепарину нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг). Это Европейский и Американский варианты обновленных рекомендаций по сердечно-легочной реанимации, основанные на материалах Международной согласительной конференции, проходившей в Далласе в январе 2005г [24,25].

В рекомендациях ЕКО по ЧКВ 2005г [6] подчеркивается, что при ОКС с подъемами сегмента ST на ЭКГ нет исследований клопидогрела при ЧКВ.

Тем не менее, при планировании первичного ЧКВ и стентирования советуют как можно быстрее дать больному нагрузочную дозу препарата 600 мг (класс I, уровень доказанности С). При этом отмечено, что длительность последующего применения клопидогрела не определена.

ЧКВ

В рекомендациях ЕКО 2005г [6] указано на необходимость добавления клопидогрела к АСК на 3-4 недели после установки металлического стента без покрытия у больных со стабильной КБС (класс I, уровень доказанности А). Поскольку в настоящее время широко распространено коронарное стентирование, перед ЧКВ предлагают рассмотреть возможность применения высокой (нагрузочной) дозы клопидогрела. При планируемом ЧКВ у больных со стабильными проявлениями КБС первую дозу препарата 300 мг считают необходимым принять как минимум за 6 часов (идеально за сутки) до процедуры (класс I, уровень доказанности С). После установки стентов, выделяющих антипролиферативные вещества, длительность применения клопидогрела должна составлять 6-12 месяцев, после брахитерапии – 12 месяцев (класс I, уровень доказанности С).

В рекомендациях АКК/ААС 2005г [7] указывается на необходимость применения нагрузочной дозы клопидогрела перед ЧКВ (класс I, уровень доказанности А). При этом наиболее хорошо изученной считается эффективность приема per os 300 мг препарата как минимум за 6 часов до процедуры (класс I, уровень доказанности В). Клопидогрел считают целесообразным использовать как минимум 1 месяц после имплантации металлического стента без покрытия, 3 месяца после установки стента, покрытого сиролимусом, 6 месяцев после установки стента, покрытого паклитакселем, но идеально вплоть до 12 месяцев у больных без высокого риска кровотечений (класс I, уровень доказанности В). После брахитерапии применять сочетание АСК и клопидогрела предложено неопределенно долго, если нет существенно повышенного риска кровотечений (класс IIa, уровень доказанности С).

У больных с абсолютными противопоказаниями к АСК разумно использовать монотерапию клопидогрелом в нагрузочной дозе 300 мг как минимум за 6 часов до ЧКВ (класс IIa, уровень доказанности С).

Нагрузочные дозы >300 мг могут быстрее и существенно подавить агрегацию тромбоцитов, однако эффективность и безопасность такого подхода в сравнении с дозой 300 мг не столь хорошо установлены (класс IIa, уровень доказанности С).

При крайне опасных последствиях подострого тромбоза после ЧКВ – незащищенный стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА), стеноз бифуркации ЛКА, стеноз единственной проходимой КА, предлагают рассмотреть целесообразность определения агрегации тромбоцитов и увеличения

дозы клопидогрела до 150 мг/сут. в случаях, когда она угнетена менее, чем на 50% (класс IIb, уровень доказанности C).

В рекомендациях АКТВ 2004г [13] после коронарного стентирования рекомендуется использовать сочетание АСК и производных тиенопиридина (класс 1A), при этом клопидогрелу отдается преимущество перед Тиклопидином (класс 1A). Нагрузочную дозу препарата 300 мг рекомендуют принять как минимум за 6 часов до ЧКВ (класс 1B), а если время до вмешательства не > 6 часов, предлагают назначить 600 мг (класс 2C). После стентирования рекомендуемая длительность добавления клопидогрела к АСК составляет 9-12 месяцев (класс 1A). У больных с низким риском осложнений атеросклероза она может быть минимум 2 недели при использовании металлических стентов без покрытия (класс 1A), 2-3 месяца для стентов, выделяющих сиролимус (класс 1C+) и 6 месяцев для стентов, выделяющих паклитаксел (класс 1C).

Операция КШ

В рекомендациях АКК/ААС 2004г [10] монотерапию клопидогрелом рассматривают в качестве альтернативы АСК в случаях, когда ее нельзя использовать из-за противопоказаний (класс I, уровень доказанности не указан).

В рекомендациях АКТВ 2004г [14] у больных с аллергией к АСК рекомендуется нагрузочная доза клопидогрела 300 мг через 6 часов после операции с переходом на прием 75 мг 1 раз/сут. (класс 1C+)

Профилактика тромботических осложнений атеросклероза различной локализации

Периферический атеросклероз

В рекомендациях АКК/ААС 2005г [9] монотерапию клопидогрелом рассматривают как эффективную замену АСК для снижения риска ИМ, инсульта

и сосудистой смерти у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей (класс I, уровень доказанности B).

В рекомендациях АКТВ 2004г [15] у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, вызывающим хроническую ишемию, монотерапия клопидогрелом считается предпочтительнее применения Тиклопидина (класс 1C+) и лучше, чем отсутствие АТЛ (класс 1C+). Однако при этом эксперты полагают, что из-за более низкой стоимости на первое место стоит поставить АСК (класс 2A).

Стабильная стенокардия

В рекомендациях ЕКО 2006г [8] монотерапию клопидогрелом предлагают использовать при невозможности назначить АСК, например, из-за аллергии (класс IIa, уровень доказанности B).

Ишемический инсульт

В рекомендациях АКТВ 2004г [16] отмечено, что у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, необходимо использование АТЛ (класс 1A). Для начала вторичной профилактики подходят монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом, а также сочетание АСК с Дипиридамолом (лекарственная форма с замедленным высвобождением). При этом, мнение экспертов склоняется в пользу предпочтения монотерапии клопидогрелом изолированному применению АСК (класс 2B).

Патология клапанов сердца

В рекомендациях АКТВ 2004г [17] у больных с ревматическим митральным пороком сердца в сочетании с мерцательной аритмией или артериальными эмболиями, в анамнезе у которых эпизод тромбоэмболии возник на фоне использования терапевтической дозы непрямых антикоагулянтов, при невозможности назначать АСК к препаратам этой группы рекомендуют добавить клопидогрел (класс 1C).

Литература

1. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809–40.
2. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002; www.acc.org.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation 2002; 106: 1893–900.
4. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28–66.
5. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). www.acc.org.
6. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804–47.
7. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). JACC

- 2004; 44: 671–719. Полный текст доступен на http://www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index_rev.pdf.
8. The Tack Force on the Management of Stable Angina Pectoris on the European society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81. Полная версия доступна на www.escardio.org.
 9. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). www.acc.org/clinical/guidelines/pad/index.pdf.
 10. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=9181.
 11. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 513S–48.
 12. Menon V, Harrington RA, Hochman JS et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 549S–75.
 13. Popma JJ, Berger P Ohman E M, et al. Antithrombotic Therapy During Percutaneous Coronary Intervention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 576S–99.
 14. Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Saphenous Vein and Internal Mammary Artery Bypass Grafts The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 600S–8.
 15. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 609S–26.
 16. Albers GW, Amarenco P, Easton D, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 483S–512.
 17. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease—Native and Prosthetic. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 457S–82.
 18. Guyatt G, Schunemann HJ, Cook Det al. Applying the Grades of Recommendation for Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 179S–87.
 19. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 234S–64.
 20. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 166–81.
 21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–89.
 22. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.
 23. Явелов И.С. Место плавикса в медикаментозном лечении инфаркта миокарда. Фарматека 2006; 123, (8): 16–23.
 24. Arntz H-R, Bossaert L, Filippatos GS. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. Resuscitation 2005; 67S1: S87–96.
 25. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 8: Stabilization of the Patient With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2005; 112: IV-89 –110.

Поступила 18/07-2006

Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипопропротеидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами

Е.И. Соколов¹, В.А. Метельская², Н.В. Перова², Г.Н. Щукина¹, В.М. Фомина¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва. ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Platelet aggregation, dyslipoproteinemia and polyunsaturated fatty acids

E.I. Sokolov¹, V.A. Metelskaya², N.V. Perova², G.N. Shchukina¹, V.M. Fomina¹

¹Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow. ²State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В настоящей работе проведен анализ результатов исследований, касающихся сопряженности повышенной функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с составом полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) их мембран, с особенностями содержания и состава ПНЖК в фосфолипидах липопротеидов сыворотки крови, а также с характером и выраженностью дислипопропротеидемий (ДЛП). Приведены данные о том, что нарушения состава и ФАТ часто сопровождающие ДЛП и зависящие от характера ДЛП, влияют на агрегационную способность тромбоцитов, с одной стороны через изменение липидного состава тромбоцитарных мембран, а с другой – через модуляцию продукции соединений, регулирующих ФАТ, таких как тромбоксан A_2 . Проанализированы возможные подходы к коррекции повышенной агрегации тромбоцитов посредством модуляции липидного состава их мембран за счет нормализации липопротеидного состава и спектра с помощью медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, дислипопропротеидемия, полиненасыщенные жирные кислоты, арахидоновая кислота.

The article reviews the trials on the association between increased functional activity of platelets and platelet membrane polyunsaturated fatty acids (PUFA), PUFA in serum lipoprotein phospholipids, and dyslipoproteinemia (DLP) type and severity. Platelet structural and functional disturbances, often accompanying DLP and influenced by its type, affect platelet aggregation – via platelet membrane lipid modification, as well as via modified synthesis of platelet functional activity modulators (e.g., TxA_2). Possible approaches to platelet hyperaggregation correction are discussed, including membrane lipid modulation via lipoprotein profile normalization during pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment.

Key words: Platelets, aggregation, dyslipoproteinemia, polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid.

Согласно современным представлениям, нарушения в системе гемостаза при ишемической болезни сердца (ИБС) во многом обусловлены увеличенной функциональной активностью тромбоцитов (ФАТ), а именно их повышенной способностью к адгезии и агрегации. Участие тромбоцитов в развитии атеросклеротического процесса и тромбообразовании реализуется через множество механизмов. Тромбоциты могут вызвать первичное повреждение эндотелия в местах турбулентного движения крови; они первыми реагируют на повреждение сосудистой стенки; присоединение к рецепторам их мембран фибриногена и других активных белков приводит

к агрегации тромбоцитов [12,35]. При активации тромбоцитов из них высвобождается целый ряд биологически активных соединений, усугубляющих тромбообразование, в т.ч. арахидоновая кислота и ее метаболиты, аденозиндифосфат (АДФ), факторы роста, медиаторы воспаления и т.п. [19,32].

Повышенное тромбообразование служит одним из ключевых факторов, способствующих развитию атеротромбоза и его клинических проявлений. Вследствие острого тромбоза и окклюзии артерий развивается инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), мозговой инсульт (МИ), наступает внезапная смерть (ВС). Острый тромбоз может

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 925-02-50, 631-25-44
e-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru

развиться как осложнение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), баллонной ангиопластики (БАП), атерэктомии или стентирования коронарных артерий (КА). Вероятность развития тромбоза определяется рядом факторов, в т.ч. тромбогенностью сосудистой стенки, наличием нарушений в соотношении факторов свертывающей и противосвертывающей систем и фибринолитической активности крови, а также усиленной способностью тромбоцитов к адгезии и агрегации [42].

Накопленные в литературе данные свидетельствуют о существовании взаимосвязи между повышенной склонностью к тромбообразованию и наличием атерогенных нарушений спектра липопротеидов (ЛП) плазмы крови — дислиппротеидемий (ДЛП); выявлен целый ряд биохимических и патофизиологических механизмов, обеспечивающих эту взаимосвязь [1,19,37]. Действительно, ФАТ во многом определяется липидным составом их мембран, в т.ч. жирно-кислотным составом фосфолипидов, входящих в состав тромбоцитарных мембран, который, в свою очередь, зависит от липидного профиля плазмы крови и, прежде всего, от фосфолипидного состава ЛП, а в связи с этим и от наличия ДЛП, ее характера и степени выраженности. Особо важная роль принадлежит полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), которые служат предшественниками ряда биологически активных соединений, регулирующих множество физиологических процессов, в т.ч. и тромбообразование.

В настоящей работе содержится анализ результатов исследований, касающихся сопряженности повышенной ФАТ с составом ПНЖК их мембран, с особенностями содержания и состава ПНЖК в фосфолипидах ЛП, а также с характером и выраженностью ДЛП; проанализированы возможные подходы к коррекции повышенной агрегации тромбоцитов посредством модуляции липидного состава их мембран за счет нормализации липопротеидного состава и спектра.

Механизмы нарушений физиологических свойств тромбоцитов

Связь агрегационных свойств тромбоцитов с составом ПНЖК фосфолипидов их мембран

Важнейшим представителем ПНЖК является арахидоновая кислота (С 20:4 n-6), которая служит основным субстратом биосинтеза целой серии биологически активных регуляторов биохимических и физиологических процессов, а именно эйкозаноидов, к которым относятся простагландины (PG), тромбоксаны (TX), лейкотриены (LT), липоксины (LX) и гидрокسيэйкозатетраеновые кислоты (HETE). С участием ферментов циклооксигеназы и 5-липоксигеназы из арахидоновой кислоты в тромбоцитах синтезируется TXA_2 — фактор агрегации

тромбоцитов и вазоспазма сосудистой стенки и LT 4 класса (LTB_4), которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса и воспаления.

ПНЖК n-3 ряда: эйкозапентаеновая, С 20:5 n-3 (ЭПК), и докозагексаеновая, С 22:6 n-3 (ДГК) кислоты относятся к незаменимым ЖК, т.е. они не синтезируются в организме человека; в процессах липоксигенеза и циклооксигенеза они конкурируют с арахидоновой кислотой. Конкурентный антагонизм между n-3 ПНЖК и арахидоновой кислотой реализуется в положительных изменениях спектра PG, TX и LT: снижается продукция тромбоцитами тромбогенного TXA_2 , а вместо него продуцируется физиологически менее активный TXA_3 , это способствует меньшей агрегации тромбоцитов; в эндотелиальных клетках не снижается продукция простагландина (I_2 — PGI_2), способствующего вазодилатации, но вдобавок к нему из ЭПК синтезируется PGI_3 , который также содействует вазодилатации; снижается продукция LTB_4 — индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов, и одновременно из ЭПК образуется небольшое количество LTB_5 , который менее активен, чем B_4 и конкурирует с ним за связывание с рецепторами, приводя, таким образом, к противовоспалительному эффекту. Результатом изменения баланса между арахидоновой кислотой и n-3 ПНЖК в сторону ЭПК и ДГК является увеличение вазодилатации и уменьшение агрегации тромбоцитов.

Другая незаменимая для организма человека ПНЖК — α -линоленовая кислота (С 18:3 n-3). Она образуется в зеленых листьях растений и водорослях из линолевой кислоты (С 18:2 n-6). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла содержат значительные количества α -линоленовой кислоты. В организме животных и человека α -линоленовая кислота (С 18:3 n-3) может превращаться в длинноцепочечные ЭПК и ДГК.

Описан ряд других антиатеротромбогенных эффектов n-3 ПНЖК: увеличение фибринолитической активности вследствие повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора; умеренное снижение артериального давления (АД) при мягкой артериальной гипертензии (АГ); снижение вазоспастического ответа на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина (АТ); увеличение эндотелий-зависимой релаксации КА в ответ на действие брадикинина, серотонина, АДФ и тромбина [16,28].

Тромбоксан-зависимые нарушения агрегации тромбоцитов

TXA_2 образуется в тромбоцитах и выделяется в кровоток при их агрегации. Он является мощным проагрегантом и вазоконстриктором. PGI_2 синтезируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов; активируя фермент аденилатциклазу, PGI_2 способствует увеличению содержания в клетках

циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и торможению мобилизации кальция, что не только препятствует агрегантной активации тромбоцитов, но и вызывает релаксацию сосудов [30].

Изучение активности фермента аденилатциклазы в тромбоцитах показало ее снижение у большинства больных ИБС с гиперлипидемией (ГЛП) [9], что, как полагают, явилось одной из причин повышения адгезии и агрегации тромбоцитов, приведших в ряде случаев к повторным ИМ. Полученные результаты нашли свое подтверждение в опытах на кроликах и крысах, у которых было обнаружено снижение активности аденилатциклазы в тромбоцитах при алиментарной ГЛП и экспериментальном атеросклерозе.

ТХА₂ и PGI₂ оказывают на тромбоциты и гладкую мускулатуру прямо противоположное действие. При нормальных физиологических условиях действие PGI₂ и TX сбалансировано, при этом участие PGI₂ в вазодилатации, видимо, минимально, а основной эффект PGI₂ связан именно с торможением агрегации тромбоцитов [22,24]. В то же время повышенная агрегационная способность тромбоцитов может быть обусловлена нарушением равновесия между этими регуляторными соединениями, связанными, в частности с преобладанием в качестве предшественника эйкозаноидов арахидоновой кислоты над ЭПК и ДГК.

Связь агрегации тромбоцитов с нарушениями спектра ЛП крови

Обычно агрегацию тромбоцитов регистрируют графически; принцип метода основан на изменении интенсивности света, прошедшего через богатую тромбоцитами плазму. При этом уменьшается оптическая плотность (светопропускания) вследствие увеличения числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты и снижения концентрации свободных тромбоцитов в окружающей агрегаты среде. Степень светопропускания исследуемой обогащенной тромбоцитами плазмы сразу после добавления индуктора условно принимают за 0%, а светопропускание обедненной тромбоцитами плазмы этого же человека за 100%. Промежуточные степени агрегации соответственно имеют значения в диапазоне светопропускания от 0% до 100%. В качестве индукторов агрегации используют АДФ, адреналин, серотонин, коллаген и др. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализируют агрегационную кривую, записанную в течение 10 минут без индукторов [5,14,38].

В течение многих лет интерес исследователей привлекает взаимосвязь между спектром ЛП крови, особенно при ДЛП, и составом мембран тромбоцитов, а также влияние нарушений в системе ЛП на ФАТ. Было показано, что гипертриглицеридемия (ГТГ) сочетается с повышением агрегации тромбоцитов и снижением фибринолиза [36], а повышен-

ная агрегация тромбоцитов, в свою очередь, связана с возрастанием риска ИБС [18]. При атерогенных ДЛП повышенное содержание холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и наличие их химически-модифицированных форм, возможно, являются факторами, модифицирующими функции тромбоцитов. Согласно современным представлениям, модифицированные, в первую очередь, окисленные ЛНП (ЛНПок), вовлечены не только в патогенез атеросклероза, но могут участвовать и в тромбогенезе, поскольку они активируют тромбоциты. В пользу этого свидетельствуют данные о специфическом связывании химически модифицированных ЛНП с тромбоцитами крови человека, что сопровождается усилением АДФ- и тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов [33,43]. Активированные тромбоциты в свою очередь продуцируют соединения, усиливающие окислительную модификацию ЛНП, проникающих из плазмы крови в сосудистую стенку через эндотелий. Иными словами, возникает «порочный круг», связывающий нарушения систем липидного транспорта и гемостаза, что во многом объясняет повышенный риск тромбоза при ДЛП [6,15].

Имеющаяся в литературе информация о взаимосвязи агрегации тромбоцитов с ИБС весьма разноречива. В ряде эпидемиологических исследований обнаружена ассоциация повышенной ФАТ с наличием и выраженностью ИБС, тогда как в других работах такая связь отсутствует [18]. В последнее время, наряду с такими факторами риска (ФР) атеротромбоза, как курение, снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение АД и гипергликемия, в качестве независимого ФР осложнений ИБС выделяют и спонтанную агрегацию тромбоцитов [15].

У больных ИБС тромбоциты крупнее и быстрее агрегируют в ответ на добавление агонистов, особенно адреналина [31]. Возможно, этому способствует наличие атерогенных ДЛП, которые часто присутствуют у больных ИБС.

В работе [2] было обнаружено, что ФАТ у больных ИМ меняется в зависимости от срока заболевания, возрастая в 1-7 сутки; агрегация тромбоцитов к 30 дню от начала заболевания и через год после перенесенного ИМ остается более высокой, чем у больных стенокардией, но без ИМ в анамнезе. Повышение агрегации тромбоцитов у больных ИМ было сопряжено с развитием таких осложнений заболевания, как нарушения ритма и проводимости, недостаточность кровообращения, перинфарктная стенокардия. Связь повышенной агрегационной способности тромбоцитов с развитием осложнений обусловлена, по-видимому, нарушением микроциркуляции и появлением очагов ишемии миокарда в результате образования тромбоцитарных агрегатов и высвобождения из тромбоцитов в кровяной ток вазоактивных соединений, в первую очередь, ТХА₂.

Для выяснения причин описанных колебаний ФАТ изучали взаимосвязь между липидным составом ЛП плазмы крови и тромбоцитарных мембран, а также анализировали влияние параметров системы ЛП на ФАТ, которую оценивали по нарастанию скорости их АДФ-индуцированной агрегации, у больных в разные сроки после острого ИМ [2].

Известно, что в острый период ИМ уровень ХС сыворотки крови снижается, что связано, по-видимому, с повышенной утилизацией ХС для восстановления клеточных мембран. Действительно, в ряде работ было показано, что химический состав тромбоцитов в значительной мере определяется липидным профилем плазмы крови [12,35]. Полученные результаты дают основание полагать, что повышение агрегации тромбоцитов в острый и подострый периоды ИМ зависит от характера изменений спектра ЛП на этой стадии заболевания. Действительно, снижение концентрации ХС ЛВП, имевшее место у больных ИМ, сопровождалось увеличением концентрации ХС в тромбоцитах и возрастанием скорости образования тромбоцитарных агрегатов [2,5]. У больных ИМ была выявлена взаимосвязь между агрегационной способностью тромбоцитов и липидным составом их мембран; оказалось, что повышение агрегации тромбоцитов у больных ИМ связано с увеличением содержания в мембранах ХС и снижением в них доли фосфолипидов [2].

ДЛП и нарушения в системе гемостаза, в первую очередь склонность к тромбообразованию, вносят существенный вклад в патогенез сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [20]. Оказалось, что тромбоциты больных СД-2 более чувствительны к действию соединений, индуцирующих их агрегацию. Это, вероятно, связано с большей концентрацией гликопротеиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов таких больных, а также со сниженной по сравнению с лицами без СД-2 активностью гуанилатциклазы — фермента, активируемого оксидом азота (NO) и участвующего в образовании цГМФ. Адгезию тромбоцитов к ЛП, иммобилизованным в лунках микротитровальной плашки, изучали у пациентов с метаболическим синдромом (МС) — высокоатерогенным сочетанием у одного больного нарушений липидного спектра крови, углеводного обмена, АГ, абдоминального ожирения. Показано, что ЛП плазмы крови у лиц с МС обладают более высоким потенциалом индуцировать адгезию тромбоцитов [34].

В литературе имеются данные о том, что высокий уровень ХС ЛНП в крови сопряжен с повышенной продукцией тромбоцитами ТХА₂, тогда как при повышенном содержании ХС ЛВП его синтез угнетается [37]. В условиях *in vitro* изучали способность ЛП плазмы крови человека модулировать продукцию ТХА₂ тромбоцитами [13]; при этом в эксперименте использовали ЛП разных классов,

полученные как из плазмы крови здоровых добровольцев, так и больных атеросклерозом. Оказалось, что ТХ-продуцирующая способность тромбоцитов зависела от класса ЛП: липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), ЛНП, ЛВП₂ или ЛВП₃, с которыми тромбоциты инкубировались, от того, получены ли эти ЛП из крови здоровых людей или больных с атеросклерозом, а также от того, к тромбоцитам каких пациентов — здоровых или больных ИБС, добавляли ЛП. Было обнаружено, что ЛОНП здоровых людей тормозили, а ЛОНП больных активировали образование ТХА₂ тромбоцитами здоровых. Обе субфракции ЛВП — ЛВП₂ и ЛВП₃, выделенные из плазмы крови здоровых людей, тормозили образование ТХА₂ тромбоцитами как здоровых, так и больных атеросклерозом. ЛВП₂ больных ИБС тормозили образование ТХА₂ только тромбоцитами здоровых лиц, а ЛВП₃ больных ИБС, тормозили образование ТХА₂ тромбоцитами больных атеросклерозом. Таким образом, вариации ТХ-продуцирующей способности тромбоцитов в значительной мере обусловлены количеством и, очевидно, свойствами и липидным составом ЛП, окружающих их в крови, что, по-видимому, связано с изменениями липидного состава мембран тромбоцитов в присутствии ЛП разных классов. ЛП, выделенные из плазмы крови больных ИБС с выраженным атеросклерозом, обладают более высоким потенциалом активировать ТХ-продуцирующую способность тромбоцитов.

Возможности коррекции повышенной агрегации тромбоцитов

Очевидно, что важнейшим звеном коррекции повышенной агрегационной способности тромбоцитов является нормализация липидного состава мембран самих тромбоцитов. Наряду с этим обнаружены взаимосвязи между нарушениями ФАТ и изменениями липидного состава их мембран, с одной стороны, и отклонениями в показателях липидного спектра плазмы крови, с другой, дают основание для одного из подходов к снижению повышенной агрегации тромбоцитов и, соответственно, профилактике осложнений ИБС, использовать коррекцию ДЛП.

Диета считается одним из важнейших факторов, влияющих как на уровень липидов в составе ЛП плазмы крови, так и на систему гемостаза и тромбообразования. Именно от количества потребляемого с пищей жира и его состава зависит активность продукции ТХ и агрегация тромбоцитов, а также уровень в плазме крови фибриногена, факторов свертывания и фибринолиза.

Впервые возникшую стенокардию считают ранним проявлением ИБС, для которого характерны выраженные атеротромбогенные нарушения, способствующие быстрому прогрессированию заболе-

вания [10]. В связи с этим весьма перспективным подходом с точки зрения профилактики осложнений представляется коррекция атеротромбогенных нарушений, основанная на модификации диеты, направленной одновременно на нормализацию как ЛП спектра крови, так и липидного состава тромбоцитов.

Было продемонстрировано, что использование препарата фосфолипидов «Эссенциале форте», содержащих $n-6$ ПНЖК, включая линолевую и арахидоновую кислоты, сопровождалось снижением агрегационной способности тромбоцитов. Это было обусловлено нормализацией липидного состава их мембран: снижением содержания ХС и увеличением доли фосфатидилхолина [3,16].

Другим мощным пищевым фактором нормализации ДЛП и уменьшения агрегационной способности тромбоцитов являются длинноцепочечные $n-3$ ПНЖК (ЭПК и ДГК). Животным с экспериментальным атеросклерозом (крысы, содержащимся на атерогенной диете) в течение 6 месяцев в пищу добавляли $n-3$ ПНЖК: ДГК (22:6) и ЭПК (20:5), либо подсолнечное масло, богатое $n-6$ ПНЖК. Оказалось, что добавление животным в пищу $n-3$ ПНЖК сопровождалось снижением выраженности ДЛП, сопряженным с нормализацией функциональной активности тромбоцитов [11].

Показано, что рыбная диета, содержащая 5 г в день $n-3$ ПНЖК, у больных с впервые возникшей стенокардией нормализовала не только спектр ЛП крови, но и функциональное состояние тромбоцитов. Отмечено снижение TXA_2 -синтетазной активности тромбоцитов, стимулированных АДФ и снижение концентрации его стабильного метаболита TXB_2 при повышенном потреблении длинноцепочечных $n-3$ ПНЖК [7,8].

Интересно, что в когорте пожилых японцев отрицательная корреляция между агрегацией тромбоцитов и содержанием $n-3$ ПНЖК в сыворотке крови была обнаружена только в подгруппе с высоким потреблением рыбы и морепродуктов [25].

В одном из исследований [29] сравнивали содержание ПНЖК в фосфолипидах тромбоцитов жителей Мельбурна, мигрировавших из Китая, и лиц европеоидной расы. Было обнаружено, что в тромбоцитах мигрантов из Китая уровень ПНЖК $n-3$ ряда был более высоким по сравнению с лицами европеоидной расы, что, по-видимому, вносит определенный вклад в низкую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этих лиц. Более того, была обнаружена положительная корреляция между содержанием в тромбоцитах ЭПК ($n-3$ 20:5) и ДГК ($n-3$ 22:6) и потреблением рыбы, тогда как связь между содержанием докозапентаеновой кислоты (ДПК, $n-3$ 22:5) и потреблением рыбы оказалась отрицательной.

На фоне приема группой добровольцев относительно невысоких доз препарата $n-3$ ПНЖК

(1 г в день) в течение 12 недель имело место статистически достоверный рост их содержания в фосфолипидах плазмы крови и тромбоцитов; при этом в наибольшей степени и довольно быстро (в течение первой недели) увеличивалось содержание ДПК ($n-3$ 22:5), тогда как нарастание уровня ДГК ($n-3$ 22:6) было более медленным и менее выраженным [17].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что обогащение пищевого рациона ПНЖК $n-3$ ряда ЭПК и ДГК сопровождается снижением степени ДЛП, в основном, за счет уменьшения концентрации ХС ЛОНП и ТГ, а также нормализацией функции тромбоцитов, что сопряжено с замедлением развития атеротромбоза. Очевидно, это связано с вытеснением этими $n-3$ ПНЖК арахидоновой кислоты из тромбоцитов, где она служит прямым предшественником TXA_2 . Опубликованные в 1999г результаты многоцентровых исследований, GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Soptavvivenza nell' Infarto moicardio) [21], показали, что добавление $n-3$ ПНЖК к гиполипидемической диете и адекватной медикаментозной терапии больных, перенесших ИМ, достоверно уменьшает смертность от ИБС и число повторных случаев ИМ.

Кардиопротективное действие красного сухого вина, включает и угнетение патологически высокой агрегации тромбоцитов. Положительное действие приписывают одному из компонентов вина — резвератролу (3,4',5-тригидроксистерилбену) [44,45]. Имеются данные о том, что само по себе потребление алкоголя в умеренных дозах способствует снижению агрегации тромбоцитов [45], наряду с положительными сдвигами в спектре ЛП — увеличением уровня антиатерогенного ХС ЛВП.

В экспериментах на животных (кролики и крысы) обнаружили антитромботическое действие водных экстрактов лука и чеснока на индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов и продукцию ими ТХ; причем оказалось, что эффект лука был более выражен у животных с экспериментальным СД, вызванным стрептозотоцином, чем у здоровых животных [26]. Полагают, что этот эффект обусловлен угнетением фермента циклооксигеназы; наблюдаемое довольно быстрое восстановление активности циклооксигеназы тромбоцитов после однократного введения животным указанных экстрактов свидетельствует, как полагают, о необходимости более частого их применения для достижения благоприятного антиагрегантного эффекта [26,41].

Известно, что помимо ингибирования ключевого фермента синтеза ХС — гидроксигидрокси-метил (ГМГ)-КоА-редуктазы, гиполипидемические препараты из класса статинов тормозят образование геранилгеранилпирофосфата, необходимого для модификации низкомолекулярного G-белка (Rho-белка). Этот регуляторный белок блокирует трансляцию матричной (информационной) ри-

бонуклеиновой кислоты (мРНК) и, соответственно, синтез фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Устранение блокирующего действия этого белка с помощью статинов приводит к нормализации продукции фермента и образованию биологически активного регулятора вазодилатации — NO.

Одним из благоприятных эффектов NO, наряду с вазодилаторным, служит его способность тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов [39]. На основании полученных данных о снижении агрегации тромбоцитов при терапии статинами можно сделать заключение, что у больных ИБС с СД-2 препараты из группы статинов обладают антиагрегантным действием и, возможно, через усиление синтеза NO замедляют тромбогенез у пациентов высокого коронарного риска.

При оценке влияния гиполипидемической терапии статинами на агрегационную способность тромбоцитов, которую измеряли по величине максимальной агрегации тромбоцитов без индукторов (спонтанная) и при наличии в качестве индуктора АДФ в конечной концентрации 0,5 и 1,0 мкМ было обнаружено, что после приема в течение 12 недель симвастатина или аторвастатина спонтанная максимальная агрегация тромбоцитов достоверно снижалась на 36% в группе больных, получавших симвастатин, и на 38% в группе больных, получавших аторвастатин. АДФ-индуцированная максимальная агрегация тромбоцитов снижалась только в группе больных, получавших аторвастатин — на 18% и 12% при концентрации АДФ 0,5 мкМ и 1,0 мкМ, соответственно [4]. Таким образом, было доказано нормализующее влияние симвастатина и аторвастатина на механизмы, обуславливающие агрегационную способность тромбоцитов.

Другим путем снижения повышенной агрегационной способности тромбоцитов является применение ингибиторов ТХА₂-синтазы и/или антагонистов рецепторов к ТХА₂, которые как антиагреганты

имеют ряд преимуществ по сравнению с аспирином и его аналогами [40]. Действительно, совсем недавно опубликованы данные по характеристике нового фармакологического агента — ВМ-613, обладающего двойным действием — он угнетает активность ТХА₂-синтазы и выступает в роли антагониста рецепторов к ТХА₂ [23]. Это соединение, с одной стороны, снижает продукцию ТХ в тромбоцитах, а с другой, препятствует мобилизации кальция и тормозит агрегацию тромбоцитов. Заслуживают внимания антигипертензивные препараты из класса антагонистов АТ₁-рецепторов к ангиотензину II, поскольку некоторые из них угнетают проагрегационный и вазоконстрикторный эффекты, индуцируемые ТХА₂; причем оказалось, что эти эффекты опосредованы их воздействием на рецепторы к ТХА₂ и обусловлены активацией продукции NO [27].

Таким образом, нарушения состава и ФАТ часто сопровождающие ДЛП и зависящие от характера ДЛП, влияют на агрегационную способность тромбоцитов, с одной стороны через изменение липидного состава тромбоцитарных мембран, а с другой — через модуляцию продукции соединений, регулирующих ФАТ, таких как ТХА₂. Эти данные объясняют положительную динамику клинических эпизодов, обусловленных тромбозом, при эффективном лечении атерогенных ДЛП.

В заключение следует отметить, что к настоящему времени накоплено достаточное количество научных доказательств, свидетельствующих о наличии ряда метаболических путей, связывающих атерогенные ДЛП с факторами адгезии и агрегации тромбоцитов. Получены также важные для практики лечения больных ИБС сведения о том, что нормализация спектра ЛП под влиянием определенных компонентов питания (n-3 ПНЖК, n-6 ПНЖК) и медикаментозного лечения способствует снижению адгезии и агрегации тромбоцитов и, соответственно, замедлению атеротромбогенеза.

Литература

1. Андреев Г.В., Суворов Л.А. Роль липидов в функциональной активности тромбоцитов. Успехи соврем биол 1986; 101(3):436-48.
2. Ботолова Е.Н., Соловьев В.В., Семавин И.Е. и др. Связь агрегации тромбоцитов и их липидов со спектром липопротеидов плазмы крови при инфаркте миокарда. Клиническая медицина 1986; 4: 54-8.
3. Ботолова Е.Н., Соловьев В.В., Озерова И.Н. и др. Влияние эссенциальных фосфолипидов на липидный спектр плазмы крови и агрегационную способность тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1988; 9: 57-61.
4. Васютина Е.И., Метельская В.А., Ахмеджанов Н.М. и др. Сравнительное изучение гиполипидемического эффекта и влияния на агрегацию тромбоцитов аторвастатина и симвастатина у больных коронарной болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и комбинированной гиперлипидемией. Кардиология 2003; 1: 30-5.
5. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лаб дело 1989; 10: 15-8.
6. Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и гиперлипидемии. РКЖ 2003; 5: 11-7.
7. Зыкова В.П., Перова Н.В., Калинин О.М. Исследование генерации ин витро тромбосана А2 тромбоцитами у больных с впервые возникшей стенокардией под влиянием рыбной диеты. Кардиология 1990; 10: 24-7.
8. Калинин О.М., Влияние диеты, обогащенной омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, на функциональную активность тромбоцитов и липидно-аполипопротеиновый спектр крови при впервые возникшей стенокардии. Тер архив 1990; 9: 77-83.
9. Озерова И.Н., Герасимова Е.Н., Чазова Л.В. Активность аденилатциклазы в тромбоцитах у больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 1975; 7: 72-7.
10. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. РМЖ 2000; 8: 359-64.

11. Adan Y, Shibata K, Sato M, et al. Effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63: 111-9.
12. Becker RC. Seminars in thrombosis, thrombolysis and vascular biology platelet activity in cardiovascular disease. *Cardiology* 1991; 79: 49-63.
13. Beitz A, Nikitina NA, Giessler Ch, et al. Modulation of TXA2 generation of platelets by human lipoproteins. *Prostaglan Leukotr & Ess Fatty Acids* 1990; 40: 57-61.
14. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1962; 162: 67-8.
15. Breddin HK, Lippold R, Bittner M, et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1999; 144: 211-9.
16. Cerbone AM, Cirillo F, Coppola A, et al. Persistent impairment of platelet aggregation following cessation of a short-course dietary supplementation of moderate amounts of N-3 fatty acid ethyl esters. *Thromb Haemost* 1999; 8: 128-33.
17. Di Stasi D, Bernasconi R, Marchioli R, et al. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 183-90.
18. Elwood PC, Renaud S, Beswick AD, et al. Platelet aggregation and incident ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Heart* 1998; 80: 578-82.
19. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 157-69.
20. Frohlich J, Steiner G. Dyslipidaemia and coagulation defects of insulin resistance. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; 113: 14-22.
21. GISSI – Prevenzione Investigators Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
22. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 2294-8.
23. Hanson J, Rolin S, Reynaud D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of BM-613, a novel dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 293-301.
24. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 685-91.
25. Imano H, Iso H, Sato S, et al. Determinants of platelet aggregation in 50-70-year-old men from three Japanese communities. *Atherosclerosis* 2002; 165: 327-34.
26. Jung YS, Kim MH, Lee SH, et al. Antithrombotic effect of onion in streptozotocin-induced diabetic rat. *Prostaglan Leuk Ess Fatty Acids* 2002; 66: 453-8.
27. Kalinowski L, Matys T, Chabielska E, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonist inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension* 2002; 40: 521-7.
28. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na+ channels by directly binding of the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 3542-6.
29. Li D, Zhang H, Hsu-Hage BH, et al. The influence of fish, meat and polyunsaturated fat intakes on platelet phospholipid polyunsaturated fatty acids in male Melbourne Chinese and Caucasian. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1036-42.
30. Marcus AJ. The eicosanoids in biology and medicine. *J Lipid Res* 1984; 25: 1511-6.
31. McGill DA, Ardlie NG. Abnormal platelet reactivity in men with premature coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 889-900.
32. Michibayashi T. Platelet aggregation and vasoconstriction related of platelet cyclooxygenase and 12-lipoxygenase pathways. *J Atheroscl Thromb* 2005; 12: 154-62.
33. Miller GJ. Lipoprotein and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baill Clin Haematol* 1994; 7: 713-32.
34. Motyka M, Hartwich J, Skrzeczynska J, et al. Lipoprotein composition related to metabolic syndrome as parameters influencing platelet adhesion. *Atherosclerosis* 2004; 5: 98-103.
35. Nassar T, Sachais BS, Akkawi S, et al. Platelet factor 4 enhances the binding of oxidized low-density lipoprotein to vascular wall cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 6187-93.
36. Nordoy A. Lipids as triggering factors in thrombosis. *Thromb Haemost* 1976; 35: 32-48.
37. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of Thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247-51.
38. O'Brien JR. Platelet aggregation. Part II. Some results from a new study. *J Clin Pathol* 1962; 15: 247-51.
39. Riddell DR, Owen JS. Nitric oxide and platelet aggregation. *Vitam Horm* 1999; 57: 25-48.
40. Shafer AI. Antiplatelet therapy *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
41. Thomson M, Mustafa T, Ali M. Thromboxane-B(2) levels in serum of rabbits receiving a single intravenous dose of aqueous extract of garlic and onion. *Prostaglan Leuk Ess Fatty Acids* 2000; 63: 217-21.
42. Tremoli E, Camera M, Toschi V, Colli S. Tissue factor in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 144: 273-83.
43. Volf I, Roth A, Moeslinger T, et al. Stimulating effect of biologically modified low density lipoproteins on ADP-induced aggregation of washed platelets persists in absence of specific binding. *Thromb Res* 2000; 97: 441-9.
44. Wang Z, Huang Y, Zou J, et al. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 2002; 9: 77-9.
45. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, et al. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. *Int J Mol Med* 2001; 8: 3-17.

Поступила 29/11-2005

Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика

Т.В. Чепетова, А.Н. Мешков

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics

T.V. Chepetova, A.N. Meshkov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Обзор посвящен современным представлениям об этиологии и патогенезе гипертриглицеридемии (ГТГ), а так же ее причинной роли в развитии ряда заболеваний. Приведены данные об обмене триглицеридов в норме, основных причинах ГТГ, ее клиническом значении и диагностических подходах у пациентов с этим нарушением. ГТГ, несмотря на важную роль в развитии атеросклероза, панкреатита, болезни Альцгеймера, преэклампсии, остается мало освещенной проблемой для практикующего врача.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, диагностика, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

The review is devoted to modern views on hypertriglyceridemia (HTG) etiology and pathogenesis, and its casual role in some disease development. Data on normal TG metabolism, main causes of HTG, its clinical role and diagnostics are discussed. Even though HTG plays an important role in atherosclerosis, pancreatitis, Alzheimer disease, pre-eclampsia development, it is still inadequately described, from clinicians' point of view.

Key words: Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, diagnostics, atherosclerosis, coronary heart disease.

Введение

Ведущей причиной смертности с середины XX – начала XXI веков в индустриальных странах является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая возникает в результате атеросклероза коронарных сосудов. В патогенезе ИБС основное внимание сфокусировано на холестерине липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) как основном факторе риска (ФР). Однако у многих пациентов с ИБС имеет место дислипидемия (ДЛП), характеризующаяся комбинацией нарушений в содержании триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) плазмы крови даже без повышения уровня ХС ЛНП [1]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) может служить ключевым фактором в развитии ИБС, поскольку в ряде исследований продемонстрирована связь между повышенным уровнем ТГ плазмы и увеличением риска ИБС даже после исключения других ФР [2]. В исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster study) было показано отчетливое увеличение риска инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) при повышении концентрации ТГ с 2,3 до 9,0 ммоль/л, особенно когда отношение

ЛНП/ЛВП > 5 [3]. В исследовании Helsinki Heart Study отмечено, что риск ИБС увеличивается в 3,8 раза при отношении ХС ЛНП/ХС ЛВП > 5 на фоне уровня ТГ > 2,3 ммоль/л [4]. The Copenhagen Male Study продемонстрировало, что при повышении содержания ТГ > 1,6 ммоль/л частота случаев ИБС возрастала с 4,6% до 11,5% [5]. В одном из крупных мета-анализов было подтверждено, что ТГ являются независимым ФР ИБС; повышение уровня ТГ на 1,0 ммоль/л сопровождается увеличением риска заболевания на 32% у мужчин и на 76% у женщин [6].

ГТГ ассоциируется с рядом других заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия (АГ), панкреатит, преэклампсия [7-9].

В повседневной клинической практике врачи самых разных специальностей сталкиваются с тем или иным видом нарушений липидного обмена. Однако, если гиперхолестеринемия (ГХС) довольно хорошо освещена в литературе, то теме ГТГ уделено меньше внимания.

Настоящий обзор ставит своей целью дать современные представления об этиологии, патогенезе и клинической диагностике различных форм ГТГ.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 414-67-98
Факс: (495) 414-67-97
e-mail: meshkov@cardio.ru

Метаболизм ТГ

В метаболизме ТГ можно условно выделить два пути: экзогенный и эндогенный [1,3]. При экзогенном пути на начальном этапе жир, поступающий с пищей и пройдя процесс пищеварения в кишечнике, в виде β -моноголициридов, α -моноголициридов, глицерина и жирных кислот (ЖК) поступает в энтероциты посредством мицеллярной диффузии. В энтероцитах происходит ресинтез из этих компонентов эндогенных ТГ и фосфолипидов (ФЛ). ХС попадает в энтероцит путем как простой диффузии, так и активным транспортом с участием белков транспортеров семейства ABC. В энтероцитах также синтезируются апобелки (апо В-48, апо А-I, апо А-II, апо А-IV). Все эти компоненты, соединяясь в цистернах гладкоэндоплазматического ретикулума (ГЭР), образуют хиломикроны (ХМ) [3,10,11].

ХМ секретируются в кровоток, где транспортируют ЖК, ТГ, ФЛ к периферическим тканям, преимущественно к сердцу и скелетной мускулатуре, в жировую ткань, молочные железы [12]. В результате контакта ХМ со стенкой капилляров периферических тканей и гидролиза под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ), находящейся на эндотелии сосудов, происходит образование ремнант ХМ с освобождением свободных ЖК (СЖК), которые в свою очередь захватываются CD36-рецепторами периферических тканей [13]. Следует отметить, что для активации ЛПЛ необходимо участие апо С-II, в то время как апо С-III выступает в качестве ингибитора ЛПЛ [14].

Ремнантные частицы, содержащие ТГ, ФЛ, ХС, апо С, апо Е, апо В-48, захватываются ЛНП-рецептором печени и периферических тканей, LRP (lipid related protein) и ЛОНП-рецептором периферических тканей — скелетная и сердечная мускулатура, жировая ткань, мозг [10,11,13]. ЛНП-рецептор находится в печени, половых железах, надпочечниках, осуществляет специализированный захват частиц, содержащих апо В-100 и апо Е-4 (преимущественно ЛНП, ЛПП, ремнант ХМ) [12,13]. LRP-рецептор функционирует в печени, имеет структурное сходство с ЛНП-рецептором и взаимодействует с апо Е-4 [13]. Что касается действия ЛОНП-рецептора, то следует обратить внимание на то, что он работает в сложной взаимосвязи с ЛПЛ, гидролизующей ХМ и ремнанты ХМ. Захват ХМ и ремнант ХМ ЛОНП-рецептором увеличивается в дополнении апо Е и ингибируется ЛПЛ. В противоположность ЛНП-рецептору, ЛОНП-рецептор связывается преимущественно с липопротеидами, содержащими апо Е-2 и апо Е-3 [15].

Эндогенный путь условно начинается с трансформации метаболитов в печени и ресинтеза из ТГ, ФЛ, ХС, а также апо В-100, апо Е, апо С-II ЛОНП, которые секретируются в кровоток [1,3]. В кровяном русле в результате контакта с эндотелием сосу-

дов под действием фермента, переносящего эфиры ХС (СЕТР-cholesteryl ester transfer protein), фермента, переносящего ФЛ (PLTP-phospholipid transfer protein), и частичного действия ЛПЛ ЛОНП превращаются в ЛПП, а затем под действием печеночной липазы — в малой плотности ЛНП. ЛПП и ЛНП, богатые ХС, подвергаются захвату периферическими тканями через ЛНП-рецептор [13].

Поверхностные ФЛ и протеины, которые образуются в результате гидролиза ХМ и ЛОНП, переходят в антиатерогенный пул ЛВП, бедный липидами и обогащенный апо А-I, синтезирующийся печенью и слизистой кишечника [16]. ЛВП забирают свободный ХС из тканей и макрофагов с помощью ABC-A1 транспортера, а плазменная лецитин-холестеролацетилтрансфераза (ЛХАТ) превращает свободный ХС в эстерифицированный. ЛВП захватываются SR-BI рецепторами печени [17].

Помимо основного участия в катаболизме ТГ, ЛПЛ обладает некоторыми другими функциями, в частности, она способствует взаимодействию липопротеинов с эндотелиальной поверхностью, тем самым увеличивая захват атерогенных ремнантных частиц в печени [18]. Увеличение уровней апо С-III — ингибитора активности как ЛПЛ, так и гидролиза ХМ и ЛОНП, связано с повышением содержания ЛОНП и уменьшением их фракционного катаболизма, что приводит к развитию ГТГ [14].

Патофизиологическая основа атерогенной природы ТГ

ГТГ может влиять на развитие ИБС несколькими путями. Во-первых, ХМ, ЛОНП и их ремнанты могут играть прямую роль в атерогенном процессе: связывание липопротеинов, обогащенных ТГ, с эндотелием стенок артерий происходит одновременно с их гидролизом под действием ЛПЛ с образованием ремнант, которые могут пенетрировать сосудистую стенку и захватываться макрофагами и гладкомышечными клетками (ГМК), а высвобождающиеся из них СЖК обладают прямым повреждающим действием на эндотелий [10,11,13]. ЛПЛ, которая в норме усиливает метаболизм ТГ в мышцах и жировой ткани, может также оказывать проатерогенное действие. Сами макрофаги продуцируют ЛПЛ, которая может увеличивать их эндотокс сосу-дистой стенкой, однако, точные механизмы этого остаются неясными [18]. Увеличение концентрации ХМ и/или ЛОНП стимулирует СЕТР-опосредованную эстерификацию ХС, в связи с чем ЛПП и ЛНП будут доставлять больше ХС в сосу-дистую стенку [16,17]. Показано, что увеличение ЛОНП сопровождается повышением секреции в плазму апо В и может приводить к повышению уровня ЛНП и снижению ЛВП [3]. Связь между повышенным уровнем ТГ и риском ИБС основана на присутствии так называемого «атерогенного липидного профиля», представляю-

шего собою повышение ТГ, малых плотных ЛНП и снижение ХС ЛВП. Малые плотные ЛНП отличаются увеличенной способностью к окислению и пенетрации в сосудистую стенку [13]. Уменьшение содержания ЛВП может ограничивать антиатерогенные функции этого класса липопротеинов, включающие обратный транспорт ХС, антиоксидантные эффекты, антипролиферативную активность [16].

Роль ГТГ в генезе других заболеваний

Точный патогенез вторичных панкреатитов, вызванных тяжелой ГТГ, а также хиломикронемией, остается неясным. Предполагают, что основным является химическое повреждение эндотелия сосудов токсическими ЖК и лизолектином, образующимися из ХМ под действием панкреатической липазы, а также выделяющимся в ответ на это трипсиногеном, который нарушает микроциркуляцию в тканях поджелудочной железы [8]. В ряде исследований продемонстрировано, что сочетание ГТГ и низкого уровня ЛВП коррелирует с более высокими значениями артериального давления (АД), разница по сравнению с контрольной группой составляла до 10 мм рт. ст. [7]. Поскольку в метаболизме триглицеридобогащенных липопротеинов плазмы апо Е играет ключевую роль, то нарушения его обмена совместно с ГТГ могут участвовать в развитии заболеваний, связанных с транспортом липидов. Например, существует связь между полиморфизмом гена апо Е, приводящим к его изоформе апо Е-4, и повышением ЛНП, что существенным образом влияет на транспорт ХС в нейронах мозга. Апо Е синтезируется и секретируется главным образом гепатоцитами печени, а в центральной нервной системе астроцитами и микроглией, оказывая важное влияние на обмен плазменных липопротеинов, рост и дифференцировку нейронов. Наличие изоформы апо Е-4 приводит к увеличению образования амилоидных бляшек и внутринейрональных нейрофибриллярных узелков, являющихся нейропатологическими маркерами болезни Альцгеймера. Подчеркивается 4-кратное увеличение риска развития болезни у гетерозигот и 14-кратный риск у гомозигот по апо Е-4 [9].

Классификация ГТГ

В зависимости от повышения уровня ТГ принято выделять три степени ГТГ — пограничное повышение ТГ, высокий уровень ТГ и очень высокий уровень ТГ (таблица 1).

«Пограничное повышение ТГ» от 1,7 до 2,3 ммоль/л. В большинстве случаев такое повышение ТГ обусловлено факторами, связанными с образом жизни и характером питания, избыточным весом (ожирением), гиподинамией, курением, алкоголизмом. Вторичные причины ГТГ, такие как сахарный диабет 2 типа (СД-2), хроническая почечная недостаточность (ХПН), нефротический синдром,

болезнь Кушинга, липодистрофия, беременность, прием лекарств, влияющих на обмен липидов — β -адреноблокаторы, кортикостероиды, эстрогены, тамоксифен, также могут быть ответственны за повышение содержания ТГ. Генетические факторы играют на этом уровне меньшую роль [12,19].

Что касается приобретенных факторов, провоцирующих развитие ДЛП вообще, проведено несколько исследований, оценивших связь образа жизни и вредных привычек с развитием ДЛП. Показано, что курение повышает уровень ТГ на 0,15 ммоль/л и снижает содержание ХС ЛВП на 0,09 ммоль/л с каждыми 20 выкуренными сигаретами, а избыточное потребление алкоголя связано со значительным повышением липопротеинов, богатых ТГ, и признано одной из наиболее частых причин ГТГ; так каждый прием 23 г алкоголя увеличивает уровень ТГ в среднем на 0,11 ммоль/л и повышает концентрацию ХС ЛВП на 0,06 ммоль/л [20,21]. В ряде работ оценивались эффекты физической нагрузки (ФН); оказалось, что степень влияния ее на липиды зависит от характера ФН: прогулка длительностью > 6000 шагов в день снижает содержание ТГ на 0,11 ммоль/л и повышает уровень ХС ЛВП на 0,08 ммоль/л, тяжелая ФН (бег или плавание) — на 0,11 и 0,13 ммоль/л, соответственно, на каждые 300 ккал ФН. Диета с уменьшенным потреблением насыщенных жиров и ХС приводит к снижению общего ХС (ОХС) на 0,52 ммоль/л, ТГ на 0,45 ммоль/л и повышению концентрации ХС ЛВП на 0,13 ммоль/л [21].

Часто повышение ТГ крови связано с СД [22,23]. Количественные и качественные изменения инсулина при СД приводят к нарушению его взаимодействия с адипоцитами, что сопровождается усилением внутриклеточного гидролиза ТГ и высвобождением неэстерифицированных ЖК (НЭЖК). Избыток НЭЖК в условиях относительного дефицита инсулина и сниженной его активности приводит к сложным изменениям метаболизма липидов плазмы. Во-первых, повышается уровень ЛОНП плазмы, увеличенное содержание их ассоциируется с постпрандиальной гиперлипидемией (ГЛП), которая усиливается при нарушенной активности ЛПЛ. Последняя прямо коррелирует с ИБС. С другой стороны, известно, что ремнантные частицы могут переносить большее количество ХС к макрофагам, чем ЛНП-частицы. Во-вторых, снижается концентрация ХС ЛВП в плазме, что означает уменьшение выхода ХС из периферических тканей в печень. Когда уровень ХС ЛВП снижается, антиоксидантная и антиатерогенная активность ЛВП уменьшается. ЛНП-частицы становятся меньшей плотности и размеров, что усиливает их окисляемость и способность пенетрировать в сосудистую стенку. ГТГ способствует тромбогенным сдвигам в системе коагуляции, что может способствовать развитию тромбоза. В результате отмеченных механизмов ДЛП при СД

Таблица 1

Классификация ГТГ по степеням		
Классификация уровней ТГ плазмы	Причины повышения ТГ	Клиническое значение
Нормальные ТГ (до 1,69 ммоль/л)		
Пограничное повышение ТГ (1,69-2,24 ммоль/л)	Модифицируемые: • ожирение • гиподинамия • курение • алкоголизм Вторичные: • СД-2 • ХПН и нефротический синдром • синдром Кушинга • прием некоторых лекарственных препаратов Генетические: различные генетические полиморфизмы	Часто сопровождают 1) атерогенную ДЛП: • повышение малых ЛНП • снижение ХС ЛВП 2) МС: • повышение АД • ИР • протромботический статус • провоспалительный статус
Умеренная ГТГ (2,25-5,5 ммоль/л)	Модифицируемые: те же Вторичные: те же Генетические причины: - Семейная комбинированная ГЛП - Семейная ГТГ - Полигенная ГТГ - Семейная дисбеталипопротеинемия	• Повышение атерогенных ремнант липопротеинов • Маркеры МС и атерогенной ДЛП
Тяжелая ГТГ (> 5,6 ммоль/л)	Комбинация причин (см. выше) Наследственный дефицит ЛПЛ Наследственный дефицит апо С-II	• МС, СД-2 и повышение риска ИБС • Повышение риска острого панкреатита (при ТГ > 11 ммоль/л) • Синдром хиломикронемии (> 22 ммоль/л): • эруптивные ксантомы • печеночный стеатоз • липемия сетчатки • деменция • панкреатит

высоко коррелирует с риском развития ИБС [24,25]. Таким образом, пограничное повышение ТГ часто является компонентом атерогенной ДЛП, включающей повышенное содержание мелких плотных ЛНП, сниженный ХС ЛВП, и метаболического синдрома (МС).

«Высокий уровень ТГ» (до 2,3- 5,5 ммоль/л). В большинстве случаев высокая ГТГ обусловлена комбинацией генетических и негенетических факторов. У многих пациентов отмечается инсулинорезистентность (ИР), МС и абдоминальный тип ожирения (АО). Однако преобладающее значение имеют генетические составляющие. Во многих семьях частота этой ДЛП значительно повышена, что свидетельствует о ее наследственной природе. Выделяют три формы генетически детерминированного повышения ТГ плазмы крови.

При семейной, комбинированной гиперлипидемии (СКГЛ) увеличивается концентрация как ХС, так и ТГ. Характерной биохимической особенностью заболевания является усиленный синтез ЛОНП в печени. СКГЛ ассоциируется с повышенным риском ИБС. Эта ДЛП — одна из самых частых форм ГТГ, встречается у 1-3% лиц взрослой популяции, и ее частота возрастает до 20% у пациентов с первич-

ным ИМ. К сожалению, какие-либо специфические клинические особенности заболевания отсутствуют. Диагноз СКГЛ обычно ставят на основании наличия у пациента повышенных уровней ХС (≥ 6 ммоль/л), ТГ=1,7-10 ммоль/л, апо В-100 > 1200 мг/л, и разнообразных фенотипов ГЛП у родственников. Патогенез метаболических нарушений при СКГЛ характеризуется аномальным увеличением продукции апо В-100 при нормальном или нарушенном клиренсе ТГ. Предполагают, что увеличение синтеза апо В в печени связано с повышенным притоком периферических СЖК вследствие дефекта метаболизма СЖК в адипоцитах. Кроме того, СЖК активируют глюконеогенез в печени. Повышение синтеза глюкозы сопровождается усилением секреции инсулина поджелудочной железой для поддержания нормогликемии и, таким образом, повышенной концентрацией инсулина плазмы, что ассоциируется с синдромом ИР. Нарушение гормонального влияния на уровне адипоцитов уменьшает захват ими СЖК, в результате чего напрямую повышается концентрация СЖК в плазме, которые совместно с ИР ингибируют активность этого фермента, повышают высвобождение из эндотелиальных клеток и усиливают захват ЛПЛ печенью. Таким образом,

нарушенный метаболизм СЖК патофизиологически связан с гиперпродукцией апо В в печени, частичным дефицитом ЛПЛ и ИР [26,27].

Что касается генетической основы СКГЛ, то остается неясной природа генетического дефекта. Показано, что наследование фенотипа СКГЛ сложное. Сегрегационный анализ свидетельствует о том, что уровни апо В, ТГ, ЛНП регулируются многими генами. Проведенные исследования определили несколько хромосомных регионов, ответственных за профиль липидных нарушений при СКГЛ, и которые значительно варьировали в разных популяциях: 1q21, 2q31, 2p25.1, 10p11.2, 11p14.1-q12.1, 16q24.1, 21q21 [26,27].

Случаи повышения содержания ТГ без сопутствующего роста ХС плазмы крови у членов одной семьи относят к семейной ГТГ (СГТГ). У многих пациентов с СГТГ также отмечается ожирение или другие проявления МС. Биохимические особенности этой формы ДЛП – повышенное содержание ЛОНП и ХМ, при нормальном уровне ХС плазмы крови, что фенотипически проявляется IV или V типом ГЛП, также отмечается сниженный уровень ХС ЛВП [28].

Причиной этого заболевания является умеренное снижение активности ЛПЛ, в результате мутаций гена ЛПЛ, причем для развития заболевания достаточно повреждения одного аллеля данного гена. Если мутации происходят в двух аллелях гена ЛПЛ, это приводит к более существенному повышению уровня ТГ, в основном за счет ХМ, и проявляется I типом ГЛП [28,29]. Более подробно о гомозиготной форме дефицита ЛПЛ будет сказано ниже.

К третьей форме генетически обусловленного высокого уровня ТГ относится семейная дисбеталипопротеинемия или ГЛП III типа. Причиной данного заболевания, как правило, является сочетание генотипа апо E2/E2 и дополнительного генетического или метаболического фактора. Эти дополнительные факторы приводят к: повышению синтеза липопротеинов; нарушению липолиза липопротеинов; снижению захвата ремнантных частиц печенью. Наиболее известные факторы, способствующие развитию ГЛП III типа – гипотиреоз, ожирение, СД и чрезмерное употребление алкоголя [20,21].

Гомозиготы по апо E-2 имеют следующие особенности метаболизма липидов. У пациентов с III типом ГЛП обычно повышено содержание ХС, ТГ, ЛПП и ЛОНП в плазме, тогда как содержание ЛНП и ЛВП снижено. Накопление ремнантных частиц в плазме пациентов с семейной дисбеталипопротеинемией является наиболее характерным биохимическим маркером этого заболевания. Ремнантные липопротеины представлены двумя разными классами: ремнантами ХМ кишечного и ЛПП печеночного происхождения. Первичный метаболический дефект, лежащий в основе данного заболевания, состоит в нарушении связывающей способности апо E-2 в составе ХМ и ЛОНП с ЛНП и LRP-рецептора-

ми печени. В результате нарушается захват ремнант ЛОНП и ХМ печенью, что способствует их аккумуляции в плазме. Клинически III тип ГЛП проявляется ладонными стриями, тубероэруптивными ксантомами, распространенным атеросклерозом [19,30]. Диагностика базируется на следующих признаках: повышение уровня ХС и ТГ плазмы крови; генотип апо E2/E2; ладонные стрии; отношение ЛОНП/ТГ > 0,7; наличие сливающихся β - и пре- β -полос на липидофореграмме. Диагностика III типа ГЛП представляет определенные сложности по ряду причин: врачи мало знакомы с этим заболеванием; типичные кожные проявления встречаются не часто; поскольку заболевание является аутосомно-рецессивным, требуется сбор семейного анамнеза не менее чем у трех поколений; клинически заболевание схоже с СКГЛ и другими формами ГТГ [30].

Пациенты с III типом ГЛП обычно очень хорошо реагируют на терапию. В некоторых случаях только диета и лечение сопутствующей патологии (ожирения, гипотиреоза, СД) нормализуют уровень липидов плазмы. Однако большинству пациентов с III типом ГЛП в дополнение к диете требуется липид-снижающая терапия.

«Очень высокий уровень ТГ» подразумевает повышение концентрации ТГ плазмы крови > 5,6 ммоль/л [19] вследствие хиломикронемии и повышения уровня ЛОНП. При наиболее тяжелых формах содержание ТГ обычно > 11 ммоль/л. При выраженной хиломикронемии содержание ТГ в плазме может быть даже > 100 ммоль/л. В связи с увеличением концентрации ХМ, содержащих как ХС пищи, так и синтезируемый кишечником, а также из-за повышенного уровня ЛОНП, которые тоже содержат ХС, может наблюдаться сопутствующее повышение уровня ОХС ≥ 30 ммоль/л без увеличения концентрации ХС ЛНП. Случаи тяжелой ГТГ могут носить семейный (генетический), вторичный (индуцированный) или смешанный характер. При этом наблюдается как повышение синтеза ЛОНП печенью (семейные формы, СД, ожирение, употребление алкоголя, прием эстрогенов), так и снижение липолиза ЛОНП и ХМ (генетические факторы, гипотиреоз, применение β -адреноблокаторов, СД). Частота тяжелой ГТГ (> 10 ммоль/л) оценивается как 1 случай на 1 тыс. среди взрослых [12].

В некоторых случаях тяжелая ГТГ может быть связана с наследственным дефицитом ЛПЛ. Это заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и проявляется ГЛП I (в гомозиготном состоянии) или V (в гетерозиготном состоянии) типа [28]. Большинство мутаций в гомозиготном состоянии гена ЛПЛ приводит к полной утрате активности фермента, однако гомозиготная форма заболевания встречается чрезвычайно редко – 1 случай на 1 млн. в общей популяции. У гетерозигот отмечается умеренное уменьшение активности ЛПЛ и повышение уровня ТГ плазмы, сочетающиеся со снижением ХС

Таблица 2

Сравнение наследственных форм ГТГ

Название	Дисбеталипопротеинемия	Комбинированная ГЛП	Семейная ГТГ
Частота	1 на 170 в гомозиготном состоянии	1-3% общей популяции	1 на 1 млн. в гомозиготном и 1 на 500 в гетерозиготном состоянии
Критерии	III тип	Комбинированная ГЛП	I или V тип
Причина	Дефект гена апо Е-2 в гомозиготном состоянии	Моногенный или полигенный характер дефекта нескольких хромосомных регионов	Дефект гена ЛПЛ и/или апо С-II в гомозиготном (I тип) или гетерозиготном состоянии (VI и V типы)
Уровень ХС	Как правило, до 10 ммоль/л	> 6 ммоль/л	Может быть норма или повышение до 30 ммоль/л
Уровень ТГ	До 10 ммоль/л	1,5-10 ммоль/л	> 10 ммоль/л
Электрофорез липидов	Ремнанты ЛОНП, ЛПП-β-липопротеины	ЛОНП-пре-β липопротеины	ХМ, ЛОНП, ремнанты
Медикаментозная терапия	Статины, фибраты	Статины, фибраты, никотиновая кислота	Плазмаферез, фибраты

ЛВП [29]. У носителей разных типов мутаций гена ЛПЛ, приведших к снижению постгепариновой плазменной активности ЛПЛ от 22% до 53% и уменьшению концентрации ХС ЛВП на 0,08-0,25 ммоль/л выявлено повышение риска ИБС в 1,2-4,9 раза по данным мета-анализа 29 исследований [2,31,32]. Также показано, что курение в дополнение к мутации ЛПЛ увеличивало риск ИБС [33].

Четкие клинические критерии выраженной ГТГ отсутствуют. Однако характерной особенностью являются эруптивные ксантомы, представляющие собой желтые папулы на разгибательной поверхности рук и ног, коленей и спине. Довольно часто гепатоспленомегалия, жировое перерождение печени в этом случае может сопровождаться повышением трансаминаз. Следующим проявлением является липемия сетчатки — бледное глазное дно, в котором артерии и вены сетчатки выглядят белыми. Самым тяжелым прямым осложнением высокой ГТГ (> 20-30 ммоль/л) является острый панкреатит, который развивается вследствие гидролиза ТГ под действием липазы поджелудочной железы и высвобождения СЖК, вызывающих местное повреждение железы. Могут иметь место гиперурикемия и симптомы периферической нейропатии [12,28].

Тактика обследования лиц с выраженной ГТГ основана на:

- измерении содержания плазменных ТГ в сопоставлении с уровнями ХС, ХС ЛВП стандартными биохимическими методами;
- проведении типирования ГТГ с помощью электрофореза липопротеидов;
- исключении вторичного, индуцированного сопутствующими заболеваниями и состояниями, генеза заболевания: определение уровня глюкозы крови, маркеров функции печени и почек;
- для исключения либо подтверждения дефекта на уровне ЛПЛ желательное определение постгепариновой активности ЛПЛ и ее массы;
- для выявления уровня метаболического дефекта и/или исключения других наследственных форм целесообразно определить кофакторы апо С-II, апо Е, ингибитора ЛПЛ — апо С-III [12,34].

Наиболее достоверным в идентификации типа ГТГ является генетическое исследование на предмет выявления мутаций генов, ответственных за вышеуказанные ключевые регуляторы метаболизма ТГ [10,11,28]. Сравнение различных наследственных форм ГТГ представлено в таблице 2.

В заключение целесообразно подчеркнуть важность выяснения причины ГТГ в каждом отдельном случае повышения уровня ТГ у пациентов, т.к. от этого может зависеть выбор медикаментозной терапии, а также оценка прогноза и степени

Литература

1. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis. Role of abnormal triglycerid-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106: 2137-42.
2. Wittrop HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 2901-7.
3. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to treatment. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1174-80.
4. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
5. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of popu-

- lation-based prospective studies. *J Cardiovasc risk* 1996; 3: 213-9.
7. Sprecher DL, Harris BV. Higher triglycerides, lower high-density lipoprotein cholesterol and higher systolic blood pressure in lipoprotein lipase-deficient heterozygotes. *Circulation* 1996; 94: 3239-45.
 8. Okura Y, Hayashi K. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24): 3691-5.
 9. Stojakovic T, Scharnagl H, Marz W, Apo E: crossroads between Alzheimers disease and atherosclerosis. *Sem vascul med* 2004; 4(3): 279-85.
 10. Evans V, Kastelein JJP. Lipoprotein lipase deficiency-rare or common? *Cardiovascular drugs and therapy* 2002; 16: 283-7.
 11. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 2002; 43: 1997-2006.
 12. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717-31.
 13. Lusis ALJ, Fogelman AIM. Genetic Basis of Atherosclerosis. Clinical Implications. *Circulation* 2004; 110: 2066-71.
 14. Le N-A, Cibson JC. Independent regulation of plasma apolipoproteins CII and CIII concentrations in very low density and high density lipoproteins: implications for the regulation of the catabolism of these Lipoproteins. *J Lipid Res* 1988; 29: 669-77.
 15. Sadao Takahashi, Juro Sakai. The Very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor Proctor SD. Retention of fluorescent labeled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall evidence that. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 497-8.
 16. Ansell BJ, Watson KE. High-density lipoprotein function. *JACC* 2005; 46: 1792-8.
 17. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1252-60.
 18. Bahaev VR. Macrophage LPL promotes foam cell formation and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 26293-9.
 19. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3157-373.
 20. Hata Y, Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7(4): 177-97.
 21. Lee WY, Jung CH, Park JS, et al. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(1): 70-7.
 22. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9.
 23. Erkelens DW. Diabetic dyslipidaemia. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl): H27-30.
 24. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28j-32.
 25. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(Suppl 1): S19-27.
 26. De Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Sem vascul med* 2004; 4(3): 229-39.
 27. Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP. Genetics of familial hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. *Hum molec genet* 2004; 13: R149-60.
 28. Tompson GP. A handbook of hyperlipidaemia. Current Science, Ltd. London 1990: 118-24.
 29. Talmud PJ. Genetic determinants of plasma triglycerides: impact of rare and common mutations. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 191-9.
 30. Smelt AHM, de Beer F. Apolipoprotein E and Familial Dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical and genetic aspects. *Sem vascul med* 2004; 4(3): 249-57.
 31. Wittrup HH, Nordestgaard BJ. A common mutation in lipoprotein lipase confers a 2-fold increase in risk of ischemic cerebrovascular disease in women but not in men. *Circulation* 2000; 101: 2393-7.
 32. Jukema JW. The Asp 9 Asn mutation in the Lpl gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 1913-8.
 33. Talmud PJ, Dujac S. Substitution of D9N of LPL markedly augment risk of coronary heart disease in man smokes. *Atherosclerosis* 2000; 149: 75-81.
 34. Murase T, Ymada N. Decline of postheparin plasma lipoprotein lipase in acromegalic patients. *Metabolism* 1980; 29: 666-72.

Поступила 14/04-2006

Прогностические индексы и предикторы электрической нестабильности миокарда при пробе с физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца

В.П. Лупанов

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава. Москва, Россия

Prognostic indices and predictors of myocardial electric instability in coronary heart disease patients during physical stress tests

V.P. Lupanov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Результаты длительных контролируемых исследований позволяют в настоящее время достаточно точно определить вероятность возникновения осложнений у конкретного больного. В обзоре обсуждается прогностическое значение показателей нагрузочного тестирования под контролем электрокардиограммы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией. Рассматриваются различные прогностические индексы, основанные на комплексном анализе клинических и простых инструментальных характеристик, позволяющих оценить долгосрочный прогноз у больных ИБС и выбрать адекватный метод лечения.

Ключевые слова: ЭКГ-нагрузочные пробы, прогностические индексы, вариабельность сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца.

Long-term controlled trials' results provide a chance to assess individual complication risk. The review discusses prognostic value of ECG-controlled stress test parameters in patients with coronary heart disease (CHD) and stable angina. Various prognostic indices are presented, based on complex analysis of clinical and basic instrumental parameters, which assist in long-term prognosis assessment and adequate therapy choice in CHD patients.

Key words: ECG-controlled stress tests, prognostic indices, heart rate variability, coronary heart disease.

Оценка прогноза больных ишемической болезнью сердца.

При обследовании больных ишемической болезнью сердца (ИБС) нередко возникает вопрос — может ли практикующий врач реально оценить прогноз у конкретного больного, не прибегая к сложным инвазивным методам?

Прогнозирование при ИБС довольно трудная задача, т.к. требует учета большого числа взаимосвязанных факторов, имеющих разную прогностическую значимость [1-3]. Правильное прогнозирование течения и исходов заболевания необходимо для выбора метода лечения.

Известно, что ИБС у больных может протекать совершенно по-разному: некоторые пациенты могут годами страдать стабильной стенокардией без явных признаков ее прогрессирования, у других,

напротив, быстро развиваются осложнения ИБС [4,5].

Прогноз основывается на всестороннем учете: данных анамнеза, клинических проявлений ИБС, результатов инструментальных исследований, факторов риска (ФР) и степени противодействия им, характера проводимого лечения.

Эксперты АСС/АНА рекомендуют для определения степени риска у больных ИБС основываться на оценке четырех основных показателей [6]:

- сократительной функции левого желудочка (ЛЖ); стандартный метод оценки дисфункции ЛЖ — определение фракции выброса (ФВ);
- анатомической распространенности и тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла (КР). Самая общая оценка этого показателя достигается определением количества пораженных коронарных артерий (КА);

© Лупанов В.П., 2006
Тел.: (495) 414-63-06

- доказательством существующего разрыва атеросклеротической бляшки; главным маркером разрыва бляшки является появление клинических признаков нестабильной стенокардии (НС);
- общего состояния здоровья и наличия сопутствующих заболеваний.

Из данных анамнеза неблагоприятное прогностическое значение имеют недавно перенесенный (до 1 года) инфаркт миокарда (ИМ), впервые возникшая и прогрессирующая стенокардия. Важно установить размер перенесенного ИМ по результатам электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), сцинтиграфии миокарда, т.к. чем больше размер перенесенного ИМ, тем меньше вероятность того, что больной переживет еще один ИМ, и тем хуже прогноз.

Риск осложнений и внезапной смерти (ВС) у больных ИБС увеличивается: при впервые возникшей стенокардии, НС, неэффективности медикаментозного лечения, при сердечной недостаточности (СН), особенно при отеке легких в анамнезе, кардиомегалии по данным ЭхоКГ или рентгенографии.

Прогноз при стабильной стенокардии напряжения (ССН) во многом определяется функциональным классом больного (ФК), устанавливаемым по уровню переносимости физических нагрузок (ФН) [7]. По результатам 5-летнего проспективного наблюдения, проведенного в КНЦ РАМН, у 377 больных ССН мужчин летальность при II ФК составила 4,3%, а при IV ФК — 26,1% [8].

Среди клинических проявлений ИБС важное прогностическое значение имеют возраст, СН, кардиомегалия, желудочковые формы аритмий. В определенной мере прогноз определяется также наличием и выраженностью ФР ИБС. Неблагоприятно влияют на прогноз артериальная гипертония (АГ), тяжелые расстройства липидного обмена, тяжелые формы сахарного диабета (СД), интенсивное курение, несоблюдение больным врачебных рекомендаций по упорядочению образа жизни и коррекции ФР.

У пациентов с нормальной ЭКГ покоя, как правило, наблюдается непродолжительный анамнез заболевания, нормальная функция ЛЖ, что ассоциируется с хорошим прогнозом. Признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), полной блокады левой ножки пучка Гиса, депрессия сегмента ST с отрицательными зубцами Т (признаки ишемии миокарда) являются независимыми, неблагоприятными, прогностическими факторами сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ИБС.

У больных ИБС, имеющих нормальные размеры сердца, в отсутствии аритмий и СН, прогноз определяется в основном тяжестью стенокардии и выраженностью поражения КА. Чем больше степень и распространенность стенозирующих поражений

КА, тем хуже прогноз. Идущие в атеросклеротической бляшке процессы: пролиферация и гибель клеток, воспаление, кровоизлияние, повреждение эндотелия, адгезия тромбоцитов, влияют на просвет КА, вызывают ее спазм, усугубляя ишемию.

Согласно данным катетеризации сердца о скрытой или явной СН, а, значит, и о неблагоприятном прогнозе, свидетельствуют повышение конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ, увеличение его объема и снижение ФВ.

В исследовании, проведенном в КНЦ РАМН [9], при 5-летнем проспективном наблюдении летальность составила при однососудистом поражении (стеноз > 70%) 10,2% или 2% в год, при двухсосудистом поражении 18,8% или 3,8% в год, при трехсосудистом поражении 21% или 4,2% в год. Следовательно, при трехсосудистом поражении летальность была в 2 раза выше, чем при однососудистом поражении.

При оценке индивидуального прогноза состояние КР возможно имеет меньшую предсказательную ценность, поскольку трудно дать количественную оценку коллатеральному кровообращению, а также выраженности динамических стенозов, обусловленных ангиоспазмом КА или внутрисосудистым тромбообразованием. Нельзя также недооценивать начальные сужения КА до 50%, представляющие определенную угрозу осложнений. При разном поражении КР прогноз определяется также и нарушениями функции ЛЖ.

Роль функциональных нагрузочных тестов в оценке прогноза больных ИБС.

Для определения степени риска и прогноза ИБС на практике далеко не всегда необходимо проводить коронароангиографию (КАГ). Реальным способом оценки прогноза ИБС является проба с дозированной ФН на велоэргометре или тредмиле. Несмотря на разнообразие функциональных проб, используемых в современной кардиологии, их физиологическая сущность сводится к главному, ФН является идеальным и самым естественным видом провокации, позволяющим оценить полноценность физиологических компенсаторно-приспособительных механизмов, а при наличии явной или скрытой патологии — оценить степень функциональной неполноценности кардиореспираторной системы. Немаловажными достоинствами нагрузочных проб является их стандартизация и хорошая воспроизводимость [10].

К сожалению, в настоящее время пробу с ФН проводят далеко не всем больным, а если и назначают, то исключительно для подтверждения диагноза ИБС [3,10,11]. В последние годы в некоторых кардиологических центрах больному ИБС при стабильном состоянии часто в первые же дни и даже часы поступления сразу выполняют КАГ, а далее — в за-

висимости от результата этого исследования — назначается метод лечения: баллонная ангиопластика (ТБАП), коронарное стентирование, аортокоронарное шунтирование (АКШ) или консервативная терапия. В этих случаях трудно оценить в динамике функциональное состояние пациента до и после лечения. Кроме того, ограниченное число стационаров, в которых возможно проведение этой сложной диагностической процедуры, определенный уровень их «пропускной» способности, а также необходимость госпитализации и большая стоимость исследования создают затруднения в осуществлении своевременного ее выполнения. Внедрение в последнее время амбулаторной КАГ возможно сделает эту методику более доступной [12].

Однако по данным международного исследования АТР (Angina Treatment Pattern), проведенного в России в 2001г КАГ выполняется менее чем у 10% больных, а частота процедур реваскуляризации миокарда не превышает 5% [13].

Между тем, в многочисленных, длительных, проспективных исследованиях было установлено, что у больных ИБС существует прямая связь между результатами нагрузочной пробы и вероятностью умереть или получить те или иные осложнения [8,14,15].

Основными показателями нагрузочной пробы, определяющими прогноз у больных ИБС, являются: общая продолжительность ФН, наличие стенокардии при ФН и ее выраженность, наличие ишемической депрессии сегмента ST и ее глубина, достигнутая при пробе частота сердечных сокращений (ЧСС) (таблица 1).

Общая переносимость ФН (фактически ее продолжительность) вносит существенный вклад в оценку риска осложнений и прогноза. В исследовании ASPIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) [26] было продемонстрировано, что при продолжительности пробы на тредмиле по стандартному протоколу < 7 минут риск неблагоприятных событий у больных ССН был значительно выше, чем у больных с продолжительностью пробы > 13 мин.

Объем выполненной работы при условии проведения стандартного протокола тестирования является одним из самых достоверных диагностических маркеров, используемых в оценке прогноза. Этот показатель в значительной степени связан с сократительной способностью ЛЖ. Однако на него оказывают влияние и другие факторы: возраст, пол, общее физическое развитие, сопутствующие заболевания, особенности психологического статуса пациента.

Для измерения объема выполненной работы можно использовать: продолжительность (время) ФН на тредмиле (по стандартному протоколу), количество метаболических единиц (МЕТ), пороговую мощность нагрузки, максимальную ЧСС или «двой-

ное произведение» (ДП) на высоте ФН и другие эргометрические показатели. Лучше всего выражать величину ФН в МЕТ, что обеспечивает стандартизацию пробы, независимо от типа нагрузочного тестирования или использованного протокола.

На основании многочисленных исследований были выделены следующие параметры плохого прогноза по результатам нагрузочной пробы (таблица 2).

Изучению прогностического значения проб с ФН посвящено множество исследований [27-30].

При длительном наблюдении за большой группой лиц (2700 чел.) с отрицательной, сомнительной и положительной пробой на тредмиле [31], проба считалась положительной при горизонтальном, косо вниз направленном снижении сегмента ST, косо вверх направленном снижении ST на 1 мм при условии, что через 0,08 с сегмент оставался ниже изоэлектрической линии; подъем сегмента ST вверх на 1 мм также расценивался как положительный критерий. При косовосходящем снижении сегмента ST на 0,5-1,4 мм и появлении частой (монотопной) экстрасистолии, проба расценивалась как сомнительная. Изучали число вновь появившихся случаев стенокардии, ИМ и смерти от ИБС за 8 лет наблюдения. Оказалось, что в группе лиц с положительной пробой указанные проявления ИБС отмечены в 76% случаев (по 9,5% за каждый год наблюдения), в то время как у лиц с отрицательной пробой — в 13,6% (по 1,7% в год). Частота коронарных проявлений в группе лиц с сомнительной пробой занимала промежуточное положение, но все же была достаточно значительной. Была также проведена специальная оценка наиболее сомнительного — косовосходящего типа снижения сегмента ST. Оказалось, что при косо вниз направленном снижении сегмента ST на 2 мм коронарная симптоматика развивалась у 13% больных ежегодно; при горизонтальном снижении на 2 мм — у 9% больных; при косом снижении на 2 мм, направленном вверх, но через 0,08 с остающимся ниже изоэлектрической линии на 1 мм — у 9% больных ежегодно; при таком же снижении на 1 мм — также у 9% больных в год; при отсутствии снижения ST — у 1,8% больных в год.

При 6-летнем наблюдении за 1526 обследуемыми без проявлений коронарной недостаточности, прошедшими нагрузочную пробу, была обнаружена самая низкая выживаемость у лиц с косонисходящим снижением сегмента ST ≥ 2 мм и ГЛЖ, самая высокая — у лиц без смещения сегмента ST при нагрузочной пробе [32].

При отсутствии у больных ИБС при пробе с ФН приступа стенокардии и ишемических изменений сегмента ST смертность равнялась 21,6 на 1000 человеко-лет наблюдения; при наличии же одного или обоих указанных признаков она увеличивалась соответственно до 46,1 и 57,3 на 1000 человеко-лет.

Таблица 1

Прогностические показатели проб с ФН [16], с добавлениями

Исследование, автор	Годы	Число наблюдений	Длительность наблюдения, годы	Независимые прогностические факторы
Duke [17]	1969-1981	2842	5	1 Индуцированная нагрузкой депрессия сегмента ST 2 Индуцированная нагрузкой стенокардия 3 Длительность ФН
Seattle Heart Watch [18]	1971- 1974	733	3,3	1 НК 2 Максимальное ДП 3 Максимальное САД 4 Стенокардия 5 ST депрессия в покое
CASS [19]	1974- 1979	4083	5	1 НК 2 Достигнутая стадия тредмил теста по Bruce 3 Индуцированная ФН депрессия ST
КНЦ РАМН [8]	1974-1979	377	5	1 Пороговая мощность ФН (Вт) 2 ЧСС и ДП на высоте ФН 3 Подъем или депрессия сегмента ST > 1 мм на высоте ФН 4 Появление желудочковых нарушений ритма при ФН
Фитилева Е.Б.[20]	1983	120	5	1 ТФН (кг.м/ мин) 2 Депрессия сегмента ST на 2 мм и более 4 Появление при ФН новой зоны ишемии миокарда (нижней, боковой или передней) на ЭКГ 5 Стенокардия
German [21]	1975-1978	1238	4,5	1 ТФН (Вт) 2 Максимальная ЧСС на высоте ФН
Italian CNR [22]	1976-1979	1083	5,5	1 Q зубец на исходной ЭКГ в покое 2 Предшествующий ИМ 3 Признаки ишемии миокарда при ФН 4 Объем выполненной работы
Belgian [23]	1978-1985	470	5	1 Возраст 2 Индекс: максимальная ЧСС, ST депрессия, ST наклон; тяжесть стенокардии 4 ТФН (Вт)
Long Beach VA [24]	1984-1990	2546	5	1 НК или применение дигоксина 2 Число MET при ФН 3 Максимальное САД 4 Индуцированная ФН депрессия ST
Morise [25]	1981-1989	1234	5	1 Депрессия сегмента ST 2 ST наклон (slope) 3 Максимальная ЧСС при ФН 4 Число MET

Примечание: CNR – Consiglio Nazionale Ricerche; CASS – Coronary Artery Surgery Study; VA –Veterans Administration; НК – недостаточность кровообращения; Вт – ватт; ТФН – толерантность к ФН; САД – систолическое артериальное давление.

В случаях прекращения пробы у больных ИБС на I степени ФН, частота коронарной смерти составила 15-20% в год; при прекращении пробы на IV степени – 2-4,5% в год [33].

По результатам наблюдений, проведенных в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова за 377 больными ИБС, мужчинами со ССН, обусловленной стенозами 1-3-х магистральных КА, при высокой мощности пороговой ФН (>125 Вт) к концу 5-летнего наблюдения были живы 98% больных, при средней (75-100 Вт) – 87,9% и низкой (25-50 Вт) – 79,1% больных ($p<0,004$). Достоверное значение в прогно-

зе имели следующие показатели ВЭМ-пробы: ЧСС и ДП = ЧСС • САД на высоте ФН ($p<0,04$), подъем или депрессия сегмента ST на ЭКГ ≥ 1 мм ($p<0,03$), появление желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца ($p<0,01$), величина индекса энергетических затрат сердца – отношение ДП на высоте ФН к общему объему работы ($p<0,007$). В тех случаях, когда была достигнута субмаксимальная ЧСС, служившая причиной прекращения ФН, летальные исходы отсутствовали. Следовательно, из показателей пробы с ФН наиболее важны для предсказания 5-летнего прогноза: мощность и объем работы, величина ЧСС

Таблица 2

Параметры ЭКГ пробы с ФН, ассоциируемые с неблагоприятным прогнозом и/или с тяжелым поражением КА [6,10,14,16]

- Продолжительность симптом-лимитируемой ФН: невозможность завершения второй ступени ФН по стандартному протоколу Bruce R 1983 ($< 6,5$ МЕТ) или эквивалентной нагрузки при велоэргометрической (ВЭМ) пробе (< 100 Вт).
- Низкая пороговая ЧСС при развитии лимитирующих проведение пробы симптомов: невозможность достижения при максимальной ФН ЧСС 120 уд/мин (для больных < 45 лет) или 110 уд/мин (для лиц > 45 лет) /при отмене β -адреноблокаторов/.
- Время появления, характер, амплитуда и продолжительность горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST:
 - появление указанных признаков при ЧСС < 120 уд/мин либо при ФН $< 6,5$ МЕТ, или < 100 Вт при ВЭМ-пробе;
 - амплитуда ишемического смещения сегмента ST > 2 мм;
 - продолжительность (время) восстановления ЭКГ после указанных изменений > 6 мин;
 - депрессия сегмента ST в множественных отведениях ЭКГ.
- Реакция САД во время или по окончании теста: устойчивое снижение САД > 10 мм рт. ст. или недостаточный его прирост в ответ на ФН (< 130 мм рт. ст.) при увеличивающейся ФН;
- Другие потенциально неблагоприятные показатели:
 - а) элевация сегмента ST > 1 мм (кроме отведения aVR);
 - б) развитие в ходе проведения пробы приступа стенокардии;
 - в) индуцируемая при ФН желудочковая тахикардия.

и ДП на высоте ФН, появление ишемических изменений на ЭКГ и ЖНР [8,15].

В оценке прогноза используют и интегральные показатели нагрузочного теста, например, индекс $\Delta ST/\Delta ЧСС$, получаемый с помощью компьютерной оценки результатов [34]. Величина этого индекса, позволяющая достоверно разграничить пациентов с обструкцией КА и пациентов без значимого поражения КА, равна отношению $\Delta ST/\Delta ЧСС \geq 5,5$. При применении указанного индекса чувствительность нагрузочного теста у женщин в определении трехсосудистого поражения КА увеличивалась на 33-35% [35]. Оценка индекса, в режиме on-line, предполагает использование компьютерной регистрации и компьютерного анализа нагрузочной ЭКГ.

Целью работы [36] было создание нейросетевой модели прогнозирования коронарного атеросклероза для выявления больных, которым необходимо проведение инвазивных вмешательств: КАГ, БАП. Авторы сравнивали эффективность модельного и врачебного прогноза на основе вероятностных оценок с учетом величины персонального риска. При многофакторном анализе (ретроспективно изучены данные 306 больных, которым была выполнена КАГ) использовали 19 клинико-инструментальных показателей, включавших: данные анамнеза, результаты инструментального обследования – ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, ВЭМ, доплер-ЭхоКГ, КАГ, и априорную вероятность ИБС с учетом пола, возраста и характера болей в груди. Рассчитывалась также величина персонального риска развития кардиоваскулярных событий для 5-летнего периода – основные ФР + ЭКГ-признаки ГЛЖ. Были выделены следующие значимые

при нейросетевом прогнозировании коронарного атеросклероза показатели: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, ЭКГ-признаки ГЛЖ, априорная вероятность ИБС. Нейросетевая модель, пригодная для амбулаторного применения (скрининг и отбор пациентов для инвазивных вмешательств) по точности прогноза превосходила врачебные решения в 1,5-3 раза.

В исследовании [37] были использованы данные проекта Липидных Исследовательских Клиник, проводимого в рамках российско-американского исследования. Прогнозирование осуществляли посредством построения искусственных нейронных сетей. Были построены модели для индивидуального прогноза вероятности смерти от ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Точность прогноза при проверке на независимой выборке составляла 66-73%. Было показано, что на основе данных одномоментного исследования ФР и пробы с ФН возможно индивидуальное прогнозирование вероятности смерти от ИБС, ССЗ и всех причин в течение интервала времени порядка 10-20 лет.

Вне зависимости от результатов диагностических нагрузочных тестов целесообразно дать им прогностическую оценку или провести стратификацию пациентов по степени риска, которая означает разработку схем поэтапного обследования больных с формированием однородных по прогнозу групп [38-40].

Оценка прогноза жизни является сложной клинической задачей из-за многочисленных влияющих на него факторов и их неоднозначности. Использование данных риск-стратификации позволяет формировать сравнительно однородные по прогнозу

группы больных, наблюдать за течением заболевания и правильно организовать долгосрочное лечение. Важно учитывать данные риск-стратификации и при планировании лечебной тактики, оценке результатов тех или иных длительных медикаментозных или радикальных вмешательств. Хотя наиболее разработанными являются риск-стратификации больных, перенесших ИМ [41,42], закономерности, обнаруженные у них, справедливы и для других групп пациентов с ИБС, в т.ч. больных с многолетней ССН.

В конце 80-х годов прошлого века для количественной оценки риска осложнений по результатам пробы на тредмиле был предложен специальный индекс Университета Duke – индекс Duke, DTS (Duke Treadmill Score) [17]. Нагрузочное тестирование выполнялось по стандартному протоколу Bruce, а за отклонение сегмента ST принималось его максимальное снижение или подъем, измеряемые через 0,06 с после точки j. Расчет индекса Duke проводили по формуле:

DTS = Продолжительность нагрузки – (5 × смещение ST) – (4 × выраженность стенокардии).

Примечание: Стенокардия: «0» – отсутствует, «1» – возникающая стенокардия не препятствует выполнению пробы, «2» – возникающая стенокардия препятствует выполнению пробы.

При DTS ≥ 5 определяется низкий риск, DTS=5-11 умеренный риск, DTS ≤ 11 высокий риск.

По данным [43] при обследовании амбулаторных пациентов с подозрением на ИБС и оценке риска с использованием индекса Duke у 62% пациентов показатель соответствовал низкому риску, у 4% – высокому. В течение 4 лет наблюдения выживаемость в группе низкого риска составила 99% (средняя ежегодная смертность – 0,25%), в группе высокого риска – 79% (средняя ежегодная смертность – 5%). Авторы разработали номограмму для определения прогноза для больных с предполагаемой ИБС, не перенесших реваскуляризацию миокарда или острый ИМ. Тредмил индекс в равной степени показал свою высокую информативность как у стационарных больных, так и амбулаторных; как у мужчин, так и у женщин [35,38].

Чаще всего при обследовании пациентов с жалобами на боль в грудной клетке применяется ЭКГ с ФН – самый дешевый неинвазивный метод диагностики ИБС. Однако у женщин отмечается сравнительно высокая частота ложноположительных результатов. Целью исследования [35] была оценка диагностической и прогностической информативности нагрузочной пробы на тредмиле у женщин, основанной на определении индекса Duke. У 976 женщин с болью в грудной клетке выполнялась проба на тредмиле и диагностическая КАГ; продолжительность дальнейшего наблюдения составляла ≥ 2 года. Критериями оценки были: выявление выраженной ИБС (75% стеноз одной основной КА), тяжелой

ИБС (75% стеноз трех КА или поражение основного ствола левой КА), а также уровень смертности в течение 2 последующих лет. По результатам пробы с ФН на тредмиле к группе низкого риска были отнесены 33%, группе умеренного риска – 63%, к группе высокого риска – 4% женщин. Уровень смертности в течение последующих 2 лет составил 1,0%, 2,0% и 3,6% соответственно. После сопоставления этих данных с результатами КАГ оказалось, что в группе низкого риска тяжелая ИБС была диагностирована только у 3,5% женщин, а выраженная ИБС отсутствовала более чем у 80% женщин. В группах умеренного риска выраженная ИБС была выявлена у 34,9%, а тяжелая ИБС – в 12,4%. В группе высокого риска тяжелую ИБС обнаружили у 46% женщин.

Таким образом, при первичном обследовании больных с предполагаемой ИБС, независимо от пола, следует применять нагрузочное тестирование. При этом для оценки прогноза и отбора больных, которым показаны дальнейшее неинвазивное обследование или КАГ, рекомендуется рассчитывать величину индекса Duke.

При стратификации больных ИБС по уровню риска, низкий риск предполагает среднюю ежегодную сердечную смертность < 1%, высокий риск > 3%. Пациентам из группы низкого риска с медицинской точки зрения не показаны КАГ и хирургическое вмешательство на КА. Пациенты с предполагаемой средней ежегодной сердечной смертностью > 3% в год должны быть направлены на КАГ. Пациентам с промежуточным риском (предсказанная средняя ежегодная сердечная смертность от 1% до 3%) необходимо провести дообследование с целью уточнения состояния сократительной функции ЛЖ. Тем пациентам, у кого выявлена дисфункция ЛЖ, целесообразно назначить КАГ [16].

Индекс Duke позволяет провести стратификацию риска пациентов с неспецифическими изменениями ST-T на исходной ЭКГ в покое; 7-летняя выживаемость составила 94%, 88% и 69% соответственно, для низкого, умеренного и высокого риска по значению этого индекса [44,45]. Большинство больных с изменениями ST-T на ЭКГ в покое были отнесены к высокому риску, и их 7-летняя выживаемость была ниже, чем в контрольной группе пациентов без изменений ST-T с высоким риском (76% и 93%).

Используя данные обследования 2546 больных из госпиталя Long Beach Veterans Administration, был предложен прогностический индекс, который включает два показателя, общих с индексом Duke: продолжительность ФН либо число достигнутых MET (exercise capacity), и величина снижения сегмента ST в мм), и два новых показателя: величина САД при ФН по сравнению с его значением в покое и наличие застойной СН (ЗСН) либо прием пациентами дигоксина (Диг) [24]. Индекс подсчитывается следующим образом:

5 • (ЗСН/Диг) + депрессия сегмента ST при нагрузке в мм + шкала изменения САД – число MET;

где наличие ЗСН=1, ее отсутствие = 0. Показатель изменения САД=0, если оно увеличивается при ФН ≥ 40 мм рт.ст., 1 – при увеличении на 31-40 мм рт.ст., 2 – на 21 до 30 мм рт.ст., 4 – при его увеличении от 0 до 11 мм рт.ст. и 5 – если САД < исходного.

Согласно этому прогностическому индексу, 77% обследованных больных имели низкий риск (смертность < 2% в год), 18% – умеренный риск (ежегодная смертность – 7%) и 6% имели высокий риск (ежегодная смертность – 15%).

Прогностическая шкала Veterans Affairs Prognostic Score [46,47] может применяться для прогнозирования смертности от ССЗ у пациентов, прошедших нагрузочное тестирование. Прогноз может быть использован для принятия решения о необходимости проведения операции на сердце. При подсчете баллов учитывается, помимо депрессии сегмента ST, время ФН и число MET во время ФН, динамика АД и наличие СН, что особенно актуально при обследовании пожилых пациентов. Число баллов > 2 указывает на высокий риск, < 2 – на низкий риск (ассоциируется с ежегодной смертностью < 2%).

В Центре Профилактической медицины МЗ РФ предложен индекс (ЦПМ), позволяющий не только оценивать тяжесть ИБС, но и стратифицировать больных ИБС на группы тяжести [48]. Этот индекс включает: продолжительность пробы на тредмиле, максимальную ЧСС на высоте ФН и выраженность стенокардии. Индекс ЦПМ подсчитывается по формуле:

$$I = T + HR/10 - \text{angina} \cdot 5;$$

где I – значение индекса, T – продолжительность пробы на тредмиле (мин), HR – максимальная ЧСС при пробе с ФН (уд/мин), angina – выраженность стенокардии в баллах (0 – нет, 1 – четкое ощущение боли в грудной клетке, не требующее прекращения нагрузки, 2 – боль в грудной клетке, требующая, как правило, прекращения нагрузки или снижения ее интенсивности, 3 – сильная боль в грудной клетке, требующая приема нитроглицерина).

Авторы показали реальную возможность использования метода стратификации больных с различной тяжестью ИБС. Общая продолжительность проб с дозированной ФН до развития приступа стенокардии оказалась важным, но не самым информативным признаком в отношении диагностики ИБС; существенно большей информативностью обладала максимальная ЧСС, достигнутая при проведении пробы.

Примером прогностической шкалы, при использовании которой не учитываются ЭКГ-параметры служит прогностическая шкала, представленная в работе [49], разработанная в Стэнфордском университете. Шкала основывается на продолжительности выполнения стандартного протокола Bruce и скорости восстановления ЧСС после ФН. Кроме того, учитывается возраст, появление ангинозной боли при ФН, уровень MET во время нее. Расчет проводится по следующей формуле:

$$\text{Прогностический балл} = \text{возраст (лет)} + [10 \cdot \text{показатель стенокардии (0 или 1)}] - \text{снижение ЧСС на 2 мин (уд/мин)} - (5 \cdot \text{уровень MET});$$

где снижение ЧСС на 2 мин (уд/мин) = достигнутая максимальная ЧСС при ФН – ЧСС в конце 2 мин после остановки; боль: непостоянная во время теста = 1; отчетливая, требующая прекращения нагрузки = 0. Минимальное число баллов: < 0, максимальное > 50. При этом, чем больше число баллов, тем выше риск и ниже выживаемость (дожитие)

Стратификации больных по степени риска и вероятности выживания в течение 10 лет по шкале Shetler K. 2001: уровень риска низкий (< 20 баллов) – выживаемость 90%; промежуточный (20-25 баллов) – выживаемость 70%; высокий (> 25 баллов) – вероятность выживания 33%. В тех случаях, когда необходимо оценить степень риска у пациентов, которые имеют те или иные изменения ЭКГ в покое, не позволяющие их четко интерпретировать, либо высока вероятность ложноположительных изменений ЭКГ при ФН, предпочтительней использовать шкалу Shetler K.

Оценка скорости (времени) восстановления ЧСС после ФН является независимым информативным прогностическим признаком.

В работе [50] доказано, что восстановление ЧСС позволяет предсказать смертность не только в популяции населения с умеренным риском, но обладает прогностической ценностью и в популяции здоровых лиц. Замедленное восстановление ЧСС (снижение ЧСС к концу 2-й минуты восстановительного периода <, чем на 10-12 ударов по сравнению с максимальной достигнутой ЧСС) является независимым предиктором смертности и, наряду с индексом Duke и хронотропным ответом (см. ниже), позволяет прогнозировать смертность среди взрослых, в т.ч., проходящих скрининговое нагрузочное тестирование.

Исследования других авторов подтвердили прогностическое значение хронотропной несостоятельности: определяется в тех случаях, если при ФН не достигается ЧСС = 80-85% от максимальной возрастной, согласно возрасту и полу; или определяется низкий хронотропный индекс, когда достигнутая ЧСС не соответствует числу MET [51-53]. При появлении этого признака при симптом-ограниченном тредмил-тесте со сцинтиграфией миокарда с таллием при 2-летнем наблюдении 1877 мужчин и 1076 женщин в Cleveland Clinic у обследованных пациентов на 84 % увеличивалась смертность от всех причин. Было также показано, что нарушение нормального восстановления ЧСС после ФН является независимым предиктором смертности [50].

Использование указанных индексов ЧСС позволяет повысить значимость проб с дозированной ФН в диагностике ИБС, помогает определить риск ССО для каждого конкретного больного и, следовательно, определить правильную стратегию его лечения – консервативную или с использованием инвазивных методов.

Прогностическое значение пробы с ФН для стратификации пациентов по группам риска после перенесенного в прошлом ИМ в известной степени противоречиво, т.к. на прогноз влияет целый ряд факторов и, прежде всего функциональное состояние ЛЖ. Кроме того, активное внедрение в последние годы высокоэффективных методов реперфузии — тромболизис и коронарное стентирование, а также использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), аспирина, статинов и других препаратов способно кардинальным образом изменить судьбу таких больных, снизить летальность и, соответственно, скорректировать представления о возможном прогностическом значении нагрузочных проб.

У бессимптомных пациентов с возможной ишемией миокарда, выявленной при ХМ ЭКГ, или пациентов с выраженной кальцификацией КА по данным компьютерной томографии, можно использовать нагрузочную пробу с регистрацией ЭКГ без визуализации миокарда (перфузионная сцинтиграфия или стресс-ЭхоКГ) при отсутствии следующих ЭКГ-феноменов: синдрома предвозбуждения (WPW) — Вольфа-Паркинсона-Уайта, электронного навязанного ритма (кардиостимулятор), без снижения сегмента ST на ЭКГ в покое, более чем 1 мм, при отсутствии полной блокады левой ножки пучка Гиса [14]. У бессимптомных больных с индексом Duke при нагрузочной пробе на тредмиле промежуточного или высокого риска, методы визуализации миокарда потенциально полезны в качестве вторичных диагностических тестов. Однако из-за небольшого общего числа предполагаемых осложнений у бессимптомных больных проблематичной является возможность нагрузочной пробы с визуализацией миокарда выявлять подгруппу больных со значительным абсолютным риском ССО, возможно, исключая пациентов, перенесших ИМ [14].

Таким образом, больному ИБС при поступлении в стационар необходимо не только уточнить диагноз и провести коррекцию терапии, но и определить степень риска смерти или развития ИМ. Необходимыми этапами для оценки риска являются: начальное клиническое обследование, динамика состояния, оценка реакции на медикаментозную терапию.

Неинвазивное стресс-тестирование дает полезную информацию, дополняющую клинические данные [54–56]. Выбор конкретного метода стресс-теста должен быть основан на оценке стандартной ЭКГ покоя, способности пациента выполнить ФН, доступных технологиях и опыте врача в проведении процедур [57].

Оценку риска у пациентов с нормальной ЭКГ, не принимающих дигоксин, обычно начинают с нагрузочного теста, а стресс-ЭхоКГ и перфузионную стресс-сцинтиграфию миокарда применяют у пациентов с распространенной депрессией сегмента ST (> 1 мм), полной блокадой левой ножки пучка Гиса,

искусственным водителем ритма (электрокардиостимулятором) или синдромом WPW.

Пациентам, неспособным выполнить нагрузочный тест из-за физических ограничений, тяжелых обструктивного заболевания легких или болезни периферических сосудов, выраженного ожирения рекомендуется назначать фармакологические стресстесты в сочетании с визуализацией миокарда.

Больные ИБС без стенокардии, как правило, имеют меньшую смертность, особенно от сердечных причин, по сравнению с больными, имеющими стенокардию. Применение нагрузочных тестов у больных без стенокардии имеет ограниченное значение. Если этим пациентам проводится ЭКГ-нагрузочный тест и регистрируется ЭхоКГ в покое для оценки ФВ ЛЖ, то нагрузочная ЭхоКГ не позволяет получить дополнительную прогностическую информацию [58,59]. Нагрузочная ЭхоКГ плохо определяет прогноз в промежуточной группе риска, согласно тредмил-индексу Duke, а также в группе больных, имеющих только ФР (два и более). Нормальные результаты перфузионной стресс-сцинтиграфии являются высокоинформативными для благоприятного прогноза, даже у пациентов с установленным диагнозом ИБС. Нормальные результаты стресс-сцинтиграфии миокарда означают настолько низкую вероятность тяжелого течения ИБС, что КАГ обычно не показана. В таблице 3 суммированы прогностические ФР у больных ИБС

Таким образом, важным, интегральным показателем, отражающим состояние коронарного кровообращения и функцию миокарда, являются результаты нагрузочных проб. Это независимый прогностический признак. При положительных результатах пробы, чем ниже ТФН и чем больше выражено и продолжительно ишемическое смещение сегмента ST, тем хуже прогноз.

По данным многолетних проспективных наблюдений, выживаемость больных стенокардией во многом определяется исходной переносимостью ФН.

Прогностическое значение одного и того же признака может меняться в разные сроки заболевания. В период нескольких месяцев до 1 года после внезапной коронарной смерти с успешной реанимацией, признаки, указывающие на электрическую нестабильность миокарда (желудочковая аритмия и др.) имеют более важное значение в прогнозе, чем поражение КА. Прогноз больных при желудочковых аритмиях резко ухудшается при стенокардии в сочетании с низкой ТФН и у больных с кардиомегалией.

Предикторы электрической нестабильности миокарда в оценке прогноза больных ИБС.

Несмотря на определенный прогресс в области прогнозирования и лечения аритмий сердца, проблема предупреждения жизнеугрожающих нарушений ритма у больных ИБС остается акту-

Таблица 3

Прогностические факторы у больных КБС [16]

Прогностические факторы у больных КБС		
1. Факторы, используемые для оценки риска на основе состояния больного:	а) функция ЛЖ и признаки его поражения:	предшествующий ИМ в анамнезе, патологический зубец Q на ЭКГ в покое, симптомы ЗСН, кардиомегалия при рентгенографии, низкая ФВ, увеличенный конечно-систолический объем, региональные нарушения движения стенки ЛЖ, нарушения внутрижелудочковой проводимости на ЭКГ, митральная регургитация, снижение продолжительности нагрузочной пробы, снижение ТФН;
	б) тяжесть КБС:	анатомическая выраженность и тяжесть поражения коронарного русла (число пораженных сосудов, степень стеноза > 70%) наличие или отсутствие коллатералей, преходящая ишемия при амбулаторном холтеровском мониторинге ЭКГ, ишемические изменения сегмента ST при нагрузочных пробах и других стресс-тестах;
	в) возможный разрыв коронарной бляшки:	прогрессирующие или нестабильные ишемические симптомы, преходящая ишемия на ЭКГ в покое;
	г) электрическая нестабильность миокарда:	желудочковая аритмия и др.;
	д) общее состояние здоровья:	возраст, сопутствующие заболевания, не связанные с ИБС;
2) Прогностические факторы, изменяющие риск состояния больного	а) факторы, влияющие на прогрессирование заболевания:	курение, гиперлипидемия, СД, АГ
	б) другие генетические и метаболические факторы.	

Примечание: КБС – коронарная болезнь сердца.

альной. Это связано с широким распространением различных нарушений ритма у больных ИБС и отсутствием доступных и надежных показателей, позволяющих определять риск ВСС. В последнее время отмечается прогресс в области изучения различных ЭКГ маркеров желудочковых аритмий: поздних потенциалов желудочков (ППЖ), снижения вариабельности сердечного ритма (ВСР), удлинения интервала QT и увеличение его дисперсии (d QT) и др.

К маркерам электрической нестабильности миокарда относятся: ППЖ, ВСР, удлинение интервала QT и увеличение дисперсии QT (dQT), которые широко используются для стратификации больных по группам риска ВСС и для определения эффективности медикаментозного и хирургического лечения ИБС (АКШ, транслюминальной БАП). Целесообразно оценивать значения одного и более маркеров с учетом наличия и/или выраженности ФР ВСС:

снижение ФВ, наличие постинфарктного рубца, гипертрофии миокарда и др.

В таблице 4 отражены ФР ВС, их проявления и методы выявления у больных хронической ИБС.

Периодические колебания синусового ритма от его средней частоты вследствие изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы определяют ВСР. Они являются одним из предикторов опасных для жизни нарушений ритма сердца. Полагают, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативной иннервации сердца и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Возможности клинического использования показателей ВСР в качестве прогностических критериев оправдывают усилия врачей по освоению математических методов их вычисления [60,61]. Однако не следует все особенности изменения ВРС сводить только к первичным нарушениям автономной регуляции сердеч-

Таблица 4

ФР ВС, их проявления и методы выявления у больных хронической ИБС

ФР	Проявления	Методы диагностики
Электрическая нестабильность миокарда	• Угрожаемые желудочковые аритмии • Снижение ВСП • Удлинение интервала QT • ТСП	Длительная регистрация ЭКГ – ХМ ЭКГ. Нагрузочные пробы
Выраженность коронарного атеросклероза	• Тяжелая стенокардия (Ш-IV ФК) • Приступы стенокардии в покое. • Безболевого ишемия миокарда	КАГ. ХМ ЭКГ
Дисфункция ЛЖ	• Снижение сократительной функции миокарда (асинергия двух и более сегментов) • Признаки СН • Увеличение объема сердца	Вентрикулография. ЭхоКГ
Ишемия миокарда	• Ишемическая депрессия сегмента ST на ЭКГ при низкой ТФН • Ангинальный синдром - Нагрузочные пробы. ХМ ЭКГ	

ной деятельности. По-видимому, параметры ВСП являются в широком смысле функциональными и могут изменяться в зависимости от состояния миокарда. Чем тяжелее морфологические изменения миокарда, тем скорее можно ожидать вторичного нарушения автономной регуляции ритма сердца и снижения показателей ВСП [62].

Практическое значение интерпретации результатов математического анализа ВРС непосредственно перед нагрузочным тестированием заключается в том, что при очень низких показателях ВСП, а также при обнаружении неадекватных и/или парадоксальных реакций в ходе ритмографических проб, следует воздержаться от ЭКГ-пробы с ФН, либо проводить ее с повышенной осторожностью [42]. Пациенты с низкими параметрами ВСП: среднеквадратичное отклонение всех интервалов от среднего значения (SDNN) < 50 мс и триангулярным индексом ВРС < 15 (показатель построенной геометрической формы, отношение ширины и высоты гистограммы) – увеличивают относительный риск смертности в несколько раз, по сравнению с пациентами, имеющими высокие показатели. Снижение параметров ВСП и наличие ППЖ прогнозируют развитие аритмических осложнений – желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и ВС среди больных, перенесших ИМ. Показатели ВСП используются при проведении нагрузочной ЭКГ с целью повышения чувствительности и специфичности пробы в случаях диагностики ИБС, а также для оценки тяжести поражения КА, нарушений сократимости миокарда и прогноза у больных ИБС [63-65].

В норме при ФН происходит укорочение интервала QT. Этот эффект на 2/3 определяется приростом ЧСС, а на 1/3 – другими факторами, в первую очередь нейрогуморальными влияниями. У здоровых людей при проведении пробы с ФН интервал QT (QTc) остается практически неизменным.

Дисперсия интервала QT (разность между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT, измеренными в 12 стандартных отведениях) отражает локальные различия времени реполяризации желудочков. При ВЭМ подсчитывается дисперсия QT и определяется скорректированный показатель QTc по формуле Bazett НС 1920 [66]. У больных ИБС миокардиальная ишемия ассоциируется с увеличением дисперсии интервала QT на ≥ 20 мс. Дисперсия интервала QT немедленно после ФН – один из индексов ишемии у больных ИБС, он чаще встречается у пациентов с выраженными стенозами КА, даже в отсутствии значимого снижения сегмента ST [67] и может ассоциироваться с неблагоприятным течением заболеваний [68]. По данным проспективных исследований удлинение интервала QT имеет независимую, неблагоприятную прогностическую значимость в отношении ВСС и общей смертности. Пороговым является значение интервала QTc не > 440 мс. Часто с удлинением интервала QT ассоциируются желудочковые аритмии. Поэтому одним из методов прогноза потенциально опасных аритмий, используемых в настоящее время, является анализ вариабельности dQT, показателя неомогенности реполяризации желудочков. Увеличение этого показателя ассоциируется с риском ВСС.

Таким образом, снижение показателей SDNN < 50 мс или SDNN index < 15-20 мс и увеличение dQT > 100 мс могут указывать на высокую вероятность неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов.

В последнее время одним из способов прогнозирования ВС при ХМ ЭКГ стала оценка показателей турбулентности сердечного ритма (ТСП). Было замечено, что за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) следуют короткие колебания продолжительности синусового цикла (RR интервалов). Этот феномен впервые был описан исследовательской

группой в 1999г [69], в дальнейшем он и послужил основой понятия ТСР, которое используется для описания краткосрочных колебаний в продолжительности синусового цикла после ЖЭ. Обычно сразу после ЖЭ синусовый ритм учащается и затем вновь замедляется, приходя к исходным значениям. Были предложены два показателя ТСР: начало турбулентности – (turbulence onset) (ТО) и наклон турбулентности – (turbulence slope) (ТС). ТО – величина учащения синусового ритма вслед за ЖЭ, а ТС – интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Показатель ТО рассчитывается, как отношение разницы между суммами значений первых двух синусовых RR интервалов, следующих за ЖЭ, и последних двух синусовых RR интервалов перед ЖЭ к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ, выраженное в %. Значения $ТО < 0\%$ и $ТС > 2,5 \text{ мс/RR}$ считаются нормальными, а $ТО > 0\%$ и $ТС < 2,5 \text{ мс/RR}$ – патологическими. Данные литературы показывают, что чувствительность и предсказательная точность параметров ТСР ненамного выше, чем других неинвазивных показателей – ВСР, ППЖ и др. Несмотря на некоторые ограничения (фибрилляция предсердий или отсутствие преждевременных желудочковых сокращений) определение ТСР является информативным для оценки функции автономной системы сердца у пациентов с ССЗ и существующими рисками. В предсказательной точности ТСР ненамного выигрывает в сравнении с другими известными маркерами ВС, однако, простота этого неинвазивного метода, возможность оценки риска без отмены β -адреноблокаторов делают ТСР особенно привлекательной [70].

Эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендуют в отсутствии осложненного течения ИБС проводить нагрузочный тест ограниченной мощности через 4–7 дней после коронарного инцидента и при наличии отклонений в результатах нагрузки направлять больного на инвазивное исследование (КАГ и левая вентрикулография); если тест был отрицательным, следует повторить его через 3–6 недель. В случаях наличия в остром периоде коронарного инцидента гипотонии, любых признаков СН, синусовой тахикардии, постинфарктной стенокардии (т.е. состояний, при которых невозможно выполнение нагрузочного теста), рекомендуют проводить КАГ. Лишь отсутствие признаков ишемии миокарда позволяет считать инвазивное исследование непоказанным.

Во многих случаях недоступность современных сложных диагностических методов (сцинтиграфии миокарда с таллием, эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии) снижает эффективность и точность прогнозирования, основанного на этих высокоинформативных неинвазивных методах (помимо нагрузочных проб) до проведения КАГ.

Заключение

При обследовании больного ИБС необходимо выделять главные прогностические факторы осложнений и ВС: систолическая функция ЛЖ, локализация и степень стенозов, тяжесть ишемии. Необходимо также оценить возможность прогрессирования коронарного атеросклероза, о которой могут свидетельствовать: впервые возникшая стенокардия, НС, тяжелая ишемия (по данным нагрузочных проб). Далее при оценке прогноза необходимо оценить состояние ФВ ЛЖ и определить риск развития ИМ в будущем: тяжесть ишемии миокарда по данным нагрузочных проб, количество и степень стенозов по данным КАГ. Принято считать, что при любом числе стенозов КА смертность намного выше при наличии дисфункции ЛЖ.

К клиническим неблагоприятным прогностическим факторам относятся: неэффективность медикаментозного лечения; появление СН, особенно при отеке легких в анамнезе; кардиомегалия по данным ЭхоКГ и рентгенографии; наличие признаков ишемии на ЭКГ в покое и резко положительных нагрузочных проб – депрессия сегмента $ST \geq 0,1 \text{ мВ}$ на первой ступени протокола Bruce R. или $\geq 0,2 \text{ мВ}$ на любой ступени, продолжительность депрессии сегмента $ST > 5$ мин после прекращения ФН, снижение САД $>$ чем на 10 мм рт. ст. от исходного, желудочковые тахикардии.

Прогноз больных ИБС можно достаточно точно оценить по результатам пробы с дозированной ФН на велоэргометре или тредмиле. О неблагоприятном прогнозе заболевания свидетельствуют: малая пороговая мощность и небольшая продолжительность нагрузочной пробы, низкая ЧСС до развития приступа стенокардии. Существуют и специальные интегральные прогностические индексы, основанные на результатах проб с дозированной ФН, которые обладают несомненным преимуществом перед обычными показателями нагрузочной пробы. С помощью прогностических индексов можно количественно оценить риск осложнений у больных ИБС, поэтому необходимо более широко использовать эти простые, высокоинформативные показатели при обследовании больных ИБС.

В последние годы появились сообщения о возможности использования параметров электрической нестабильности миокарда – ВСР, дисперсии интервала QT и др. не только как методов прогнозирования потенциально опасных аритмий, но и с целью повышения чувствительности и специфичности нагрузочных ЭКГ-проб у больных ИБС, а также для оценки тяжести поражения КА у больных атеросклерозом. Показатели ВСР имеют умеренную положительную прогностическую ценность. Значительное ($\geq 20 \text{ мс}$) удлинение dQT при нагрузочной ЭКГ может ассоциироваться с неблагоприятным течением заболевания. Комбинация указанных по-

казателей с другими клинико-инструментальными параметрами повышает их чувствительность в про-

гнозировании аритмических событий и сердечной смертности.

Литература

1. Лупанов В.П. Значение электрокардиографических проб с физической нагрузкой для прогноза жизни при ишемической болезни сердца. Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1981; 1: 110-5.
2. Лупанов В.П. Прогноз больных коронарной (ишемической) болезнью сердца. РКЖ 1997; 2: 12-7.
3. Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца. Сердце 2002; 1(6): 294-305.
4. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. 2-е изд. Москва «Медицина» 1987; 240 с.
5. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB, Sheffield LT. Natural history of angina pectoris. Am J Cardiol 1974; 33: 423-30.
6. ACC/ANA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/ANA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina]. Circulation 2003; 107: 149-58.
7. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Шарфнадель М.Г. и др. Классификация функционального состояния больных ишемической болезнью сердца по результатам пробы с физической нагрузкой. Тер архив 1980; 1: 19-22.
8. Григорьянц Р.А., Лупанов В.П., Хадарцев А.А. Диагностика, лечение и прогноз больных ишемической болезнью сердца. Тула. НИИ новых медицинских технологий, ТППО 1996; 327 с.
9. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А., Лупанов В.П. и др. Результаты проспективного 5-летнего наблюдения за больными ишемической болезнью сердца, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом. Кардиология 1986; 7: 12-9.
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии (2-е издание). Москва «МЕДпресс-информ» 2003; 296 с.
11. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и тактика лечения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 76-83.
12. Агеев Ф.Т., Санкова А.В., Савченко А.П. и др. Возможность проведения коронароангиографического исследования без госпитализации больного. Кардиология 2005; 11: 39-41.
13. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.А. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиология 2004; 10: 95-101.
14. ACC/ANA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article (Gibbons R.J., Balady G. J., Bricker J. T., et al.). Circulation 2002; 106: 1883-92.
15. Лупанов В.П., Новиков И.Д., Рубанович А.И. и др. Оценка риска летального исхода у больных стабильной стенокардией на 5-летний период. Тер архив 1989; 1: 36-9 (часть I) и Тер архив 1989; 8: 93-5 (часть II).
16. ACC/ANA Guidelines for Exercise Testing: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Exercise Testing (Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W. et al.). JACC 1997; 30(1): 260-315.
17. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106: 793-800.
18. Hammermeister KE, De Rouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. Circulation 1979; 59: 421-30.
19. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. JACC 1984; 3: 772-9.
20. Фитилева Е.Б. Течение и прогноз ишемической болезни сердца. Кишинев «Штиинца» 1983; 264 с.
21. Gohlke H, Samek L, Benz P, Roskamm H. Exercise testing provides additional prognostic information in angiographically defined subgroups of patients with coronary artery disease. Circulation 1983; 68: 979-85.
22. Brunelli C, Cristofani R, L Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study). Eur Heart J 1989; 10: 292-303.
23. Luwaert RJ, Melin JA, Brohet CR, et al. Non-invasive data provide independent prognostic information in patients with chest pain without previous myocardial infarction: findings in male patients who have had cardiac catheterization. Eur Heart J 1988; 9: 418-26.
24. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease Ann Intern Med 1993; 118: 689-95.
25. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. Am Heart J 1995; 130: 741-7.
26. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). Eur Heart J 2000; 21: 901-10.
27. Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. Ann Intern Med 2000; 132: 862-70.
28. Kansal S, Roitman D, Bradley E, Sheffield LT. Enhanced evaluation of treadmill tests by means of scoring based on multivariate analysis and its clinical application: a study of 608 patients. Am J Cardiol 1983; 52: 1155-60.
29. Froelicher V, Morrow K, Brown M, et al. Prediction of atherosclerotic cardiovascular death in men using a prognostic score. Am J Cardiol 1994; 73: 133-8.
30. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. JAMA 2004; 292: 1462-8.
31. Ellestad MH, Wan MKC. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. Circulation 1975; 51(2): 363-9.
32. Stuart RJ, Ellestad MH. National survey of exercise testing facilities. Chest 1980; 77: 94-7.
33. Bruce RA. Prognosis of coronary heart patients evaluated by data obtained by noninvasive methods. Prognosis of coronary heart disease. Progression of coronary arteriosclerosis /Ed. H. Roskamm/. Berlin: Springer-Verlag: New York: Heidelberg 1983; 16-23.
34. Okin PM, Ameisen O, Kligfield P. A modified treadmill exercise protocol for computer-assisted analysis of the ST segment/ heart rate slope. Methods and reproducibility. J Electrocardiol 1986; 19: 311-8.

35. Alexander K, Shaw L, Delong E, et al. Value of exercise treadmill testing in women. JACC 1998; 32: 1657-64.
36. Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях. Кардиология 2004; 3: 15-9.
37. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вилков В.Г. и др. Индивидуальный прогноз вероятности смерти по данным исследования факторов риска и нагрузочного тестирования у мужчин трудоспособного возраста. Профил забол укреп здор 2005; 4: 18-22.
38. Froelicher V, Shetler K, Ashley E. Better decisions through science: exercise testing scores. Curr Probl Cardiol 2003; 28(11): 589-620.
39. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 1998; 6(14): 896-907.
40. Nachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation 1996; 93: 905-14.
41. Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., Михеева Т.Г. и др. Прогнозирование летальных исходов в отдаленном периоде после инфаркта миокарда. Тер архив 1989; 9: 49-56.
42. Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново, ООО ИИТ "А-Гриф" 2005; 440 с.
43. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325: 849-53.
44. Kwok JM, Miller TD, Christian TF, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in symptomatic patients with nonspecific ST-T abnormal on resting ECG. JAMA 1999; 282: 1047-53.
45. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing and clinical medicine. Lancet 2000; 356: 1592-7.
46. Do D, West J, Morise A, et al. A consensus approach to diagnosing coronary artery disease based on clinical and exercise test data. Chest 1997; 111: 1742-9.
47. Froelicher V, Morrow K, Brown M, et al. Prediction of atherosclerotic cardiovascular death in men using a prognostic score. Am J Cardiol 1994; 73: 133-8.
48. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е., Кутишенко И.Е. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере 20-летнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца (лекция). Тер архив 2005; 1: 2-5.
49. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. JACC 2001; 38: 1980-7.
50. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. JAMA 1999; 281: 524-9.
51. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med 1999; 341: 1351-7.
52. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. JAMA 2000; 284: 1392-8.
53. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease JACC 2003; 42: 831-88.
54. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing and clinical medicine. Lancet 2000; 356: 1592-7.
55. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. Eur Heart J 2003; 34: 532-40.
56. Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, et al. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. Eur Heart J 2004; 25: 978-86.
57. Лупанов В.П. Алгоритм неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Сравнительная оценка функциональных проб. РМЖ 2004; 12(12): 718-20.
58. Jesse RL, Kontos MC, Roberts ChS. Diagnostic strategies for the evaluation of the patients presenting with chest pain. Prog Cardiovasc Dis 2004; 46(5): 414-37.
59. Marwick TH, Case C, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality in patients without angina. Use of an exercise score and exercise echocardiography. Eur Heart J 2003; 24: 1223-30.
60. Голухова Е.З. Неинвазивная аритмология. Москва, Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2002; 148 с.
61. Парнес Е.Я., Кошкина Е.В., Красносельский М.Я. Показатели вариабельности сердечного ритма во время велоэргометрической пробы. Кардиология 2003; 8: 26-30.
62. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Москва, Издательство "Стар'Ко" 1998; 200 с.
63. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Фурман Н.В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ИБС в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии. Кардиология 2002; 9: 9-12.
64. Wennerblom B, Lurje L, Solem J. Reduced heart variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia. Cardiology 2000; 94: 146-51.
65. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Колижирина О.М. и др. Диагностика нарушений сократимости миокарда на основе вариабельности ритма сердца в ходе проведения велоэргометрических проб. Кардиология 2005; 10: 23-6.
66. Macieira-Coelho E, Monteiro F, da Conceicao JM, et al. Post-exercise changes of QTc interval in coronary heart disease. J Electrocardiol 1983; 16: 345-9.
67. Koide Y, Yotsukura M, Yoshino H, Ishikawa K. A new coronary artery disease index of treadmill exercise electrocardiograms based on the step-up diagnostic method. Am J Cardiol 2001; 87: 142-7.
68. Пшеничников И., Шипилова Т., Лаане П. и др. Динамика дисперсии интервала Q-T при проведении велоэргометрии в оценке тяжести функционального состояния и прогноза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2004; 12: 27-30.
69. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 353: 1390-6.
70. Шляхто Е.В., Бенгардт Э.Р., Пармон У., Цветникова А.А. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти (обзор). ВА N38 от 25/03/2005; 49-55.

Поступила 12/04-2006

К вопросу патогенеза болезней системы кровообращения

Е.Н. Воробьева, И.В. Осипова, Р.И. Воробьев, Ю.В. Трешутина

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Circulatory disease pathogenesis

E.N. Vorobyeva, I.V. Osipova, R.I. Vorobyev, Yu.V. Treshutina

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Обзор посвящен биологической роли активных форм кислорода (АФК), которые конститутивно генерируются в различных клетках здоровых организмов, от одноклеточных до высокоорганизованных, выполняя, благодаря высокой химической реактивности и весьма короткой продолжительности жизни, важную функцию сигнальных внутриклеточных трансдукторов и межклеточных медиаторов для реализации срочной и отсроченной адаптивной перестройки тканевого метаболизма, в т.ч. в системе кровообращения. При значительном накоплении в организме таких молекул их медиаторная функция трансформируется в повреждающую, обусловленную окислением и разрушением тканевых липидов, белков и нуклеиновых кислот с развитием патологических повреждений. Эта концепция согласуется с многочисленными клиническими сообщениями о том, что у больных эссенциальной гипертонией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда тканевой и плазменный уровень АФК и продуктов окислительного повреждения клеточных биополимеров во много раз выше величин, наблюдаемых у здоровых людей даже в период экстремальных ситуаций; патогенетически значимыми в данном случае выступает локальная и/или системная гиперпродукция супероксидных и гидроксильных радикалов, гидропероксида, оксида азота, пероксинитрита и других АФК.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, факторы риска, свободнорадикальное окисление, дислипидотеинемии.

The review is devoted to biological role of reactive oxygen forms, generated in various cells of all healthy organisms, and performing, due to their high chemical reactivity and short lifetime, vital function of signal intracellular transduction and intercellular mediation, realizing immediate and delayed adaptation of tissue metabolism, circulatory system included. In excessive amount of these molecules, their moderating function transforms into damaging oxidation and destruction of tissue lipids, proteins and nucleic acids. This concept is supported by numerous clinical data on substantial increase in tissue and plasma levels of active oxygen forms and oxidative cellular biopolymer damage products among patients with essential arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease and myocardial infarction. The leading pathogenetic role is played by local and/or systemic hyperproduction of superoxide and hydroxide radicals, hydroperoxide, NO, peroxinitrite and other active oxygen forms.

Key words: Circulatory disease, risk factors, free-radical oxidation, dyslipoproteinemia.

Болезни системы кровообращения (БСК) являются главной причиной смертности в различных странах; в России ее показатели составляют в среднем 55% от общей смертности. При этом в 90% случаев смерть обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговым инсультом [2]. Известно, что решающую роль в формировании ИБС играет атеросклероз, как с морфологической точки зрения, так и с функционально-биохимической [1].

В последние десятилетия после фундаментальных открытий в области патогенеза БСК появилась

возможность определять наличие у различных субъектов и даже в популяции уровня предрасположенности к БСК по факторам риска (ФР), а при наличии таковых — обострений болезни и появления осложнений [27]. С этих позиций особый интерес представляют последние перемены в представлениях о патогенезе одной из наиболее распространенных патологий сосудистой стенки — атеросклероза.

Главным, практически важным итогом последних открытий в области патогенеза БСК явилась разработка концепции о ФР, которые в настоящее

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: 8 (3852) 63-12-09; (3852) 26-07-02

e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

время разделяют на поведенческие — диета, гиподинамия, курение, психосоциальное напряжение и биологические — возраст, пол, артериальное давление, липидный и проокислительно-антиокислительный гомеостаз; причем среди ФР выделяют, хотя и не бесспорно, немодифицируемые и модифицируемые [32].

После многочисленных, экспериментальных и клинических наблюдений стало общепринятым, что основным предрасполагающим звеном в развитии атеросклероза служит генетически детерминированные и приобретенные нарушения липидного обмена в виде дисбаланса плазменной и тканевой концентрации проатерогенных и антиатерогенных липидов: свободный и эстерифицированный холестерин (ХС), триглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды, транспортирующихся в составе липопroteинов (ЛП) разной плотности [10,25]. С учетом современных представлений в патогенезе атеросклероза существенную роль играют окисленные модифицированные ЛП, формирующиеся под действием активных форм кислорода (АФК) [9,10,13].

Относительно стройная картина понимания роли АФК в физиологии и патофизиологии кровообращения появилась после открытия, что главным местом генерации и секреции этих сигнальных молекул в сосудах являются клетки эндотелия, пограничное расположение которых обуславливает их «аффлекторную» функцию и ключевую роль в осуществлении регуляции сосудистого тонуса и реологии крови [14]. АФК необходимы для осуществления физиологических процессов: фагоцитарной активности, циклооксигеназной и липоксигеназной реакций, метаболизма эйкозаноидов [9]. На люминальной мембране эндотелиальных клеток расположены специфические механорецепторы сдвига, реагирующие на изменение скорости кровотока, и хеморецепторы для ацетилхолина, брадикинина, ангиотензина, цитокинов и др. [15,21]. В ответ на соответствующий раздражитель в эндотелиальных клетках активируются ферменты, катализирующие образование оксида азота (NO) — эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), и супероксида — никотинамидадениндинуклеотид восстановленная форма/никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленная форма-оксидаза (НАДН/НАДФН-оксидаза), циклооксигеназа, липоксигеназа, цитохром P450-оксидаза [8,12,20,37]. Выделяясь через базальную и люминальную мембраны, АФК прямо взаимодействуют с эффекторными клетками интимы и меди сосудов, а также клетками крови, чем определяется их регулирующее влияние на тонус гладких мышц и структуру сосудистой стенки, а также на процессы адгезии и агрегации, а через них — на локальную и системную гемодинамику [7]. Такое, в частности, происходит при умеренной физической нагрузке (ФН), когда в сосудах с преобладанием α -адренэргической иннервации в большей степени

активируется продукция супероксида, а в сосудах с холинэргической иннервацией — NO, что в итоге приводит к физиологически целесообразному перераспределению кровотока [23].

В случае гиперпродукции эндотелием АФК, возникающей, в частности у людей с нарушенной активностью ферментативных систем их генерации или нейтрализации, наблюдается очевидная предрасположенность к системному и локальному вазоспазму, а также к тромбозам, инфаркту миокарда (ИМ) и МИ [21]. Согласно современным представлениям, образующиеся под влиянием указанных стресс-факторов, супероксидный анион и гидропероксид способны выступать в качестве прямых активаторов целого ряда факторов: NF- κ B (nuclear transcription factor kappa B), ядерный MAPK (mitogen-activated protein kinase) и др., стимулируя на уровне промоторов соответствующих участков генома синтез антиокислительных энзимов [19,21]. С другой стороны, перекисная модификация ангиотензин-превращающего фермента повышает его активность [19].

Локальной гиперпродукции клетками эндотелия крупных и средних артерий супероксида придается ключевая роль и в патогенезе атеросклероза и ИБС [14,18,34]. NO не только управляет гемодинамикой, но также регулирует агрегацию тромбоцитов, их пристеночную адгезию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), т.к. подавляет активность NF- κ B, ответственного за экспрессию провоспалительных адгезивных молекул и хемоаттрактантов [5,24]. Базальный уровень NO предупреждает избыточный рост и миграцию ГМК [5,15,24].

Известно, что главным антагонистом NO является нейтрализующий его супероксидный радикал, также продуцируемый эндотелием, в связи с чем избыточное образование супероксида может приводить к вазоконстрикции [5,18]. Избыточная продукция супероксида, его накопление в тканях сосудов и преобладание над антиоксидантами создают состояние окислительного стресса (ОС), запускающего или усиливающего многие реакции атерогенеза. Супероксид прямо или через продукт своего взаимодействия с NO — пероксинитрит (ONOO⁻) способен инициировать процессы свободнорадикального окисления и повреждения биополимеров стенки сосудов, в частности липидов [3,7]. Если прямая роль радикала супероксида в окислении ЛП низкой плотности (ЛНП) не рассматривается очевидной, то бесспорен эффект пероксинитрита способствовать избыточному образованию окисленных ЛНП, а также возможности превращения в пероксинитроокислоту (HONOO), образующую радикал гидроксила (OH[•]) и NO₂.

Кроме воздействия ряда агентов на рецепторы эндотелия, изменению кровотока и pO₂ способствует выделение вазоактивных веществ, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [8] (таблица 1).

Адгезивные молекулы: сосудисто-клеточная адгезивная молекула (VCAM-1-), хемокины – моноцит-хемоаттрактантный белок (MCP-1) и цитокины – фактор некроза опухоли (TNF), привлекают моноциты к эндотелиальным клеткам и способствуют их проникновению в субэндотелиальное пространство [22].

В инициации атеросклеротического процесса и, особенно, в его ремитирующем течении ключевая роль принадлежит образованию в плазме и сосудистой интиме окисленных модифицированных ЛП вследствие индуцированной гиперпродукции АФК [10,11,25]. В отличие от нативных, окисленные ЛП, среди которых выделяют пять взаимосвязанных форм [25] (рисунок 1), содержат различное количество гидроперекисей жирных кислот и белков, а также продуктов их распада: малонилдальдегид, гексаналь, гидроксинonenаль, лизолецитин, карбонильный радикал и др., способных инициировать самоподдерживающиеся циклы окислительной трансформации биополимеров сосудистой стенки с конечным распадом и/или образованием неестественных сшивок последних [9,34].

Согласно современной схеме патогенеза атеросклероза [14,25,26] (рисунок 2) уже минимально окисленные ЛП могут повышать экспрессию в эндотелиоцитах хемоаттрактантов типа MCP-1 [25], колониестимулирующих факторов типа моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), а также адгезивных молекул типа лейкоцитарная адгезивная молекула (X-LAM), E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1, а в макрофагах экспрессию скэ-

венджер-рецепторов типа SR-BI (scavenger receptor class-B, type I) и CD36 (cluster of differentiation 36) [16,22,31]. Благодаря рецепторам, макрофаги связывают и интернализируют окисленные ЛП, что ведет к накоплению в них эстерифицированного ХС и трансформации макрофагов в пенные клетки [26,33].

Именно модифицированные ЛП вызывают дифференцировку моноцитов в макрофаги, которые продуцируют цитокины: TNF- α и интерлейкин-1 (IL-1), активирующие эндотелиальные клетки. Эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии моноцитов, приводящие к проникновению в субэндотелиальное пространство при участии MCP-1 [22].

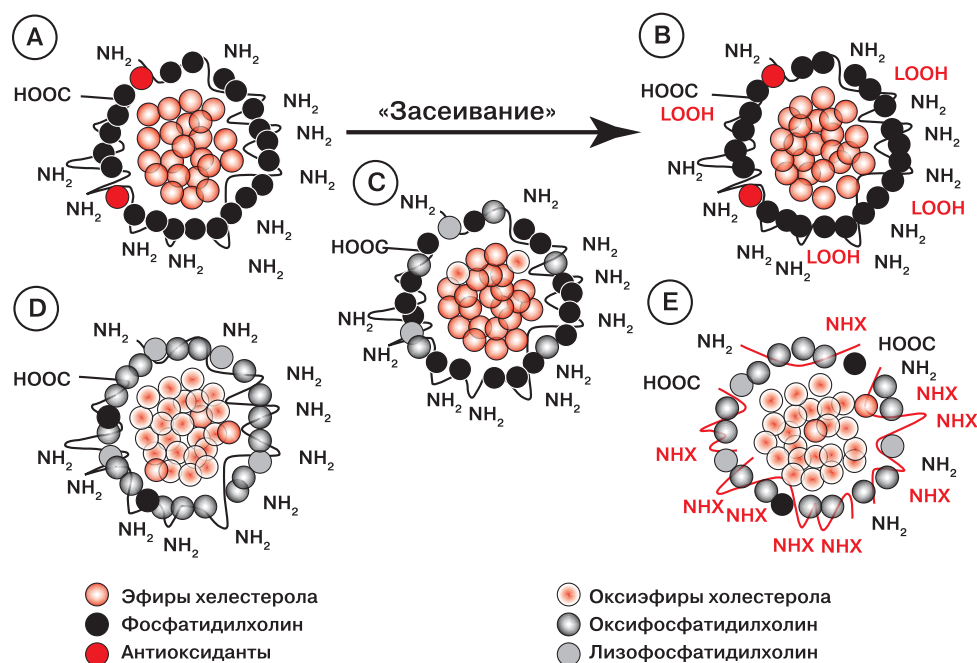
Макрофаги и пенные клетки секретируют факторы роста, которые приводят к клеточной пролиферации и продукции матрикса, а также металлопротеиназы, вызывающие деградацию матрикса [26]. Этому сопутствуют миграция ГМК и пролиферация фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена матрикса [26]. По-видимому, этим объясняется перманентное прогрессирование атеросклеротического процесса.

Очевидно, что первичной мишенью перекисно-модифицированных ЛП является сосудистый эндотелий, дисфункция которого приводит к цепной реакции в субэндотелиальной интиме с адгезией и инфильтрацией моноцитов, а затем и гранулоцитов, а также к адгезии и активации тромбоцитов, агрегация которых вызывает образование микротромбов и высвобождение медиаторов тромбоцитарных гранул. Следует отметить, что патогенетически наибо-

Таблица 1

Продуцируемые эндотелием вещества [8]

Вазодилататоры				
NO (EDRF - Endothelium-Derived Relax-ing Factor)		Фактор гиперполяризации		Простаглицин
Вазоконстрикторы				
Эндотелин		Ангиотензин II		Тромбоксан A ₂
Молекулы клеточной адгезии				
VCAM-1 сосудисто-клеточная адгезивная молекула		ICAM -1 внутриклеточная адгезивная молекула		E-селектин
Хемокины				
MCP-1		Интерлейкин-8		
Коагулянты/фибринолитики				
Фактор фон Виллебранда		Тканевой активатор плазминогена		Ингибитор активатора плазминогена
Факторы роста				
Эндотелиальный фактор роста	Тромбоцитарный фактор роста	Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста	Трансформирующий фактор роста	M-CSF-моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор



Примечание: А — нативные ЛНП без перекисей липидов, богаты антиоксидантами; В — «засеянные» ЛНП содержат вышедшие из тканей гидроперекиси, нейтрализуемые своими антиоксидантами; С — минимально окисленные ЛНП образуются при окислении собственных ФЛ оболочки при дефиците антиоксидантов; D — сильно окисленные ЛНП, то же плюс наличие перекисных липидов в сердцевине при большом дефиците антиоксидантов; E — перекисно-модифицированные ЛНП, то же плюс наличие окисленных апо, продуктов их распада и сшивок при отсутствии антиоксидантов.

Рис. 1 Формы окисленных ЛНП [20].

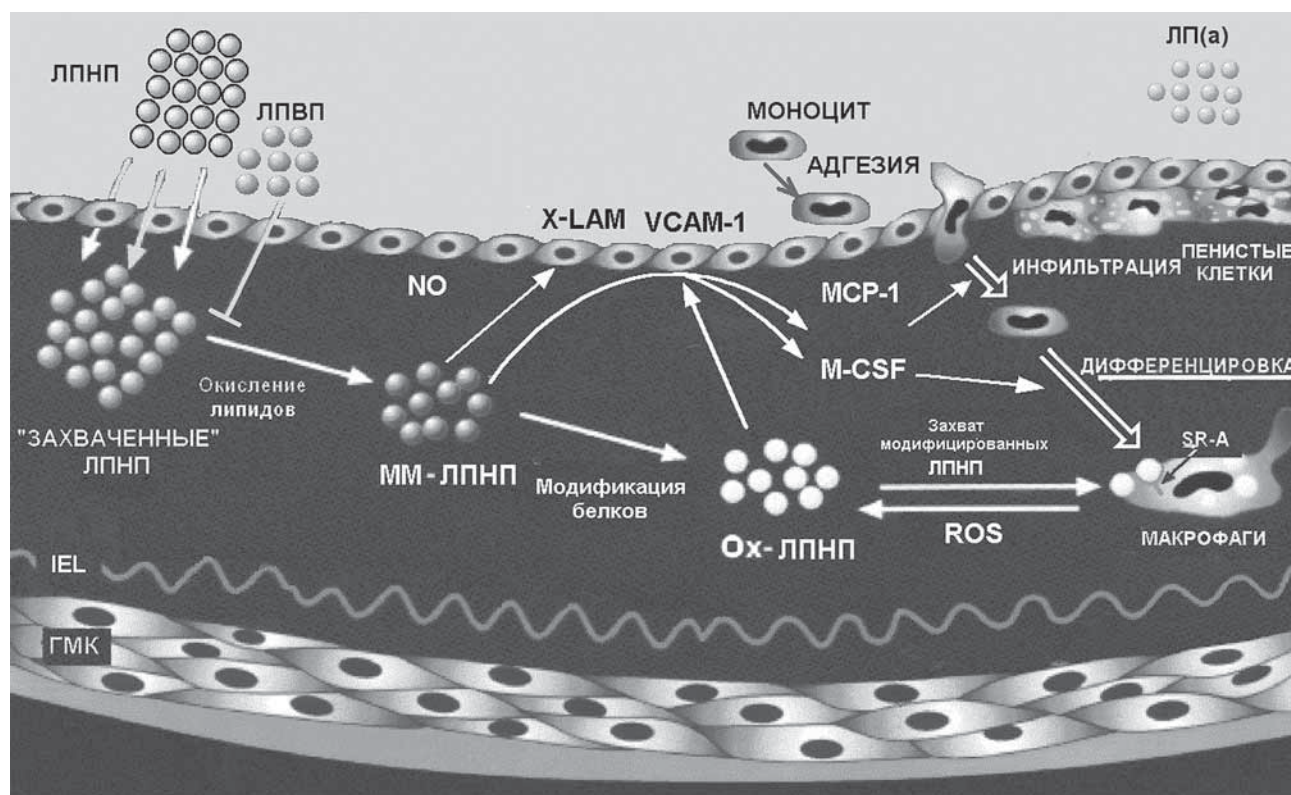
более значимыми индукторами инициации и персистенции атерогенеза выступают такие стресс-ФР, как артериальная гипертензия (АГ) и повышение ламинарного кровотока, активирующие через рецепторы сдвига НАДФН-оксидазу эндотелия, табачный дым, некоторые эндотелиотропные микроорганизмы — хламидии, цитомегаловирус, герпес, *Helicobacter pylori*, психическая и физическая травмы [4].

С учетом вышесказанного, патогенетически важной особенностью атеросклероза является его мультифакторная природа, при которой полигенные наследственные дефекты метаболизма обуславливают предрасположенность организма к развитию частной патологии, а внешние факторы выступают в качестве разрешающих триггеров. В настоящее время установлено, что воздействие внешних факторов вызывает в организме состояние ОС, характеризующегося повышенным уровнем в тканях АФК. Однако ОС возникает не только под действием внешних прооксидантов, но и в результате активации эндогенных механизмов генерации АФК и ослабления антиоксидантной защиты.

Обнаружено, что частота гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (ГТГ), избыточной массы тела (МТ), АГ с возрастом увеличивается у мужчин и женщин [30]. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска, которое многие считают немодифицируемым, согласно последним данным связано с генетически запрограммированным на-

растанием дисфункции эндотелия, как проявления биологически целесообразного глобального снижения в организме лиганд-реактивности клеточных мишеней — рецепторов и нейтрализующих энзимов, прежде всего антиоксидантных ферментов, чем регулируется процесс апоптозного старения [4,6,23,25]. Современный уровень понимания механизма воздействия возрастного ФР теоретически позволяет считать его относительно немодифицируемым и осуществлять целенаправленную коррекцию скорости его развития, что пока остается неизученным аспектом медицинской науки.

Патогенетически близким к возрастному является половой фактор. Известно, что у женщин репродуктивного возраста распространенность ИБС, АГ, ГХС много ниже, чем у мужчин [32]. Этот феномен объясняется тем, что эстрогены выступают универсальными модуляторами факторов транскрипции серии адаптивных генов, кодирующих ключевые антиатерогенные звенья патогенеза атеросклероза — eNOS, супероксиддисмутазу (СОД), параоксоназу, аполипопротеин А (апо А) [3,23]. Путем увеличения продукции апо А эстрогены повышают концентрацию ЛП высокой плотности (ЛВП), являющихся антиатерогенными. Эстрадиол угнетает адгезию моноцитов к клеткам эндотелия вследствие снижения экспрессии VCAM-1, а также ингибирует субэндотелиальную миграцию моноцитов, уменьшая экспрессию MCP-1. Эстрогены активируют фермент —



Примечание: IEL — внутренняя эластическая ламина; ROS — активные формы кислорода; мм-ЛПНП — минимально модифицированные ЛПНП; Ох-ЛПНП — окисленные ЛПНП; ЕС — клетки эндотелия.

Рис. 2 Схема патогенеза атеросклероза [14,25,26].

эндотелиальную NOS, с последующим повышением продукции эндотелиоцитами NO, а также снижают концентрацию ЛП(а), который является фактором, позволяющим объединить нарушения метаболизма ЛП и гемостаза [23] (рисунок 2). Отсюда логичны попытки с помощью заместительной эстрогенотерапии снизить нарастающее распространение БСК у женщин при наступлении менопаузы, однако они не всегда успешны ввиду недостаточной ясности в вопросах дозировок имеющихся препаратов, которые к тому же не обладают прямым воздействием [23].

Курение — независимый предиктор смертности от БСК, что показано в Seven Countries Study [28], исследованиях, проведенных в странах Западной и Восточной Европы [32], и широко распространенным поведенческим, несомненно модифицируемым, ФР. Относительно курения следует отметить, что сигаретный дым отличается очень высоким содержанием свободнорадикальных веществ и ненасыщенных альдегидов (кротональ, акролеин и др.), способных угнетать синтез эндотелием конститутивных вазорелаксантных медиаторов NO и экспрессию экстрацеллюлярной СОД, чем объясняется склонность курильщиков к региональному и системному вазоспазму [13]. Реактивные компоненты табачного дыма вызывают окислительную модификацию ЛПНП [36], при этом одновременно угнетают активность параоксоназы, защищающей

ЛПНП от окисления [29]. В результате у курильщиков, активных и пассивных, создается состояние хронического ОС, при котором повреждаются мембранные липиды, цитозольные белки и ядерные нуклеиновые кислоты [9].

Относительно роли характера питания в патогенезе БСК можно констатировать, что по эпидемиологическим наблюдениям в приморских регионах (Средиземноморье, Север европейских государств, Тихоокеанское побережье) распространенность этих заболеваний много ниже, чем в континентальных. В ряде работ этот эффект связывают с большим потреблением жителями этих областей растительных продуктов, активным началом которых служат флавоноиды [13], тогда как в других — с наличием в пищевом рационе морских рыб с большим содержанием эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [17]. Как ни парадоксально, но потенциально действенные агенты растений (флавоноиды, витамины С и Е) и рыб (ПНЖК) способны выступать в качестве прооксидантов и антиоксидантов, хотя для патогенеза сосудистых нарушений этот вопрос является ключевым [25].

Другим, весьма значимым поведенческим, очевидно модифицируемым, ФР БСК является низкая физическая активность (НФА). Между тем, до настоящего времени понимание механизма влияния уровня ФА на предрасположенность к БСК не рас-

пространяется дальше суждений о влиянии этого ФР на неспецифические адаптивные возможности организма. Как и в случае с диетическими факторами, для ФН литература располагает парадоксально противоположными сведениями относительно их влияния на проокислительно-антиокислительный гомеостаз, играющий ключевую роль в патогенезе БСК. В частности, показано, что ФН вызывают дозо-зависимую персистирующую активацию клеточных оксидант-генерирующих ферментов и выраженный ОС, и они же существенно повышают при хронических ФН активность внутриклеточных антиоксидантных энзимов, препятствующих развитию ОС [23,27].

Известно, что к БСК весьма склонны лица, регулярно испытывающие высокий психоэмоциональный стресс, который выступает как пусковой механизм кардиоваскулярных событий благодаря локальной и системной активации окислительных процессов [4].

Избыточная МТ является ФР БСК и, прежде всего, АГ и ИБС, а также связана с развитием сахарного диабета, подагры [32]. Известно, что избыточная МТ сопровождается состоянием ОС [35].

К числу наиболее значимых биологических ФР БСК относятся врожденные или приобретенные расстройства липидного обмена в виде дислипотеинемий (ДЛП). Генетическими факторами предрасположенности к ДЛП являются полиморфизм и мутации генов апопротеинов: апоЕ, апо А-1, апо В-100 [10], дефекты генов рецепторов к ЛНП [25], а также ферментов липопроteinлипазы, лецитинхолестеролацилтрансферазы, параоксоназы

PON1₁₉₂ и В₁₂-зависимой метионин-синтазы [10,29]. Учитывая важную роль окисленных ЛНП в атерогенезе, предпринимаются попытки нивелировать их образование и влияние профилактическими и лечебными воздействиями, которые направлены на уменьшение субстрата для окисления – снижение уровня ЛНП в плазме. Считается, что при ГЛП даже умеренный ОС вызывает неадекватную антиоксидантным возможностям гиперпродукцию разнообразных оксипиридов, повреждающих биополимеры клеток [7, 9, 13, 25].

Таким образом, согласно современным представлениям ключевым моментом в атерогенезе служит локальный и/или системный дисбаланс продукции и нейтрализации АФК, чаще всего из-за врожденной или приобретенной сниженной, субстратной индуцибельности антиоксидантных энзимов, что приводит к перекисному окислению ЛП в плазме крови и субэндотелиальной интимае, причем этому феномену особенно благоприятствует предрасполагающая ГЛП и/или ДЛП.

Перекисная гипотеза атеросклероза позволяет понять известные клиницистам факты отсутствия клинических проявлений атеросклероза у отдельных пациентов с явно выраженной ДЛП и ГЛП, а также отсутствие атерогенных нарушений липидного обмена у ряда лиц с клинически яркой манифестацией атеросклероза. Описанные достижения фундаментальных и клинических наук по патогенезу основных БСК открывают новые пути в разработке методов диагностики доклинических стадий этих заболеваний по клинико-лабораторным маркерам.

Литература

1. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 9: 5-9.
2. Щепин О.П., Овчаров В.К., Какорина Е.П. Основные тенденции формирования здоровья населения Российской Федерации в 1998 г. Пробл соц гиг здравоох ист мед 1999; 6: 3-11.
3. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. SLS, SOD and peroxyxynitrite. Nature 1993; 364: 584-7.
4. Blumenthal JA, O'Connor C, Hinderliter A, et al. Psycho-social factors and coronary disease. A national multicenter clinical trial (ENRICH) with a North Carolina focus. N C Med J 1997; 58: 440-4.
5. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. Free Rad Res 1999; 31: 577-81.
6. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F, et al. Abnormal Vascular Reactivity in Growth Hormone Deficiency. Circulation 2001; 103: 520-4.
7. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease. Ann Rev Med 1997; 48: 489-509.
8. Daugherty MO, Rich GF, Johns RA. Vascular endothelium. Cur Opin Anaesthesiol 1995; 8: 88-94.
9. Finkel T. Oxygen radicals and signaling. Cur Opin Cell Biol 1998; 10: 248-53.
10. Gianturco SH, Bradley WA. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. Cur Opin Lipidol 1994; 5: 313-5.
11. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin, in-inflammatory cytokines, and oxidative stress. Lancet 1998; 352(1): 34-8.
12. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured smooth muscle cells. Circulation Res 1994; 74: 1141-8.
13. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. Free Radic Res 1996; 25: 57-74.
14. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20(Suppl. II): 11-7.
15. Howarth P. H Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. BMJ 1998; 316: 758-61.
16. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases (ARIC). Circulation 1997; 96: 4219-25.
17. Kasim-Karakas SE. Impact of n-3 fatty acids on lipoprotein metabolism. Cur Opin Lipidol 1995; 6: 167-71.
18. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. Circulation 1997; 95: 588-93.
19. Lavreni A, Salobir BG, Keber I, et al. Physical Training Improves

- Flow-Mediated Dilation in Patients With the Polymetabolic Syndrome. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 551-9.
20. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244-54, 319-26.
21. Luscher TF, Noll G, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(5): 383-93.
22. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-26.
23. Nathan CF, Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol* 1997; 272(4): 1258-63.
24. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-63.
25. Parthasarathy S, Santanam N. Potential Role of Oxidized Lipids and Lipoproteins in Antioxidant Defense. *Free Rad Res* 2000; 33: 197-215.
26. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis: An Update. *Atherosclerosis Beyond Cholesterol*. Hanover 1992; 17 p.
27. Sanchez-Quesada JLR, Homs-Serradesanferm J, Serrat-Serrat JR, et al. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis* 1995; 118: 297-305.
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
29. Sen-Banerjee S, Siles X, Campos H. Tobacco Smoking Modifies Association Between Gln-Arg192 Polymorphism of Human Paraoxonase Gene and Risk of Myocardial Infarction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2120-8.
30. Shephard G, Cobbe SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
31. Spiecker M, Peng HB, Liao JK. Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of NfκB. *J Biol Chem* 1997; 272: 30969-74.
32. Stamler J. Established major coronary risk factors. In *Coronary heart disease epidemiology*. Eds. Marmot M., Elliott P. Oxford University Press 1996; 35-62.
33. Stangl H, Hyatt M, Hobbs H. Transport of Lipids from High and Low Density Lipoproteins via Scavenger Receptor-BI. *J Biol Chem* 1999; 274(Issue 46): 32692-8.
34. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997; 272(34): 20963-6.
35. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, et al. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. Dept. of Exercise Sport Sci., Center Exercise Sci., Univ. of Florida, Gainesville, USA. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 67-74.
36. Yokode M, Ueyama K, Arai NH, et al. Modification of high- and low-density lipoproteins by cigarette smoke oxidants. *Ann N-Y Acad Sci* 1996; 786: 245-51.
37. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998; 32(30): 488-95.

Поступила 28/02-2006



АНАТОЛИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ БУГАНОВ

(к 70-летию со дня рождения)

21 августа 2006г исполняется 70 лет член-корреспонденту РАМН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ Анатолию Алексеевичу Буганову — директору Научно-исследовательского института медицинских проблем Крайнего Севера РАМН.

Родился А.А. Буганов в г. Хабаровске в семье военнослужащего. В 1966г окончил лечебный факультет Астраханского медицинского института. После защиты кандидатской диссертации в 1975г работал в г. Тамбове Главным экспертом по ВТЭ Тамбовской области.

В 1981г Анатолий Алексеевич был избран по конкурсу старшим научным сотрудником Томского филиала ВКНЦ АМН СССР, а в 1983г направлен в г. Тюмень, где создает и возглавляет Отдел кардиологии с клиникой на 220 коек Тюменского филиала ВКНЦ АМН СССР.

В 1991г А.А. Буганов защитил докторскую диссертацию и основал Лабораторию экологической и профилактической медицины Государственного комитета по науке и высшей школе РСФСР в г. Надыме Ямало-Ненецкого автономного округа. В 1993г Лаборатория была передана в состав РАМН, а в 1994г реорганизована в НИИ медицинских проблем Крайнего Севера, возглавляемый Бугановым А.А. до настоящего времени.

В 1998г получил звание профессора по специальности «кардиология». В 1999г был избран членом-корреспондентом РАМН. С 2000г Анатолий Алексеевич — член Бюро Отделения профилактической медицины РАМН. Одновременно он является членом международных и зарубежных академий: РАЕН, РМТАН, РАЕ, Международной академии «Евразия», Международной академии интегративной медицины, Русской академии наук и искусств, Академии полярной медицины и экстремальной экологии человека, Нью-йоркской АН (США).

А.А. Буганов — основатель единственного академического научного учреждения в высоких широтах, проводящего фундаментальные и прикладные исследования в области охраны здоровья северян.

Главным делом своей жизни профессор А.А. Буганов считает формирование и развитие академической науки в регионах Крайнего Севера. Под руководством А.А. Буганова проводятся исследования по проблемам экологии, кардиологии, эпидемиологии, физиологии и гигиены. Одними из приоритетных направлений его научной деятельности являются разработка и

внедрение широкомасштабных научных программ по медико-экологическому прогнозированию здоровья населения Крайнего Севера в условиях интенсивного экономического развития северных регионов, в которых были организованы и проведены более двадцати научных экспедиций в самые отдаленные точки Крайнего Севера.

Круг научных интересов профессора А.А. Буганова очень широк. Он инициировал исследования по изучению механизмов и закономерностей влияния факторов окружающей среды Крайнего Севера на организм с отработкой средств и методов прогноза, диагностики и коррекции экологически обусловленных заболеваний, вопросов адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера, иммуногенетических основ процессов жизнедеятельности в норме и патологии на Крайнем Севере.

Профессором А.А. Бугановым создана научная школа полярной медицины. Под его руководством защищено более 20 кандидатских диссертаций, он консультировал работу над 5 докторскими диссертациями. Общее число научных работ А.А. Буганова превышает 500 публикаций, среди них более 10 монографий.

А.А. Буганов выполняет общественную работу в качестве Председателя регионального отделения медико-биологических проблем РАЕН, главного редактора научно-практического медицинского журнала «Здравоохранение Ямала», члена редколлегии журналов «Вестник восстановительной медицины», «Медицина труда и промышленная экология». Он является председателем региональной общественной организации «Ученые Ямало-Ненецкого автономного округа».

А.А. Буганов награжден медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения», почетным знаком «За заслуги в развитии науки и экономики», медалями и дипломами; он лауреат премии имени Е.И. Смирнова (РАМТН), награжден Почетными грамотами Президиума РАМН.

Свой юбилей профессор А.А. Буганов встречает полным сил и творческой энергии.

Всероссийское научное общество кардиологов, редакционная коллегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» поздравляют Анатолия Алексеевича Буганова с замечательным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долголетия и больших творческих успехов в его благородном труде.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

10-12 октября 2006 г, г.Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО №2

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 10-12 октября 2006 г в Москве на базе Российской академии государственной службы при Президенте РФ (РАГС) (проспект Вернадского, 84, проезд: ст.метро «Юго-Западная»).

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. В рамках Конгресса проводится **выставка** современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

Предварительная регистрация: для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос **до 1-го сентября 2006 г.** — 1000 руб., **с 1-го сентября 2006 г.** — 1200 руб.

Зарегистрироваться можно по адресу emanoshkina@gnicpm.ru и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК «Промторгбанк» ЗАО г. Москва

БИК 044583139, к/с 30101810800000000139, г Москва **ИНН** 7720029912 **КПП** 772001001

Пожалуйста, **указывайте в квитанции назначение платежа.** Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2006;

Регистрация во время проведения Конгресса:

9 октября — с 8 до 18 часов: Петроверигский переулок, 10, ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Росздрава. Проезд: ст. метро «Китай-город», выход на ул. Маросейка, далее пешком второй переулок направо.

10-11 октября — с 8 до 18 часов, 12 октября — с 8 до 14 часов: холл второго этажа первого учебного корпуса РАГС.

Посещение мероприятий Конгресса бесплатное и осуществляется только по Приглашениям установленного образца с предъявлением документа, удостоверяющего личность.

Для желающих посетить Конгресс предусмотрена выдача **ПРИГЛАШЕНИЯ** при входе в РАГС представителями Оргкомитета.

Проживание: по всем вопросам связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием необходимо обращаться к Полянской Юлии тел. (495) 730-61-18, факс (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г.Москва, Петроверигский пер. 10 ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»

Оргкомитет Российского национального конгресса кардиологов

Ответственный секретарь Кукушкин Сергей Кузьмич, контактный тел./факс: (495) 624 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)