

Эффект использования симвастатина при лечении ишемической болезни сердца у пациентов старческого возраста

А.Л. Пирогов, С.П. Сеницын¹, В.К. Руфанова, Е.М. Ермак, Е.В. Давыдова¹

Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, ¹Челябинская государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

The effect of use simvastatin at treatment of ischemic heart disease patients of senile age

A.L. Pirogov, S.P. Sinityn ¹, V.K. Rufanova, E.M. Ermak, E.V. Davydova¹

Chelyabinsk regional clinical therapeutic hospital for veterans of wars, ¹the Chelyabinsk state medical academy

Цель. Изучить влияние симвастатина на клинику, лабораторные и инструментальные данные, отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старческого возраста (≥ 75 лет) с клиникой хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 60 мужчин и женщин в возрасте 75-85 лет, страдающих ИБС с проявлением ХСН, разделенных на 2 равные группы методом случайных чисел. Больные контрольной группы получали стандартное лечение ИБС и ХСН, а больным группы исследования дополнительно к стандартной терапии назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. Период наблюдения – 12 месяцев.

Результаты. По окончании периода наблюдения произошло достоверное расхождение кривых дожития в наблюдаемых группах в пользу пациентов, принимавших симвастатин; отмечено достоверное улучшение функции сосудистого эндотелия, уменьшение ФК в группе вмешательства. Клинические результаты подтверждены снижением содержания С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α . Достоверный рост уровня NO плазмы в группе применения симвастатина не наблюдался, и этот факт в данном исследовании связывают с дополнительным приемом или отменой пролонгированных нитратов в процессе лечения.

Заключение. Подтверждено положительное влияние симвастатина на клинику и прогноз заболевания у пациентов старческого возраста, страдающих ИБС. Значимый рост побочных эффектов, ограничивающих применение симвастатина в дозе 20 мг/сут. у больных данной возрастной группы, не отмечен. Исследование будет продолжено.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, старческий возраст, симвастатин.

Aim. To study influence of simvastatin application on clinic, the laboratory and tool data, and as the remote forecast at patients with ischemic heart disease of senile age (75 years and are more senior) with clinic of chronic heart failure.

Material and methods. . 60 men were included in research and women in the age of from 75 till 85 years, hearts suffering by ischemic illness with display of intimate insufficiency and divided on 2 equal groups a method of random numbers. Ill control group received standard therapy concerning ischemic heart disease and chronic heart failure, and ill groups of research, in addition to standard therapy, received simvastatin in a doze 20 mg / days. The period of supervision - 12 months.

Results. On the termination of the period of supervision there was an authentic divergence of curves survivals in observably groups for the benefit of the patients accepting simvastatin; authentic improvement of function vascular endothelium, reduction of a class of a stenocardia in group of intervention is marked. Clinical results are confirmed with decrease of level CRP, TNF α . Authentic growth of level NO of plasma in group of simvastatin application was not observed, and this fact in the given research contacts additional reception or a cancellation of pro-

longed nitrates patients during treatment.

Conclusion. By results of the executed research positive influence simvastatin on clinic and the forecast of outcome of disease at patients of the senile age, suffering is confirmed with ischemic illness of heart. Significant growth of the by-effects limiting application simvastatin in a daily doze of 20 mg at patients to the given age group, is not marked. Research will be continued.

Key words: senile age, ischemic heart disease, simvastatin

Введение

Неуклонный рост продолжительности жизни населения планеты сопровождается всеобщим постарением человеческой популяции. В общей массе населения значительно увеличивается доля людей пожилого и старческого возрастов, обремененных всем комплексом возрастных болезней, одной из причин которых являются процессы, связанные с атеросклерозом сосудов. Необходимость заботы государства и родственников о людях, у которых развились тяжелые осложнения болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД) в виде коронарной, церебральной недостаточности или полиорганной сосудистой недостаточности – это проблема, которая стремительно надвигается на общество. Сохранение функциональной активности стареющего поколения, ведущее к сокращению нагрузки на органы социального обеспечения, снижению компенсационных выплат по группе инвалидности при наступлении осложнений заболевания, уменьшению необходимости госпитализаций больных в стационар – важные задачи здравоохранения и общества в целом.

В последние годы в практике врача-интерниста препараты группы статинов занимают одну из ведущих позиций. Открытие «плейотропных» эффектов этой группы препаратов, не всегда коррелирующих с выраженностью их гиполипидемического эффекта [1], разность проявления плейотропного эффекта в зависимости от группы препарата [2], нечастое использование статинов у лиц старшей возрастной группы [3], по-видимому значимое нарушение функции сосудистого эндотелия и небольшой объем клинических исследований у лиц старческого возраста [4], известная относительная безопасность применения симвастина в дозе 20–40 мг/сут. в течение длительного времени у лиц более молодого возраста [5] – все это послужило причиной изучения воздействия наиболее известного препарата из группы статинов – симвастина, на лиц старшего возраста, страдающих ишемической болезнью

сердца (ИБС) и возможности коррекции дисфункции сосудистого эндотелия у больных этой группы.

Почему исследуют воздействие препаратов именно группы статинов у людей > 75 лет? Ответить на этот вопрос можно, если учесть, что:

– практически 100% пациентов этого возраста страдает той или иной формой ИБС;

– препараты группы статинов скорее всего обладают плейотропным класс-эффектом с вмешательством в систему воспаления [6], гемостаза [7,8], функцию сосудистого эндотелия [9];

– при применении статинов отмечен эффект потенцирования микроциркуляции, что в конечном итоге должно привести к уменьшению ишемии органов и тканей [10];

– в мировой литературе отмечено уменьшение случаев перелома шейки бедра у пациентов старческого возраста, принимавших симвастин [11]. Не подтверждены данные о возможной стимуляции статинами деменции [12];

– достоверно отмечается снижение общей смертности среди пациентов, принимавших симвастин [13].

Материал и методы

В исследовании участвовали 60 больных в возрасте ≥ 75 лет (75–85 лет; средний возраст – 80,4), с установленным диагнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2А – Б стадий, II–III функциональных классов (ФК) в соответствии с классификацией, принятой на III Национальном конгрессе кардиологов в России 2002; ФК стенокардии напряжения определяли по классификации Канадской ассоциации кардиологов 1976. Причины развития ХСН у наблюдаемых пациентов – ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Существенная разница по половому составу, возрасту, тяжести клинического состояния больных, применяемым методам лечения между группами отсутствовала. От всех больных получено письменное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключены пациенты с онкопатологией в анамнезе до 5 лет, деменцией, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями (> 2 степени), острыми сосудистыми событиями в период до 3 месяцев от начала исследования, низкой массой тела (МТ), индекс МТ (ИМТ > 19 кг/м²), изначальным уровнем общего холестерина (ОХС) < 4,0 ммоль/л или отказом от участия в исследовании в период его проведения.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных

Группа	Пол		Средний возраст (годы)	ИМТ кг/м ²	Стадия ХСН		ФК ХСН		Сопутствующая патология			
	м	ж			2а	2б	II	III	АГ	МА	СД	ХОБЛ
статины	23	7	80	28,9	25	5	8	22	26	12	3	10
контроль	22	8	80,8	26,6	22	8	9	21	26	15	3	12

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследования проводили всем больным перед началом и через 3, 12 месяцев. Больные были разделены на 2 равные группы методом случайных чисел с единственной оговоркой (в группу приема статинов не включали пациентов с уровнем ОХС < 4,0 ммоль/л из этических соображений в связи с возможным ухудшением течения основного заболевания. В I группе больным, помимо лечения препаратами по поводу ИБС с ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), селективные β-адреноблокаторы (β-АБ), мочегонные тиазидового ряда, антагонисты альдостерона, пролонгированные нитраты – при необходимости, назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. Из препаратов группы симвастатина были использованы лекарственные формы, разрешенные к применению на территории Российской Федерации («Зокор», фирма «MSD»; «Вазилип», фирма «KRKA»; «Симвагексал», фирма «HEXAL»; «Симвакард», фирма «ZENTIVA»). Препараты одной фирмы не использовались по этическим соображениям и в связи с обеспечением больных лекарственным средством по льготным рецептам через аптечную сеть города, исключая достоверный прием медикаментов какой либо одной из представленных фирм. Вторая группа больных получала терапию, рекомендованную для лечения больных ИБС с ХСН. Конечными точками (КТ) исследования считали естественный исход заболевания или развитие любого острого сосудистого события. Уровень оксида азота (NO) плазмы оценивали методом определения уровня нитратов и нитритов [15]. Помимо изучения общепринятых при стационарном обследовании лабораторных показателей контролировались: динамика липидного спектра (ЛС), уровни фактора некроза опухоли α (TNFα), аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), содержание общей креатинфосфокиназы (КФК), С-реактивного белка (СРБ) количественными методами. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате «Logic 7» (компания Джеренел Электрикс, США). Исследования проводили в режиме двухмерного сканирования. Диаметр (D) плечевой артерии (ПА) измеряли в фазу диастолы в В-режиме; в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и после пробы с реактивной гиперемией – эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). Расширение D ПА через 60 с на фоне реактивной гиперемии на ≥ 10% считали

нормальной реакцией. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция оценивались как патологическая реакция.

При первоначальном и повторных исследованиях всех больных госпитализировали. Врачи-исследователи не менялись при выполнении обследований и не были информированы о принадлежности больного к той или иной группе. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1.

Существенной разницы между группами по представленным признакам нет. Половые различия у пациентов данной возрастной группы практически не имеют значения. Больные с ХСН и постоянной формой мерцательной аритмии (МА) в данной возрастной группе, возможно, имеют более благоприятный прогноз исхода заболевания [16]. Таких больных в группе контроля было больше, но разница между группами недостоверна. Частота применения препаратов, используемых при лечении больных разных групп, представлена в таблице 2.

Исходя из полученных результатов было отмечено следующее: в группе контроля чаще применяли сердечные гликозиды (СГ) и реже нитраты, что соответствует профилю больных в группах. В целом же существенной разницы между группами в проводимом лечении не было, и первоначально начатая терапия существенно не изменялась в течение периода наблюдения.

Состояние липидного обмена в группах вмешательства и контроля представлено в таблице 3.

В целом, больные, получавшие дополнительно к лечению статины, имели более высокий ФК стенокардии и более неблагоприятный для развития острых сосудистых осложнений ЛС.

Результаты

При оценке частоты развития КТ у больных в наблюдаемых группах получены результаты, представленные на рисунке 1.

Произошло достоверное расхождение кривых развития КТ практически с первого месяца наблюдения за больными (p=0,006). Пациенты с ХСН, получавшие дополнительно к базовой терапии симвастатин в дозе 20 мг/сут., имели лучший прогноз в отношении развития таких

Таблица 2

Частота применения препаратов для лечения больных разных групп

	β-АБ	ИАПФ	СГ	верошпирон	мочегонные	аспирин	нитраты
контроль	17	24	14	20	26	22	17
статины	18	22	7	16	27	24	22

Примечание: β-АБ (бисопролол в суточной дозе 5 мг/сут.), ИАПФ (эналаприл в дозе 5-20 мг/сут.), СГ (сердечные гликозиды – дигоксин в дозе 0,125-0,25 мг/сут.), блокаторы альдостерона (верошпирон в суточной дозе 25 мг/сут.), мочегонные (гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.), ацетилсалициловая кислота (аспирин в дозе 125 мг/сут.), нитраты (изосорбида моно- и динитраты в дозе 20-40 мг/сут.).

Липидный обмен в группах лечения и контроля

	ОХС	ЛНП	ЛОНП	ЛВП	ТГ	КА
статины	5,94	3,99	0,72	1,07	1,62	4,19
контроль	4,92	3,34	0,32	1,27	0,7	2,9

Примечание: ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды.

КТ, как летальный исход и острый артериальный или венозный тромбоз. В группе контроля 6 больных умерли и у 6 пациентов развились сосудистые осложнения. Причины летальных исходов следующие: тромбоз мезантериальных сосудов – 2 случая, разрыв брюшного отдела аорты – 1, острый коронарный синдром (ОКС) – 1, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 1, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – 1 случай. Среди остальных исходов зарегистрированы: 3 случая развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), 2 – ОНМК ишемического генеза, 1 случай госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии. В группе больных, дополнительно лечившихся симвастатином, зарегистрированы 3 смерти (2 больных умерли внезапно, и бригадой скорой медицинской помощи выставлен диагноз ОКС, а у 1 больного развилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии); у 2 пациентов с острым сосудистым событием выставлены диагнозы ОИМ и прогрессирующей стенокардии. Все диагнозы подтверждены данными патологоанатомического исследования или результатами обследования больных в медицинских учреждениях, работниками бригад скорой медицинской помощи. Практически все КТ заболевания обусловлены сосудистой патологией, нарушениями в свертывающей системе и, возможно, электрической нестабильностью миокарда. Сравнивая 2 группы больных с ХСН, близкие по возрасту, полу, клиническому состоянию и отличающиеся лишь по наличию, либо отсут-

ствию в лечении препаратов группы симвастатина в дозе 20 мг/сут., уже через 1 год наблюдения получено достоверное расхождение в исходах болезни в пользу группы пациентов, принимавших симвастатин. Частичным подтверждением эффекта симвастатина в данном клиническом исследовании получено при анализе уровня СРБ в исследуемой и контрольной группах (рисунок 2).

Изначально содержание СРБ в группе исследования значительно превышало этот показатель в группе контроля (случаи с СРБ ≥ 10 мг/л не учитывались).

Снижение концентрации СРБ отмечено уже через 3 месяца от начала приема симвастатина и сохранялось примерно на одном и том же уровне в течение всего периода наблюдения за больными. Уровень достоверности высокий ($p^*=0,000\dots$, $p^{**}=0,009$). В контрольной группе подобный эффект отсутствовал.

Обследуемые пациенты в своем большинстве страдали от приступов стенокардии, ограничивающих их повседневный образ жизни и заставляющих дополнительно использовать коронаролитики из класса нитратов. Изначально, средний ФК стенокардии у больных, принимавших статины, значительно превосходил этот показатель у больных в группе контроля. Применение симвастатина в указанной выше дозировке позволило изменить качество жизни больных. Динамика ФК стенокардии у пациентов в исследуемых группах представлена на рисунке 3.



Рис. 1 Динамика развития КТ.

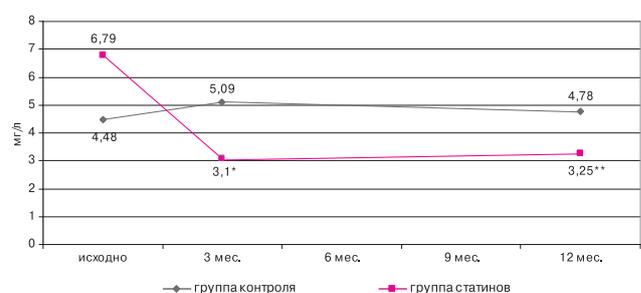


Рис. 2 Динамика уровня СРБ.

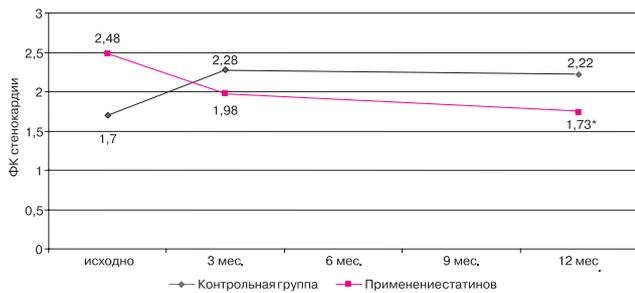


Рис. 3 Динамика ФК стенокардии в зависимости от применения симвастатина.

В группе контроля произошло увеличение ФК стенокардии в среднем с 1,7 до 2,22 ($p=0,74$), а в группе симвастатина отмечено достоверное снижение ФК стенокардии в среднем с 2,48 до 1,73* ($p=0,015$). Клинически, уже при первом контроле, большинство больных отметило улучшение физической работоспособности, уменьшение потребности в нитратах. Подобная тенденция сохранилась на всем протяжении наблюдения в группе симвастатина и отсутствовала в группе контроля. Отмечается увеличение ФК стенокардии в группе контроля к концу года, но рост недостоверен и связывается с прогрессированием основного заболевания у пациентов данной возрастной категории.

Улучшение клинического состояния, течения заболевания и выживаемости больных, получавших дополнительно к стандартной терапии симвастатин в дозе 20 мг/сут., получило подтверждение методами инструментальной и лабораторной диагностики.

Несмотря на применение относительно не высокой дозы симвастатина, удалось достичь значимой положительной динамики показателей ЛС плазмы (таблица 4).

В результате применения симвастатина произошло значимое достоверное снижение уровня ОХС и его атерогенных фракций, отме-

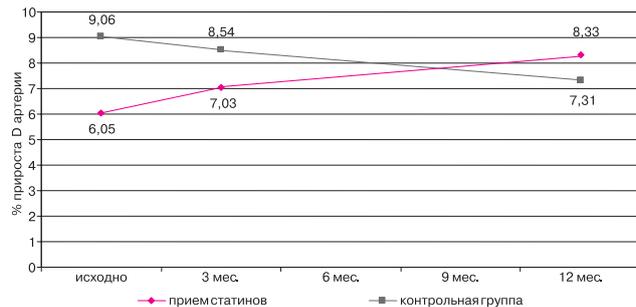


Рис. 4 Влияние применения симвастатина на ЭЗВД.

чен первоначальный рост, но в последующем — снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Несмотря на отсутствие прогрессивного и устойчивого повышения концентрации ЛВП и стойкого снижения коэффициента атерогенности (КА) расхождение кривых дожития наблюдалось в течение всего года, что может косвенно свидетельствовать о вмешательстве нелипидных механизмов воздействия препарата. Умеренный рост всех показателей (кроме ЛВП) в группе применения симвастатина к концу года можно объяснить как малочисленной наблюдаемой в настоящий момент группой больных и вмешательством сезонности потребляемой в рационе пищи, так и возможностью некоторого увеличения с течением времени всасывания ХС в кишечнике [13], тем более, что в старческом возрасте значительно увеличивается склонность к запорам. Некоторое подтверждение о вероятно главном нелипид-снижающем влиянии симвастатина на исход заболевания и вазопротективном воздействии препарата отразилось в динамике уровня общего NO плазмы и ЭЗВД ПА (рисунок 4).

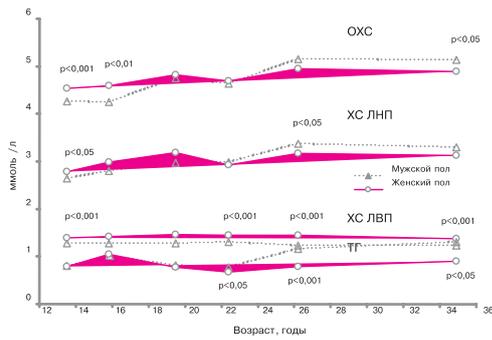
Перед началом исследования существовали сомнения о возможности симвастатина в небольших дозах влиять на функцию сосудистого эндотелия у лиц старческого возраста.

Таблица 4

Динамика ЛС в зависимости от применения симвастатина

	без лечения			применение симвастатина		
	до	3 мес.	1 год	до	3 мес.	1 год
ОХС	4,81	4,79	4,84	5,94	4,55*	4,77*
ЛНП	3,03	3,11	3,13	3,99	2,66*	2,94*
ЛОНП	0,52	0,5	0,55	0,72	0,58*	0,66
ЛВП	1,21	1,17	1,18	1,16	1,32	1,16
ТГ	1,16	1,11	1,23	1,62	1,29*	1,51
КА	3,08	3,24	3,34	4,19	2,62*	3,55*

Примечание: ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды; * $p < 0,05$.

Рис. 5 Динамика TNF α (пкг/мл) у больных с ХСН.

Такие люди, как правило, имели очень длительный анамнез ИБС, атеросклеротического поражения магистральных и периферических артерий, не редко в сочетании с СД. И, тем не менее, в исследовании получен значимый рост ЭЗВД ПА у пациентов, принимающих симvastатин, на фоне прогрессивного снижения этой функции у больных контрольной группы. Значимый прирост отмечался с первых 3 месяцев приема препарата и совпадал с клиническим уменьшением ФК стенокардии и числа сосудистых исходов у наблюдаемой группы больных. Подтверждением данного инструментального исследования явилось уменьшение уровня TNF α у этой же группы больных (рисунок 5).

Концентрация TNF α в группе больных, лечившихся симvastатином, снизилась практически до уровня, существенно не изменившегося к концу года наблюдения, уже в первые 3 месяца приема препарата, тогда как в группе контроля отмечено прогрессивное повышение этого показателя в течение всего периода наблюдения. Косвенным подтверждением улучшения функции сосудистого эндотелия также явилось изменение содержания общего NO плазмы. В контрольной группе отмечено снижение общего NO плазмы, тогда как в группе вмешательства, несмотря на уменьшение числа пациентов, постоянно пользующихся пролонгированными нитратами, отмечен умеренный рост этого показателя (рисунок 6).

Рост содержания NO плазмы в группе пациентов, принимавших статины, и падение уровня этого показателя у больных контрольной группы в настоящем исследовании недостоверны и объясняются уменьшением назначения пролонгированных нитратов в первой группе больных и увеличением применения у больных контрольной группы в соответствии с динамикой ФК стенокардии.

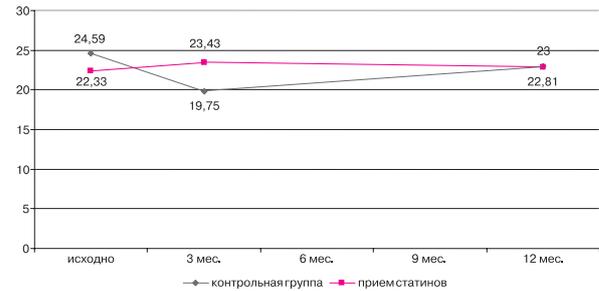


Рис. 6 Уровень общего NO (мкмоль/л) плазмы.

Рассматривая клинический аспект переносимости больными препаратов этой группы, следует отметить, что при применении вышеуказанной дозы симvastатина 3 пациента отметили дискомфорт в гастродуоденальной области, который исчез практически через 2-3 дня после отмены лекарства; 2 больных пожаловались на усиление общей слабости, головную боль и отказались от дальнейшего приема препарата (без повышения уровня общей КФК); у 1 пациентки с сопутствующим диагнозом бронхиальной астмы усилились эпизоды удушья, и препарат был отменен. На этом фоне практически ни у одного из пациентов не был зарегистрирован рост АСТ, АЛТ. Лишь в одном случае отмечено превышение верхнего показателя общей КФК в 2,5 раза от верхней границы нормы без клиники миопатии и при клиническом улучшении состояния больной. В связи с преклонным возрастом пациентки и возможным малосимптомным проявлением осложнений статины были отменены из деонтологических соображений; через 1 неделю отмечена нормализация общей КФК. Следует отметить, что у части пациентов даже через 12 месяцев наблюдения отмечалась высокая приверженность лечению статинами, что вполне объяснимо и напрямую связано с улучшением клинического состояния больных.

Обсуждение

При сравнительном анализе эффекта назначения симvastатина в дозе 20 мг/сут. на протяжении 12 месяцев получен устойчивый положительный результат в виде снижения острых сосудистых событий. Учитывая преклонный возраст обследуемых пациентов, значительный уровень атеросклеротического поражения сосудов и быстрый клинический эффект, сохраняющийся в течение всего перио-

да наблюдения, еще раз косвенно подтверждается многогранность влияния статинов (в данном случае – симвастатина) на возможность развития острого сосудистого события [17]. Несмотря на некоторый рост уровней ОХС, ЛНП, ЛОНП, ТГ и снижение ЛВП к концу года по сравнению с результатами 3-месячного контроля, отмечено продолжение снижения содержания TNF α и улучшение ЭЗВД, что косвенно указывает на оптимизацию функции сосудистого эндотелия даже при некотором ухудшении ЛС. Клиническое состояние пациентов, исходя из ФК, через 12 месяцев по сравнению с первой точкой контроля не ухудшилось; предположить уменьшение размеров сформированных атеросклеротических бляшек через 3 месяца от начала приема сравнительно небольшой дозы препарата – маловероятно. Вместе с тем, снижение концентрации TNF α в этом исследовании может отражать уменьшение проявлений СН у наблюдаемой группы больных. Данные обстоятельства и полученные результаты предполагают провести более расширенное обследование пациентов и сравнить уже имеющиеся

данные с вновь полученными результатами на большей группе больных.

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют не только о безопасности, но и вероятной необходимости применения препаратов группы симвастатина в дозе 20 мг/сут. при лечении пациентов с ИБС старческого возраста. Подтверждением тому явилось достоверное снижение ФК стенокардии, частоты развития острых сосудистых событий и летальности в группе, где использовался симвастатин. Наблюдаемые в процессе лечения побочные эффекты проявлялись в первые дни назначения препарата и исчезали после его отмены. Конечно, у лиц старческого возраста количество побочных эффектов лекарственного средства выше, чем у более молодых пациентов, но достигнутый эффект превзошел ожидания. Значимые побочные эффекты при применении симвастатина (20 мг/сут.), препятствующие дальнейшему продолжению исследования, при предварительной оценке результатов, не обнаружены. Исследование продолжается.

Литература

1. Koh KK, Son JW, Ahn JY, et al. Non-lipid effects of statin on hypercholesterolemic patients established to have coronary artery disease who remained hypercholesterolemic while eating a step-II diet. *Coron Artery Dis* 2001; 12(4): 305-11.
2. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al. Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100(2): 178-84.
3. Kozaki K. Management of elderly hypertensive individuals with hyperlipidemia. *Nippon Rinsho* 2005; 63(6): 1061-6.
4. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия. *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 83-9.
5. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156(18): 2085-92.
6. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *JACC* 1997; 30(5): 1212-7.
7. Alfon J, Pueyo Palazon C, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81(5): 822-7.
8. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001; 103(18): 2248-53.
9. de Divitiis M, Rubba P, Di Somma S, et al. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996; 78(7): 763-8.
10. Mostaza JM, del Valle Gomez Martinez M, Gallardo F, et al. Increase of myocardial perfusion during antilipemic treatment in patients with ischemic cardiopathy. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49(9): 669-74.
11. Meir ChR, Schlienger RG, Kraeuzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205-10.
12. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты симвастатина. *РКЖ* 2002; 4: 80-6.
13. Kjekshus J, Pedersen TR, Tobert JA. Lipid-lowering therapy for patients with or at risk of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11(4): 418-27.
14. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(5): 343-70.
15. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин лабор диаг* 1994; 6: 19-20.
16. Пирогов А.Л., Игнатенко И.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшей возрастной группы: особенности течения и факторы, влияющие на выживаемость. *Вестник Южно-Уральского гос унив-та* 2005; 4(44): 57-60.
17. Васюк Ю.А., Атрошенко Е.С., Ющук Е.Н. Плеiotропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований. *Сердце* 2006; 5(29): 228-37.

Поступила 24/04-2007

Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко, А.Е. Семёнова, В.П. Масенко, Л.И. Хабибуллина, С.А. Габрусенко, В.В. Кухарчук, Ю.Н. Беленков

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

Myocardial revascularization effects on vascular endothelial growth factor and transforming growth factor β -1 in coronary heart disease patients

I.V. Sergienko, A.E. Semenova, V.P. Masenko, L.I. Habibullina, S.A. Gabrusenko, V.V. Kukharchuk, Yu.N. Belenkov

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

Цель. Изучить динамику сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после реваскуляризации.

Материал и методы. Основную группу составили 40 больных ИБС, которым была выполнена транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) – 75% или операция коронарного шунтирования (КШ) – 25%. В группу контроля включены 30 здоровых добровольцев. Забор крови осуществлялся натощак за сутки и через 6 дней после реваскуляризации, а у здоровых добровольцев однократно натощак.

Результаты. У больных основной группы базальный уровень VEGF (в покое) достоверно не отличался от уровня VEGF у здоровых добровольцев – $192,4 \pm 166,1$ пг/мл и $166,9 \pm 96,9$ пг/мл соответственно ($p=0,4$); выявлено достоверное различие между базальным уровнем TGF в основной ($11 \pm 4,9$ пг/мл) и контрольной ($120 \pm 32,4$ пг/мл) группах ($p < 0,0001$). Содержание sVEGF-R1 в обеих группах было на уровне чувствительности метода, растворимые рецепторы к VEGF практически отсутствовали в крови здоровых добровольцев и больных ИБС – sVEGF-R1. Через 6 дней после реваскуляризации достоверно увеличилась концентрация VEGF – базальный уровень составил $192,4 \pm 166,1$ пг/мл, после реваскуляризации – $264,7 \pm 226,6$ пг/мл ($p=0,066$). Однако достоверные изменения в содержании TGF и sVEGF-R1 отсутствовали. Во всех остальных случаях имело место достоверное повышение VEGF после реваскуляризации, что обусловлено транзиторной ишемией миокарда, вызванной процедурой реваскуляризации.

Заключение. Ишемия миокарда приводит к повышению содержания VEGF и понижению TGF. На концентрацию sVEGF-R1 ишемия миокарда значимого влияния не оказывает.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β 1, ишемия миокарда, реваскуляризация миокарда, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To assess the dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- 1) and VEGF receptor Flt-1 (sFlt-1 or sVEGF-R1) levels in coronary heart disease (CHD) patients before and after myocardial revascularization.

Material and methods: We examined fasting serum VEGF, TGF- β 1 and sVEGF-R1 concentrations in 40 CHD patients (main group) 1 day before and 6 days after successful myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention, PCI – 75%; grafting bypass surgery – 25%). Control group included 30 healthy volunteers, with fasting blood samples taken once.

© Коллектив авторов, 2007
Тел.: (495) 414-72-86
e-mail: igor@cardioline.ru

Results: Serum levels of VEGF and TGF- β 1 in controls were $166,9 \pm 96,9$ and $120 \pm 32,4$ pg/ml, respectively. Before myocardial revascularization in CHD patients, VEGF level was $192,4 \pm 166,1$ pg/ml, and TGF- β 1 level was $11 \pm 4,9$ pg/ml. There was no significant difference in basic serum levels of VEGF ($p=0,4$), but TGF- β 1 levels were significantly lower in CHD patients, comparing to controls ($p < 0,0001$). sVEGF-R1 levels were very low in main ($0,3$ pg/ml) and control ($0,2$ pg/ml) groups ($p > 0,05$). After myocardial revascularization, the levels of VEGF, TGF- β 1 and sVEGF-R1 were $264,7 \pm 226,6$, $11,7 \pm 4,9$, and $0,2$ pg/ml, respectively. There was a significant increase in VEGF levels ($p=0,066$), without any substantial changes in TGF- β 1 ($p > 0,05$) and sVEGF-R1 ($p > 0,05$) levels 6 days after revascularization. VEGF level reduction was observed in 6 out of 30 (20%) patients after PCI and in 2 out of 10 (20%) patients after grafting bypass surgery. In the other cases, post-revascularization VEGF level increased significantly, due to intra-revascularization transient myocardial ischemia.

Conclusion: Myocardial ischemia increased VEGF levels and decreased TGF- β 1 levels, not affecting sVEGF-R1 concentration.

Key words: Vascular endothelial growth factor, transforming growth factor-beta1, myocardial ischemia, myocardial revascularization, coronary heart disease.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию среди причин смертности [1]. Несмотря на развитие методов инвазивной реваскуляризации миокарда, появление новых медикаментозных препаратов для лечения ИБС, существует необходимость поиска новых способов лечения и профилактики развития осложнений.

Актуальной проблемой современной кардиологии является стимуляция роста новых артерий, что подразумевает изучение процессов ангиогенеза.

Терапевтический ангиогенез – это метод, направленный на усиление нативного ангиогенеза у больных ИБС. В настоящий момент проводятся исследования возможностей усиления ангиогенеза путем введения факторов ангиогенеза или генов, кодирующих эти факторы, стволовых клеток и генетических изменений. Наличие клинических исследований позволяет оценить полученные результаты и определить наиболее перспективные направления терапевтического ангиогенеза.

Ангиогенез представляет собой комплекс тонко регулируемых каскадных реакций, в которые вовлечено большое количество факторов роста, в т.ч. сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF). В результате ангиогенеза происходит пролиферация эндотелиальных клеток в новую сосудистую сеть. Ангиогенез активируется ишемией или воспалением, но вновь возникшие капилляры могут восстанавливать эффективную перфузию лишь в незначительном объеме. Развитие коллатерального кровообращения при наличии хронической недостаточности коронарного кровообращения является результатом ангиогенеза, комплексного про-

цесса, вовлекающего большое количество разных типов клеток и факторов роста. Обеспечение полноценного кровоснабжения возможно при формировании всех типов сосудов («сосудогенезе») в результате дифференцировки клеток-предшественников; однако данный процесс невозможен в полностью сформированных (пост-эмбриональных) тканях [2]. Формирование больших сосудов с хорошо развитой медией в результате ангиогенеза и «сосудогенеза» способствует восстановлению эффективной перфузии в должном объеме и является целью терапевтического ангиогенеза.

Основными факторами роста, контролирующими ангиогенез, являются VEGF, трансформирующий фактор роста – TGF- β , фактор роста гепатоцитов – HGF, FGF, фактор некроза опухоли – TNF- α , металлопротеиназы, урокиназы.

VEGFs, вероятно, наиболее изученная группа факторов роста (факторов ангиогенеза). Наиболее известным является VEGF-A; вырабатывается, по крайней мере, 4 изоформы VEGF-A, содержащие 121 (VEGF121), 165 (VEGF165), 189 (VEGF189), 206 (VEGF206) аминокислоты [3]. Вследствие отличия изоформ VEGF по их способности связываться с гепарином различается и их потенциальная роль в ангиогенезе: VEGF165 имеет гораздо большее значение, чем VEGF121. VEGF121 и VEGF165 секретируются в экстрацеллюлярном пространстве, в то время как VEGF189 и VEGF206 всегда находятся внутри клетки из-за их большого сродства к гепаринсульфату. VEGF-E является вирусным белком, не имеющим гомологов среди млекопитающих. Все формы VEGF с разной афинностью связываются с одним, двумя либо со всеми тремя рецепторами VEGF группы тирозин киназ: flt-1

(VEGFR-1), KDR/flk-1 (VEGFR-2) и flt-4 (VEGFR-3).

VEGF оказывает множество эффектов на эндотелиальные клетки: повышенную миграцию, увеличение выживаемости клеток, продукцию активаторов плазминогена и интерстициальных коллагеназ, что связано с ангиогенезом [4,5]. VEGF не индуцирует пролиферацию других клеток, таких как гладкомышечные клетки или фибробласты, хотя и усиливает их миграцию [6].

Другим важным фактором роста является TGF (TGF- α и TGF- β) – трансформирующий фактор роста. TGF- β 1 был впервые выделен более 20 лет назад из культуры клеток саркомы по его способности стимулировать свойство эпидермального фактора роста вызывать трансформацию и пролиферацию не-неопластических (non-neoplastic) фибробластов [7,8]. В настоящее время известно более 30 структурно сходных представителей семейства TGF- β , к ним относится и TGF- β 1. TGF- β 1 связан с широким спектром биологических процессов, включая пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [9]. TGF- β играет роль в патофизиологии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ответ на гемодинамическую перегрузку [10] и ишемию миокарда [11] кардиомиоциты синтезируют и секретируют TGF- β 1. Действие TGF- β 1 опосредовано взаимодействием специфических рецепторов, стимулированным лигандами [12]. Конечный комплекс проникает в ядро клетки и связывается как с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК)-связанными кофакторами, так и с коактиваторами/корепрессорами, что, в конечном счете, ведет к регулируемой транскрипции генов-мишеней.

Взаимодействие между этими факторами и их участие в процессе ангиогенеза нельзя считать до конца изученными. В настоящей работе исследовалась динамика VEGF, TGF- β 1, а также растворимых рецепторов к VEGF – sVEGF-R1 на фоне ишемии миокарда.

Цель исследования – оценить влияние ишемии миокарда на уровень VEGF, sVEGF-R1 и TGF- β 1 у больных ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных ИБС: стабильной стенокардией II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; 34 мужчины и 6 женщин, средний возраст 57,1 \pm 7,2

лет, которые составили основную группу. Набор больных проводили в течение 1 года. Критерием включения служило наличие стабильной стенокардии в сочетании с положительным результатом велоэргометрии (ВЭМ), при условии, что пациент направлялся на реваскуляризацию миокарда методом транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) или операции коронарного шунтирования (КШ). Проба на наличие ишемии миокарда считалась положительной при регистрации на электрокардиограмме (ЭКГ) горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST \geq 1,0 мм (0,08 сек после точки J) по сравнению с исходной ЭКГ, либо безболевой горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST \geq 1,5 мм; длительность физической нагрузки (ФН) составляла не менее 3 минут. Во всех случаях диагноз был верифицирован методом коронароангиографии (КАГ).

Критериями исключения служили: сердечная недостаточность, сахарный диабет, воспалительные заболевания, гипотиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек, острый коронарный синдром (ОКС).

Наличие факторов риска ИБС отмечено у 33 больных из 40: у 27 (67,5 %) – артериальная гипертензия; у 26 (65%) – избыточная масса тела (МТ), индекс МТ (ИМТ) $>$ 25 кг/м²; 8 (20%) человек курили; 11 (28%) курили ранее; гиперлипидемия выявлена у 29 (72,5 %) больных. ИМТ составил в среднем 29,1 \pm 1,24 кг/м². По результатам КАГ у больных имелось поражение от 1 до 6 коронарных артерий (КА), в среднем 2,3 \pm 1,4 КА. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) средние размеры камер сердца составили: аорта 3,4 \pm 0,3 см, левое предсердие 3,5 \pm 0,4 см, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 5,2 \pm 0,3 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,3 \pm 0,6 см, фракция выброса ЛЖ 58,4 \pm 4,1%. Зоны нарушенной сократимости ЛЖ наблюдали у 13 больных. По результатам анализа крови средний уровень холестерина был 5,8 \pm 1,5 ммоль/л, триглицеридов 2,3 \pm 1,0 ммоль/л, глюкозы 5,3 \pm 1,1 ммоль/л, СОЭ составила 4,2 \pm 2,51 мм/час.

У 52,5 % пациентов в прошлом имелся документированный инфаркт миокарда (ИМ), 75% больных перенесли процедуру эндоваскулярной реваскуляризации, 25% – операцию КШ. По поводу основного заболевания все больные получали аспирин и статины, 32 (80%) – β -адреноблокаторы, 28 (70%) – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 6 (15%) – антагонисты кальция, 19 (48%) – мочегонные.

Методами контроля служили: клиническое обследование – жалобы, анамнез, физикальное обследование; ЭКГ; ВЭМ; ЭхоКГ; КАГ; общий и биохимический анализ крови.

В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев, средний возраст 46 \pm 12,3 лет, 26 мужчин, 4 женщины.

В крови пациентов и здоровых добровольцев определяли уровень сердечного VEGF, рецепторов VEGF – sVEGF-R1 и TGF- β 1. С этой целью у пациентов натошак проводили забор 20 мл венозной крови за сутки до реваскуляризации миокарда и через 6 дней после. До забора крови не разрешался прием короткодействующих нитратов. Во всех случаях во время процедуры осложнений не возникло, блокаторы IIb/IIIa рецепторов не вводились. У здоровых добровольцев забор крови производили однократно натошак.

До определения VEGF, sVEGF-R1 и TGF- β 1 – образцы крови инкубировали 5-10 мин при комнатной темпе-

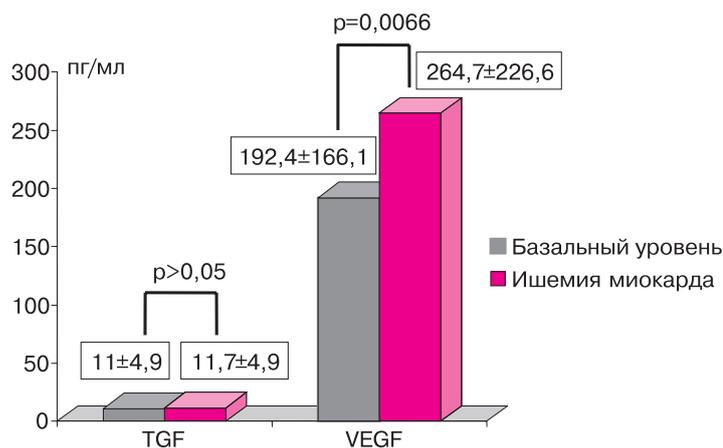


Рис. 1 Динамика уровней VEGF, TGF и sVEGF-R1 на фоне транзиторной ишемии миокарда, связанной с ТБКА или операцией КШ.

ратуре, центрифугировали в течение 20 мин при 1500G и t +40С. После этого образцы хранились при температуре -70°С. Определение уровней VEGF, sVEGF-R1 и TGF-β1 производили методом ELISA с использованием диагностических наборов Human VEGF, Multispecies TGF-β1 фирмы Biosource (Бельгия), а также Human sVEGF-R1 фирмы Bender MedSystems. Определяемая концентрация 0-1500 пг/мл, чувствительность 5 пг/мл для VEGF, 0,156-10 пг/мл и 0,06 пг/мл для sVEGF-R1, 0-2000 пг/мл и 15,6 пг/мл для TGF.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы Excel и Medcalc с применением критериев t Стьюдента, точного теста Фишера для качественных показателей.

Результаты

Во всех группах распределение VEGF, TGF и sVEGF-R1 было нормальным (p > 0,20 по Колмогорову-Смирнову), что позволило использовать параметрические методы статистики.

У больных основной группы базальный уровень VEGF (в покое) достоверно не отличался от VEGF у здоровых добровольцев – 192,4 ± 166,1 пг/мл и 166,9 ± 96,9 пг/мл, соответственно (p = 0,4). Напротив, было выявлено достоверное различие между базальным уровнем TGF в основной (11 ± 4,9 пг/мл) и контрольной (120 ± 32,4 пг/мл) группах (p < 0,0001); т.е. у здоровых добровольцев уровень TGF был достоверно выше.

Уровень sVEGF-R1 в обеих группах был на уровне чувствительности метода, растворимые рецепторы к VEGF практически отсутствовали в крови как здоровых добровольцев, так и больных ИБС: sVEGF-R1 у здоровых добровольцев составил 0,2 пг/мл, у больных ИБС 0,3 пг/мл (p > 0,05).

Через 6 дней после реваскуляризации отмечалось достоверное увеличение содержания

VEGF: базальный уровень составил 192,4 ± 166,1 пг/мл, после реваскуляризации – 264,7 ± 226,6 пг/мл (p = 0,0066). Не было выявлено достоверных изменений концентрации TGF и sVEGF-R1. До реваскуляризации уровень TGF составил 11 ± 4,9 пг/мл, после – 11,7 ± 4,9 пг/мл (p > 0,05), содержание sVEGF-R1 – 0,3 пг/мл и 0,2 пг/мл, соответственно (p > 0,05).

Наблюдалось снижение уровня VEGF у 6 (20%) из 30 больных после ТБКА и у 2 из 10 (20%) после операции КШ. Во всех остальных случаях отмечено достоверное повышение VEGF после реваскуляризации.

Следует отметить, что уровень факторов ангиогенеза после реваскуляризации отражает ишемию миокарда, вызванную самой процедурой реваскуляризации, т.е. повышение VEGF на фоне ТБКА обусловлено транзиторной ишемией миокарда. Динамика уровней факторов ангиогенеза отображена на рисунке 1.

Отсутствовала корреляция между содержанием факторов ангиогенеза и количеством пораженных КА, уровнем общего холестерина, толерантностью к ФН по результатам нагрузочной пробы. Следует отметить, что все пациенты находились на терапии статинами, что ни могло не повлиять на результаты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ишемия миокарда приводит к повышению уровня VEGF и понижению TGF. На содержание sVEGF-R1 ишемия миокарда значимого влияния не оказывает.

Обсуждение

Понятие процесса коронарного ангиогенеза подразумевает изучение динамики основных факторов ангиогенеза на фоне различных патологических состояний. Полученные данные

совпадают с результатами зарубежных исследователей [13,14]. У больных ИБС уровень VEGF в сыворотке крови выше, а концентрация TGF ниже, чем у здоровых людей. Возникновение ИМ или наличие ОКС ведет к повышению VEGF [15-17]. Операция КШ вызывает стойкое увеличение VEGF и 6-часовое повышение TGF [18], причем рост TGF объясняют респираторными механизмами. Не представляется возможным определить взаимосвязь между степенью выраженности транзиторной ишемии миокарда во время реваскуляризации и динамикой VEGF, как было показано у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST. У больных ИМ повышение уровня VEGF сыворотки крови коррелирует с динамикой креатинфосфокиназы, т.е. со степенью выраженности некроза сердечной мышцы [19].

Полученное снижение концентрации VEGF у 8 больных после реваскуляризации можно объяснить тем, что не во всех случаях ТБКА является методом, вызывающим кратковременную ишемию миокарда, т.е. в ряде случаев процедура ТБКА не приводит к ишемии за счет развитого коллатерального кровотока. Следует отметить, что уровень VEGF повышается только при наличии ишемии миокарда, в покое у больных ИБС с умеренно выраженным коронарным атеросклерозом содержание VEGF может не отличаться от такового у здоровых лиц [20]. Отсутствие корреляции между поражением коронарного русла и уровнем VEGF объясняется тем, что именно ишемия вызывает увеличение его концентрации, т.е. даже у больных с многосудистым поражением коронарного русла в условиях покоя ишемия миокарда может быть не выражена [21]. Однако сомнительно, что этот фактор роста может быть использован как маркер ишемии, т.к. его повышение может быть вызвано ишемией других органов [22], а также увеличением его в подострую фазу ИМ [23]. Доказано, что в ответ на ишемию (гипоксию) миокарда, в кардиомиоцитах увеличивается экспрессия VEGF [24]. Этот процесс запускается белком, который называется гипоксия-индуцируемый фактор (HIF-1 α и HIF-1 β) [25]. Увеличение экспрессии VEGF в свою очередь запускает процесс ангиогенеза КА [24]. Данный механизм позволил предположить, что введение VEGF больным ИБС позволит стимулировать формирование новых

КА; на введение VEGF возлагались определенные надежды [26]. Было проведено большое клиническое исследование AGENT (Angiogenic Gene Therapy) [27]. Пациентам со стабильной стенокардией интракоронарно вводили ген, стимулирующий синтез VEGF – Ad5FGF-4. Однако фаза III данного исследования показала, что достоверного отличия от введения плацебо нет [27]. Подобная неудача объясняется тем, что интракоронарное введение генов, кодирующих выработку VEGF неэффективно, необходимо использовать интрамиокардиальное введение.

Повышение VEGF и понижение TGF в ответ на ишемию является защитной функцией организма, т.е. ишемия сама по себе стимулирует ангиогенез. Но чаще всего новые артерии не успевают вырасти до возникновения осложнений заболевания.

Остается неясным, является ли высокий уровень VEGF положительным или отрицательным прогностическим признаком. С одной стороны, его повышение свидетельствует об усиленном ангиогенезе, с другой – о наличии значимой ишемии миокарда. В любом случае лечение должно быть направлено на повышение VEGF. Следует отметить, что до конца не ясно, достаточно ли стимулировать повышение одного фактора для положительного влияния на ангиогенез, что возможно путем введения молекулы ДНК, стимулирующей выработку одного фактора ангиогенеза, или необходима одновременная стимуляция нескольких факторов. Известно, что стимуляция коронарного ангиогенеза методом усиленной наружной контрпульсации приводит к сдвигу многих факторов роста [28].

Практический интерес вызывает с одной стороны возможность по уровню факторов роста в крови судить об успешности реваскуляризации миокарда, с другой – об эффективности стимуляции коронарного ангиогенеза. Однако для подобных рекомендаций необходимо продолжить исследование динамики факторов роста, в частности изучить влияние различных препаратов на уровень этих факторов. Имеются публикации о снижении уровня VEGF на фоне терапии аспирином [29]. Известны работы, в которых доказано, что гиперхолестеринемия блокирует индуцирование коронарного ангиогенеза под воздействием повышенного уровня VEGF [30,31]; иными словами повыше-

ние холестерина блокирует ангиогенез несмотря на увеличение VEGF.

Интересной представляется возможность изучить влияние терапии статинами на уровень

VEGF. Эти данные будут иметь практическое значение для эффективного использования методов стимуляции коронарного ангиогенеза, в т.ч. усиленной наружной контрпульсации.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004.
2. Annexal BH, Simons M. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 649-55.
3. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
4. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001; 2001: RE21.
5. Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 568-81.
6. Ishida A, Murray J, Saito Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2001; 188: 359-68.
7. Roberts AB, Anzano MA, Lamb LC, et al. Isolation from murine sarcoma cells of novel transforming growth factors potentiated by EGF. *Nature* 1982; 295: 417-9.
8. Massague J. Type beta transforming growth factor from feline sarcoma virus-transformed rat cells. Isolation and biological properties. *J Biol Chem* 1984; 259: 9756-61.
9. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
10. Ruwhof C, van Wamel AE, Egas JM, van der Laarse A. Cyclic stretch induces the release of growth promoting factors from cultured neonatal cardiomyocytes and cardiac fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2000; 208: 89-98.
11. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 526-35.
12. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390: 465-71.
13. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61(1): 324-35.
14. Yin R, Feng J, Chen D, Wu H. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with angina pectoris and acute myocardial infarction. *Chin Med Sci J* 2000; 15(4): 205-9.
15. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, et al. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 93(3): 168-74.
16. Ogawa H, Suefuji H, Soejima H, et al. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 93(1-2): 93-9.
17. Kranz A, Rau C, Kochs M, Waltenberger J. Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction. Evidence for its origin and functional significance. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(1): 65-72.
18. Denizot Y, Guglielmi L, Cornu E, Nathan N. Alterations in plasma angiogenic growth factor concentrations after coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Cytokine* 2003; 24(1-2): 7-12.
19. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *JACC* 2000; 35(4): 968-73.
20. Nakajima K, Tabata S, Yamashita T, et al. Plasma vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with multi-vessel coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2004; 27(5): 281-6.
21. Chung NA, Lydakis C, Belgore F, et al. Angiogenesis, thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. *Heart* 2003; 89(12): 1411-5.
22. Makin AJ, Chung NA, Silverman SH, Lip GY. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? *Clin Sci (Lond)* 2003; 104(4): 397-404.
23. Suzuki H, Murakami M, Shoji M, et al. Hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis* 2003; 14(4): 301-7.
24. Forsythe JA, Bing-Hua Jlang, Iyer NV, et al. Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Mol Cell Biol* 1996; 16(9): 4604-13.
25. Sung KC, Kim KS, Lee S. Hypoxic regulation of VEGF, HIF-1(alpha) in coronary collaterals development. *Korean J Intern Med* 2005; 20(4): 295-302.
26. Sim EK, Zhang L, Shim WS, et al. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *J Card Surg* 2002; 17(4): 350-4.
27. Angiogenic Gene Therapy 3 Trial — Intracoronary Administration of Ad.FGF-4 in Patients With Stable Angina — 1-Year Results. American College of Cardiology 2005 Annual Scientific Session Luis Gruberg, MD, FACC. AGENT 3.
28. Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В. и др. Первый опыт применения в России лечебного метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца Тер архив 2006; 9: 27-33.
29. Gerrah R, Fogel M, Gilon D. Aspirin decreases vascular endothelial growth factor release during myocardial ischemia. *Int J Cardiol* 2004; 94(1): 25-9.
30. Voisine P, Bianchi C, Ruel M, et al. Inhibition of the cardiac angiogenic response to exogenous vascular endothelial growth factor Surgery 2004; 136(2): 407-15.
31. Giurgea AG, Margeta C, Maca T, et al. Simvastatin reduces serum level of vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(1): 30-6.

Поступила 24/04-2007

Значение активации тромбоцитов и изменений эритроцитов в возникновении тромботических и реологических нарушений при ишемической болезни сердца

Т.Е. Широкова, Л.И. Бурячковская, А.Б. Сумароков, И.А. Учитель, Е.Г. Попов, А.В. Ваваев

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Platelet activation and red blood cell changes in thrombotic and rheological disturbances among coronary heart disease patients

T.E. Shirokova, L.I. Buryachkovskaya, A.B. Sumarokov, I.A. Uchitel, E.G. Popov, A.V. Vavaev

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

Цель. Оценить изменения функциональных особенностей тромбоцитов и эритроцитов, и их связи с образованием эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЭТА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 22 больных ИБС (средний возраст 57 ± 7 лет) и 14 здоровых добровольцев (средний возраст 48 ± 3 лет). Агрегация тромбоцитов и эритроцитов, резистентность эритроцитов одновременно оценивались на лазерном анализаторе агрегации «БИОЛА». Подсчет циркулирующих в крови ЭТА и их морфологический контроль проводились с помощью сканирующей электронной микроскопии. Для использования среднего объема тромбоцитов (СОТ) использовали оригинальный метод, основанный на измерении тромботокрита.

Результаты. У больных ИБС обнаружена повышенная по сравнению со здоровыми добровольцами спонтанная агрегация тромбоцитов – $1,6\pm 0,4/1,1\pm 0,3$ отн. ед. ($p<0,05$). СОТ составил $11,8\pm 1,4$ фл у больных ИБС и $8,6\pm 1,3$ фл у здоровых лиц. В кровотоке $4,1\pm 0,6\%$ эритроцитов находились в составе ЭТА, при этом на один эритроцит приходилось от 1 до 4 тромбоцитов. ЭТА отсутствовали в крови здоровых добровольцев. Агрегация эритроцитов была значительно выше у больных по сравнению со здоровыми добровольцами – $3,3\pm 0,7$ и $1,4\pm 0,2$ отн. ед., соответственно, а резистентность клеток снижена, о чем свидетельствовало раннее начало гемолитического разрушения клеток у пациентов по сравнению с контрольной группой. При снижении резистентности возрастает вероятность разрушения эритроцитов, что ведет к выбросу АДФ в кровотоки и активации тромбоцитов.

Заключение. Образование ЭТА в крови больных сопровождается активацией тромбоцитов и их повышенной способностью агрегировать спонтанно. Одновременное повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов и появление ЭТА в кровотоке служат причиной развития у больных ИБС реологических нарушений.

Ключевые слова: активация и агрегация тромбоцитов, эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты, агрегация и резистентность эритроцитов, средний объем тромбоцита, гемореология, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To assess the role of platelet (PL) and red blood cell (RBC) function changes in RBC-PL aggregate (RPA) formation among coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. The study included 22 CHD patients (mean age 57 ± 7 years) and 14 healthy volunteers (mean age 48 ± 3 years). PL and RBC aggregation, RBC resistance were assessed with laser aggregation analyzer BIOLA. Circulating RPA counting and their morphological assessment were performed by scanning electromicroscopy. Mean PL volume (MPLV) was assessed by thrombocrit measurement.

Results. In CHD patients, spontaneous PL aggregation was higher than in controls ($1,6\pm 0,4$ vs $1,1\pm 0,3$ U; $p<0,05$). MPLV in patients and controls was $11,8\pm 1,4$ and $8,6\pm 1,3$, respectively. For circulating RBC, $4,1\pm 0,6\%$ were

included into RPA, with RB/PL ratio of 1:1-4. No RPA were observed in volunteers' blood. RBC aggregation was significantly higher in CHD participants than in controls ($3,3 \pm 0,7$ vs $1,4 \pm 0,2$ U), and RBC resistance was lower, manifested in early hemolysis. Decreased RBC resistance resulted in ADP release and PL activation.

Conclusion. In CHD patients, RPA formation was associated with PL activation and spontaneous aggregation. Increased PL and RBC aggregation, combined with RPA formation, resulted in rheological disturbances in CHD individuals.

Key words: Platelet activation and aggregation, red blood cell and platelet aggregates, red blood cell aggregation and resistance, mean platelet volume, hemorheology, coronary heart disease.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) развивается в результате атеросклероза коронарных артерий с последующим их тромбозом и окклюзией сосуда. В патогенезе образования тромба ведущую роль играют изменения функциональной активности тромбоцитов, которым свойственна адгезия к коллагену на участках, непокрытых слоем эндотелия. Внешними признаками активации тромбоцитов служат изменение формы, увеличение секреции биологически активных веществ из гранул, усиленная агрегация (АТ). Непосредственными активаторами запуска этих процессов могут служить повышение скорости сдвига, тромбин, аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, биогенные амины, которые также вызывают освобождение мощнейшего активатора агрегации тромбоксана A_2 (ТХА₂). Кроме закрытия просвета коронарного сосуда, приводящего к ишемии сердечной мышцы, тромбоз провоцирует быстрое увеличение размера бляшки. Это происходит в результате секреции тромбоцитами двух очень сильнодействующих митогенных цитокинов, таких как фактора роста тромбоцитарного происхождения и трансформирующего фактора роста β -1, которые стимулируют развитие атеросклеротического поражения в зоне тромба [10]. Одним из факторов, способствующих активации тромбоцитов, могут служить эритроциты. Помимо транспортной, пластической, буферной и ряда других, к важным функциям эритроцитов относится гемостатическая [1]. Изменение свойств эритроцитов, сопровождающее многие патологические процессы в организме, приводит к повышению их агрегации (АЭ), снижению деформируемости и резистентности (РЭ), что может способствовать тромбообразованию. Известно, что время кровотечения у больных с анемией, тромбоцитопенией или тромбоцитопатией нормализуется уже после однократного переливания эритроцитарной массы [4]. Такой эффект с одной стороны может быть связан с освобождением из эритроцитов АДФ, который стимулирует АТ [12], а с

другой – с активацией на эритроцитах молекул адгезии [9] или экспозицией фосфатидилсерина [27]. Прокоагулянтные свойства эритроцитов свойственны их гемолизату [31]. Возможными причинами повышения свертываемости крови могут служить следующие процессы:

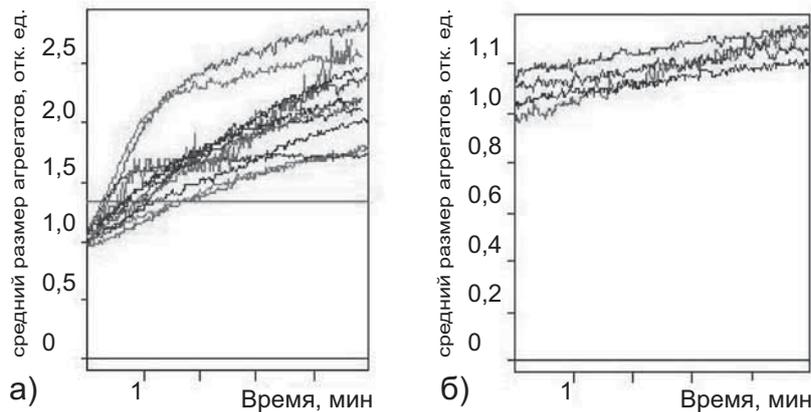
– при разрушении эритроцитов, помимо тромбопластинового фактора, освобождается АДФ, который не только вызывает АТ, но и облегчает активацию фактора Хагемана, способствуя инициации внутреннего пути свертывания;

– появление в циркулирующей крови лизированных эритроцитов сопровождается выделением эндогенных аминов;

– внутрисосудистый гемолиз сопровождается выраженной активацией кининовой системы;

– появление в сосудистом русле разрушенных эритроцитов способствует развитию вторичной гиперкоагуляции благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого (сосудистого) тромбопластина.

У больных с нарушениями эритроцитов и тромбозами в крови повышается образование тромбина. Оно обнаружено в гемолизате эритроцитов и связано с отделением микровезикул от этих клеток [15]. Образование микровезикул с прокоагулянтной активностью регулируется фосфатидилсеринем мембраны [8]. В активации тромбоцитарного звена гемостаза существенную роль играет взаимодействие эритроцитов с тромбоцитами и образование эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЭТА) [30]. Механизмы формирования ЭТА до сегодняшнего дня остаются окончательно не выясненными; возможно, их появление в крови связано с эндотоксинемией [33]. Эритроциты могут модулировать функцию тромбоцитов через физическое взаимодействие между клетками; такие взаимодействия усиливаются при увеличении силы напряжения сдвига. Эритроциты содержат на мембране большое количество молекул адгезии, необходимых для их взаимодействия с лейкоцитами, тромбо-



Примечание: Верхняя граница нормы (1,4 отн. ед.) обозначена горизонтальной прямой.

Рис. 1 (а, б) Спонтанная АТ у больных ИБС (а) и лиц контрольной группы (б).

цитами и эндотелием. Многие из этих молекул имеют белковую цепь, характерную для представителей семейства иммуноглобулинов, осуществляющих функцию распознавания. Экспрессированная на поверхности эритроцитов молекула адгезии ICAM-4 (внутриклеточная адгезивная молекула) может связываться с лигандом на тромбоцитах, которым является гликопротеин Пб/Ша, что приводит к взаимодействию между этими клетками и появлению гетероклеточного агрегата [14]. Нативные эритроциты не взаимодействуют с другими циркулирующими клетками крови и сосудистой стенкой при нормальных условиях, что свидетельствует о недоступности их молекул адгезии к своему лиганду. Но в условиях патологии, при малярии [18], серповидноклеточной анемии [13] и диабете (СД) [21] инертные эритроциты приобретают способность к взаимодействию с другими клетками крови. Образование ЭТА приводит к дальнейшей активации тромбоцитов и увеличению проагрегантной активности внеклеточной среды в результате освобождения из этих клеток биологически активных субстанций, таких как ТХА₂ и АДФ. В то же время секретируемые тромбоцитами вещества запускают прокоагулянтную активность эритроцитов [23]. Важную роль в стимуляции функциональной активности тромбоцитов эритроцитами играет активация тромбоцитарной циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует образование простагландина Н₂ из арахидоновой кислоты [20]. Физическое взаимодействие эритроцитов и тромбоцитов активирует фосфолипазу А₂ и высвобождение арахидоновой кислоты, что в свою очередь вызывает образование ТХА₂ и усиливает в 2 раза высвобождение из тромбоцитов серотонина и в дальнейшем вовлекает все новые тромбоциты во взаимодействие. Циркулирующие ЭТА можно наблюдать у больных через 1

сутки после операции коронарного шунтирования [24]. Эритроциты могут способствовать оседанию тромбоцитов на субэндотелий, причем этот процесс прямо пропорционален гематокриту [22]. Такое усиление реактивности тромбоцитов может способствовать атеротромботическому и пролиферативному процессам в сосудистой стенке, что важно с клинической точки зрения.

Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты (АСК) частично реализуется не только через ингибирование тромбоцитарной ЦОГ, но и через влияние на эритроциты [19]. Существуют ЦОГ-независимые механизмы, обуславливающие эффект аспирина. В опытах *in vitro* обнаружено, что АСК влияет на тромболизис, кроме того, стабилизирует мембрану эритроцитов, подавляя денатурацию белков мембраны при гипотоническом, химическом и механическом гемолизе, улучшает текучесть мембраны эритроцита [17,30].

Помимо участия эритроцитов в процессах гемостаза общепризнанна их роль в развитии реологических нарушений [1,11]. Увеличение вязкости крови связано с повышением количества эритроцитов, появлением агрегатов или снижением их деформабельности [16], а также изменением их формы [28]. Способность эритроцитов к агрегации обусловлена увеличением вязкости крови при низких скоростях сдвига. При экспериментальном тромбозе в кровотоке появляется значительное число эритроцитов уплощенной формы с отростками, каплевидной формы, склонных к повышенному разрушению [28].

Физиологическая АЭ — процесс обратимый. В здоровом организме дезагрегация доминирует над агрегацией. Дисбаланс этих сил определяет повышение агрегационной способности красных клеток крови. Свойство эритроцитов образовывать агрегаты зависит от гемодинамичес-

ких, плазменных, электростатических, механических, мембранных и других причин.

Факторы риска развития атеротромбоза, такие как гиперлипидемия, СД, гипертония, воспаление и гиперфибриногенемия способствуют усилению не только АТ, но и АЭ, что нарушает реологию крови [11]. У больных ИБС нарушения реологии крови наиболее выражены при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии; они сопровождаются повышением АЭ и снижением их деформируемости [32,34]. У больных, страдающих хроническими заболеваниями легких и ИБС, также отмечено усиление гемолиза и снижение продолжительности жизни эритроцитов [29].

Целью данной работы была оценка изменений функциональных особенностей тромбоцитов и эритроцитов, и их связи с образованием ЭТА у больных ИБС.

Материал и методы

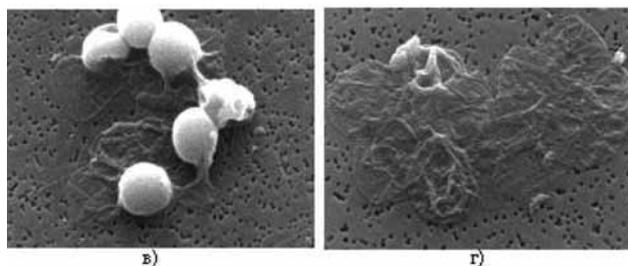
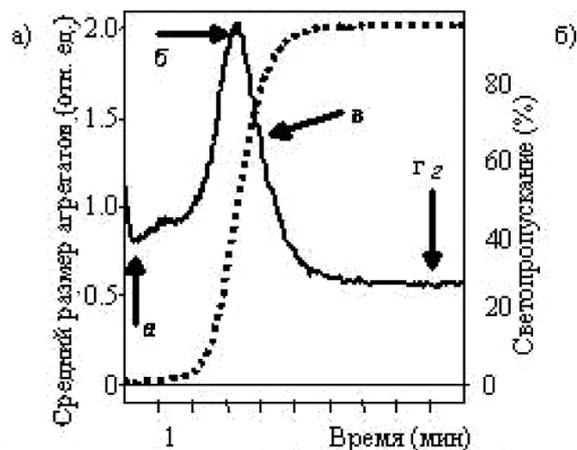
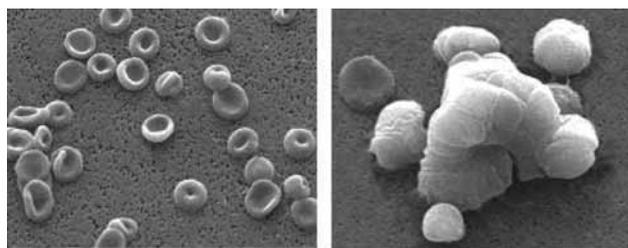
В исследование были включены 22 больных ИБС, средний возраст 57 ± 7 лет, находившихся на лечении в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ РФ, и 14 здоровых добровольцев, средний возраст 48 ± 3 лет. Все больные имели ИБС вследствие коронарного атеросклероза, ангиографически документированного. Атеросклероз брахицефальных артерий также был подтвержден при ультрасонографии. 11 больных перенесли ИМ, 4 больным ранее была произведена операция аортокоронарного шунтирования, а 10 больным выполнена процедура чрескожной транслюминальной ангиопластики.

Больные получали антигипертензивную, гиполипидемическую, антиангинальную терапию, допускался прием аспирина. Все диагностические процедуры и оперативные вмешательства с целью реваскуляризации были выполнены во время предшествующих госпитализаций. В период исследования больные находились в стабильном состоянии; у них отсутствовали признаки почечной, печеночной, тяжелой легочно-сердечной недостаточности, хронических интоксикаций, которые могли бы сказаться на реологических показателях.

Кровь получали самотеком из кубитальной вены натощак с 0,13 М цитратом натрия (рН 7,3). Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) выделяли центрифугированием крови при 180g в течение 15 минут. В работе не использовали бедную тромбоцитами плазму для разбавления ОТП, что позволяет свести до минимума дополнительную активацию, которая может быть вызвана вышедшими в плазму активаторами при дополнительном центрифугировании.

Для приготовления исследуемой суспензии эритроцитов цельную кровь разводили в фосфатном буфере с рН 7,3 (Хеликон, Россия) в 200 раз (добавляя 10 μ л цельной крови в 2000 μ л буфера).

АТ и АЭ, РЭ исследовали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации НПФ БИОЛА модель 230LA. В качестве индуктора АТ использовали АДФ в

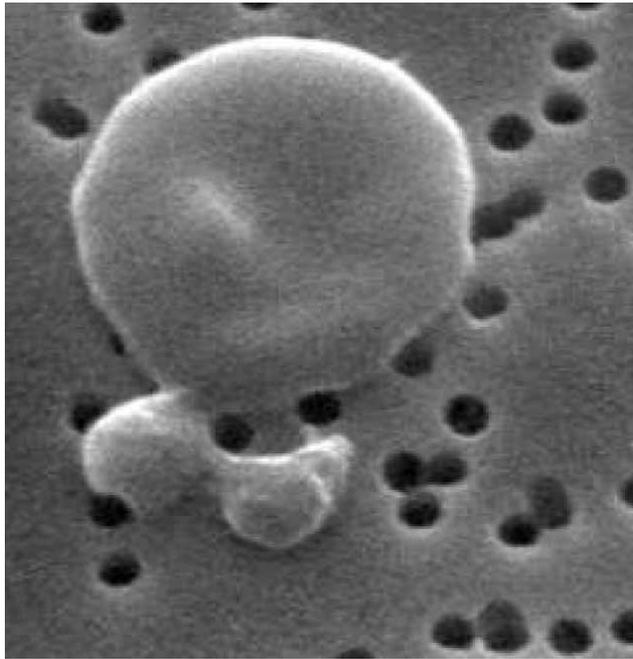


Примечание: образцы взяты в разные промежутки времени: а) до начала подъема кривых (увеличение 1250 раз), б) на пике кривой среднего размера агрегатов (увеличение 2500 раз), в) на спаде кривой среднего размера агрегатов (увеличение 2500 раз), г) при выходе обеих кривых на плато (увеличение в 2500 раз).

Рис. 2 (а, б, в, г) Сканирующая электронная микроскопия АЭ, при использовании в качестве индуктора 11 мМ молочной кислоты.

концентрации 0,5, 1,0 и 5,0 μ М. Исследование эритроцитов проводили при концентрации клеток 20-30 тыс. клеток/ мм^3 , температуре 37 $^{\circ}$ С и скорости перемешивания – 400 об/мин. Для оценки АЭ и РЭ в кювету последовательно вносили 280 μ л суспензии эритроцитов и магнитную мешалку. В качестве индуктора использовали 20 μ л 1,5% молочную кислоту (Sigma, США) (конечная концентрация $11 \cdot 10^{-3}$ М).

Измерение среднего объема тромбоцитов (СОТ) проводили методом, разработанным на НПФ БИОЛА и основанном на оценке тромбоцитокрита. В кювету переменного диаметра добавляли 1 мл ОТП 100 μ М ЭДТА (10:1), центрифугировали 20 минут при 3000 об/мин. Далее измеряли высоту столбика осевших клеток по линейке бинокуляра и пересчитывали по формуле $(D \cdot H/N^3)$, где D – диаметр капилляра, H – высота столбика осевших клеток, полученная после центрифугирования, N – количество клеток в мм^3 . Объем тромбоцитов выражается в фемтолитрах (фл).



Примечание: В данном случае один эритроцит связан с двумя тромбоцитами.

Рис. 3 ЭТА.

Исследование ЭТА. 10 μ Л цельной крови непосредственно после забора фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде (1:30) для дальнейшего определения количества и морфологии ЭТА. Образцы фиксировали 1,5 ч при комнатной температуре, затем помещали на поликарбонатные мембраны с порами диаметром 0,4 μ М, обезвоживали, высушивали и напыляли. Подсчет ЭТА осуществлялся на 25 полях сканирования при увеличении 2500x в сканирующем электронном микроскопе «PHILLIPS PSEM 550x» и выражали в % к общему количеству клеток. Подсчитывали не менее 100 эритроцитов, разделяя единичные клетки и находящиеся в конгломератах с тромбоцитами.

Результаты и обсуждение

Функциональную активность тромбоцитов оценивали по их агрегационной способности (спонтанной и индуцированной).

Спонтанная АТ или способность образовывать агрегаты малого размера в ответ на перемешивание без дополнительного добавления индуктора *in vitro*. В норме она не превышает 1,4 относительных единиц (отн. ед.). На рисунке 1 представлены типичные кривые спонтанной АТ у больных ИБС и лиц контрольной группы. У больных ИБС была обнаружена повышенная по сравнению со здоровыми добровольцами спонтанная АТ — $1,6 \pm 0,4$ vs $1,1 \pm 0,1$ отн. ед. ($p < 0,05$).

АТ, индуцированная низкими дозами АДФ (0,5 μ М), в норме находится в пределах диапазона 1,6–4,2 отн. ед. Среднее значение 0,5 μ М АДФ-индуцированной АТ в группе ИБС было в пределах нормы и составило $2,7 \pm 0,9$ отн. ед. Не

было отмечено достоверного повышения этого параметра по сравнению с контрольной группой, где среднее значение АТ на 0,5 μ М АДФ находилось в пределах нормы $2,2 \pm 0,1$ отн. ед.

АТ, индуцированная 1,0 μ М АДФ, в норме не превышает 5,4 отн. ед. при регистрации среднего размера агрегата или 15% при регистрации турбидометрическим методом. У 6 больных АТ была выше верхней границы нормы, но среднее значение 1,0 μ М АДФ-индуцированной агрегации оставалось в пределах нормальных величин ($3,4 \pm 1,4$ отн. ед.) и не имело достоверных отличий от средних показателей у здоровых лиц ($2,4 \pm 0,6$ отн. ед.).

АТ, индуцированная 5,0 μ М АДФ, обусловлена в основном формированием крупных агрегатов и оценивается по методу Борна. В норме показатели АТ находятся в пределах 25% – 70%. Среднее значение АДФ-индуцированной АТ на 5,0 μ М АДФ у больных ИБС было в пределах нормы и составило $56,8 \pm 11,3\%$, что не отличается достоверно от среднего показателя в контрольной группе $35,6 \pm 13,1\%$.

Таким образом, для ИБС характерно увеличение спонтанной АТ (при нормальных показателях АДФ-индуцированной АТ), что свидетельствует о повышенной активации тромбоцитов и возрастании риска тромботических осложнений у данных пациентов.

СОТ считается нормальным, если он не превышает 10 фл ($10 \cdot 10^{15}$ л). У пациентов с ИБС СОТ превышал границы нормы (6,6–9,9 фл) и в среднем составил $11,8 \pm 1,4$ фл. Это свидетельствует о том, что в крови больных ИБС циркулируют более крупные тромбоциты, которые, как известно, увеличивают риск тромботических событий [2,3]. В контрольной группе показатели СОТ не выходили за пределы нормы и составили $8,6 \pm 1,3$ фл.

АЭ и РЭ. На рисунке 2 представлена кривая, отражающая процесс, индуцируемый 11,0 мМ молочной кислотой. Для контроля состояния клеток были взяты пробы из кюветы с анализируемой суспензией на различных стадиях процесса, а именно: после внесения индуктора до начала процесса агрегации (рисунок 2а), в момент времени, соответствующий пику кривой (рисунок 2б), во время спада кривой (рисунок 2в), при выходе кривой на плато (рисунок 2г). Из полученных изображений видно, что после добавления индуктора эритроциты в суспензии представлены в основном нормальными диско-

идными формами (рисунок 2а), образовавшиеся агрегаты состоят из значительного числа клеток, гемолизированных клеток не наблюдается (рисунок 2б). Эритроциты, образующие агрегат, соединяются друг с другом не хаотично, можно выделить определенный порядок взаимодействия. Клетки агрегата образуют столбики, напоминающие «монетные» столбики при оседании эритроцитов, которые, переплетаясь, объединяются в агрегат. Однако, при дальнейшем развитии процесса форма клеток, входящих в состав агрегата, изменяется (рисунок 2в). Происходит набухание клеток с дальнейшим повреждением их мембран, ведущим к гемолизу. При завершении процесса (рисунок 2г) негемолизированных клеток в агрегате становится значительно меньше.

Таким образом, молочная кислота – индуктор, который способен вызывать АЭ с последующим гемолизом клеток. Метод позволяет определять не только агрегационные свойства красных клеток, но и их РЭ. РН в анализируемой суспензии после добавления молочной кислоты снижался с 7,4 до 3,5–4. Данный процесс разрушения клеток является рН-зависимым, однако добавление в качестве контроля к суспензии эритроцитов аналогичных растворов соляной, лимонной, пировиноградной кислот не вызывало последовательных и взаимосвязанных процессов агрегации и гемолиза клеток. Что позволяет заключить, АЭ обусловлена уникальными свойствами молочной кислоты в качестве индуктора.

При изучении процесса, вызываемого молочной кислотой, оценивали время начала АЭ, максимальный размер образующихся агрегатов (амплитуда агрегации), время начала гемолиза.

Для большинства больных ИБС характерно более раннее начало АЭ, чем у лиц из контрольной группы. У 68% пациентов с ИБС АЭ началась на 2–4 мин раньше чем в контрольной группе (для сравнения 2 независимых групп применялся статистический критерий Стьюдента, $p < 0,02$), остальные 32% пациентов по данному показателю не отличались от здоровых добровольцев. Амплитуда АЭ, индуцируемой молочной кислотой, которая в норме не превышает 1,5 отн. ед., у пациентов с ИБС была выше ($3,3 \pm 0,7$ отн. ед.) одноименного показателя в контрольной группе – $1,4 \pm 0,2$ отн. ед. ($p < 0,01$). Гемолиз у всех пациентов начинался раньше на 1 мин по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), независимо от того, когда начиналась АЭ.

Механизм АЭ в присутствии молочной кислоты до конца не ясен [7,17]. Данный процесс является рН-зависимым, однако гемолиз клеток наступает позже начала АЭ, поэтому раннее начало АЭ у 68% больных ИБС обусловлено изменением структурных и метаболических свойств эритроцитов. Процесс АЭ может способствовать гемолизу эритроцитов, т.к. в это время происходит деформация клеток, сопровождающаяся нарушением целостности клеточной мембраны. Это приводит к выделению веществ, способствующих гемолизу и усилению дальнейшей АЭ [5,25]. Время, предшествующее гемолизу, может отражать РЭ, т.е. способность до определенного предела противостоять действию осмотических, механических, химических и температурных воздействий. В процессе АЭ свойства мембраны эритроцитов (например, ее вязкость) могут изменяться, что отразится на устойчивости клеток к гемолизу. Кроме того, клетки, находящиеся на поверхности агрегата, испытывают воздействие агрессивной среды отличное от тех, которые оказываются в глубине агрегата. Однако корреляции между максимальным размером агрегата и амплитудой гемолиза отсутствовали. Повышенная АЭ может нарушать реологию. В процессе АЭ из эритроцитов могут выделяться факторы, способствующие активации гемостаза (АДФ и др.) [6,26].

Таким образом, при ИБС отмечается повышение АЭ и снижение РЭ, что увеличивает вероятность разрушения эритроцитов, сопровождающегося выбросом в кровоток АДФ, приводящего к активации тромбоцитов и увеличению вероятности тромботических событий.

ЭТА. В ходе исследования было показано, что в крови 22,7% ($n=5$) с ИБС $4,1 \pm 0,6\%$ эритроцитов находились в составе агрегатов с тромбоцитами, причем с одним эритроцитом взаимодействовали от 1 до 4 тромбоцитов (рисунок 3). В контрольной группе ЭТА не были выявлены ни у одного человека. Причем у всех пациентов с ЭТА был повышен уровень спонтанной АТ, СОТ, АЭ, снижена РЭ, что позволяет предположить непосредственное влияние этих факторов на процесс взаимодействия между эритроцитами и тромбоцитами. В свою очередь, образование ЭТА может дополнительно повышать активацию тромбоцитов и ухудшать реологию крови за счет затруднительного прохождения таких структур через капилляры.

Заключение

Образование ЭТА в крови больных сопровождается активацией тромбоцитов и повышенной их способностью к образованию агрегатов малого размера (< 100 клеток). Это может быть связано с увеличением СОТ и снижением РЭ у больных ИБС. Не исключено, что образо-

вание значительного числа ЭТА может сказаться на кислород-транспортной функции эритроцитов и способствовать развитию хронической ишемии у больных ИБС. Одновременное повышение АТ, АЭ и появление ЭТА в кровотоке может служить причиной развития у больных реологических нарушений.

Литература

1. Andrews DA, Low PS. Role of red blood cells in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1999; 6(2): 76-82.
2. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri L, et al. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiol* 2006; 72(9): 749-56.
3. Bernd van der Loo, John F, Martin A. Role for Changes in Platelet Production in the Cause of Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 672-9.
4. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Hedde NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994; 86: 347-50.
5. Bouix D, Peyreigne C, Raynaud E, Micallef JF. Relationships among body composition, hemorheology and exercise performance. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 245-54.
6. Brun J-F. Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance? *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26(3): 155-74.
7. Brun JF, Khaled S, Raynaud E, et al. Trirhasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 89-104.
8. Chung SM, Bae ON, Lim KM, et al. Lysophosphatidic Acid Induces Thrombogenic Activity Through Phosphatidylserine Exposure and Procoagulant Microvesicle Generation in Human Erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 16 [Epub].
9. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-61.
10. Crowther M. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 436-41.
11. Fusman R, Rotstein R, Berliner S, Elishkewich K, et al. The concomitant appearance of aggregated erythrocytes, leukocytes and platelets in the peripheral blood of patients with risk factors for atherothrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 25(3-4): 165-73.
12. Gaardner A, Jonsen J, Laland S, et al. Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature* 1961; 192: 531-2.
13. Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 1997; 99: 2561-4.
14. Hermand P, Gane P, Huet M, et al. Red Cell ICAM-4 Is a Novel Ligand for Platelet-activated II β 3 Integrin. *J Biol Chem* 2003; 278(7): 4892-8.
15. Horne MK, Cullinane AM, Merryman PK, Hoddeson EK. The effect of red blood cells on thrombin generation. *Br J Haematol* 2006; 133(4): 403-8.
16. Leone G, Sica S, Chiusolo P, et al. Blood cells diseases and thrombosis. *Haematologica* 2001; 86(12): 1236-44.
17. Nageswari K, Banerjee R, Gupte RV, Puniyani RR. Effects of exercise on rheological and microcirculatory parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 23: 243-7.
18. Oh SS, Chishti AH, Palek J, Liu SC. Erythrocyte membrane alterations in Plasmodium falciparum malaria sequestration. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 148-54.
19. Santos MT, Valles J, Aznar J, et al. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1997; 95: 63-8.
20. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *J Clin Invest* 1991; 87: 571-80.
21. Schmidt AM, Hofmann M, Taguchi A, et al. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 485-93.
22. Turitto VT, Weiss HJ. Platelet and red cell involvement in mural thrombogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 416: 363-76.
23. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment. *Blood* 1991; 78: 154-62.
24. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha(IIb)beta(3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002; 99(11): 3978-84.
25. Yalcin O, Bor-Kucukatay M, Senturk UK, Baskurt OK. Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. *J Appl Physiol* 2000; 88: 2074-80.
26. Yalcin O, Erman A, Muratli S, et al. Time course of hemoreological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J Appl Physiol* 2003; 94: 997-1002.
27. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997; 89: 1121-32.
28. Коробко Ю.А. Исследование измерения поверхности и формы эритроцитов крыс при экспериментальном тромбозе. Доклады АН СССР 1986; 5: 1262-6.
29. Костарева Л.Г. Эритропоэз и отдельные стороны метаболизма эритроцитов при хронической пневмонии у детей. Автореф дисс канд мед наук. Томск 1974; 20 с.
30. Леонова М.В., Разумов В.Б. Роль эритроцитов в патогенезе нарушения функциональной активности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и возможности медикаментозной коррекции. *Кардиология* 1990; 4: 107-11.
31. Ненашев А.А., Кондурцев В.А., Селезнев А.В. Функциональные особенности и свойства эритроцитов у больных геморрагическими гемостазиопатиями: Монография. Самара 2003; 190 с.
32. Нетяженко В.З., Крамарева В.Н., Ена Я.М., Сушко Е.А. Реологические свойства крови у больных инфарктом миокарда. *Врач дело* 1992; 1: 15-21.
33. Пак С., Синельникова М., Цукерман Д., Бурячковская Л. Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза при эндотоксинемии и коррекция их ингибитором биосинтеза простагландинов индометацином. *Биологич науки* 1987; 1: 68-72.
34. Фирсов Н.Н. Реологические свойства крови и патология сердечно-сосудистой системы. *Тромб гемост реолог* 2002; 2(10): 26-8.

Поступила 24/04-2007

Эффективность карведилола в комплексной терапии больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Р.М. Шакирова, А.С. Галявич

Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

Carvedilol effectiveness in complex treatment of patients with arterial hypertension, coronary heart disease, and Type 2 diabetes mellitus

R.M. Shakirova, A.S. Galyavich

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

Цель. Оценить эффективность карведилола у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с и без сахарного диабета (СД).

Материал и методы. В исследовании участвовали 27 пациентов с мягкой и умеренной АГ с различными функциональными классами стенокардии напряжения. У 13 больных в анамнезе отмечен СД. Карведилол назначали в стартовой дозе 6,25-12,5 мг/сут. Исходно и по завершению исследования оценивались клиническое состояние больного, биохимические показатели крови и результаты суточного мониторирования электрокардиограммы.

Результаты. Регулярный прием карведилола способствует достоверному снижению частоты сердечных сокращений, артериального давления, микроальбуминурии, количества и длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии с различными нарушениями ритма, без существенных изменений метаболических показателей крови у больных в сочетании и без СД.

Заключение. Карведилол показал свою эффективность у больных СД в комплексной терапии ИБС и АГ.

Ключевые слова: карведилол, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония.

Aim. To assess carvedilol effectiveness in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH), with or without associated diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study included 27 participants with mild to moderate AH and effort angina of various functional classes. Thirteen patients also had DM in anamnesis. Carvedilol was administered in initial dose of 6,25-12,5 mg/d. At baseline and in the end of the study, clinical status, blood biochemistry, and 24-hour ECG monitoring data were analyzed.

Results. In patients with or without DM, regular carvedilol therapy facilitated significant decrease in heart rate, blood pressure, microalbuminuria, frequency and duration of pain and silent ischemia episodes with various rhythm disturbances. Carvedilol therapy was not associated with substantial metabolic disturbances.

Conclusion. Carvedilol was effective in complex CHD and AH treatment among DM patients.

Key words: Carvedilol, diabetes mellitus, coronary heart disease, arterial hypertension.

β -адреноблокаторы (β -АБ) – одна из широко применяемых групп сердечно-сосудистых средств при лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сердечных аритмий. Однако применение их ограничено у больных сахарным диабетом (СД) в связи с возможным неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен, на периферическое кровообращение, тонус бронхов и т.д. [1].

Карведилол является неселективным β -АБ с сосудорасширяющим эффектом, обусловленным блокадой α -адренорецепторов.

Анализ некоторых клинических исследований обнаружил снижение абсолютного риска смертности под влиянием β -АБ (бисопролола, метопролола и карведилола) у больных СД, однако оно было выражено меньше, чем у пациентов без него. Одновременно в ряде исследований карведилола результаты лечения и смертность, не отличались у больных СД и с нормальным углеводным обменом. Переносимость препарата также не зависела от наличия СД [3,4].

Цель исследования – изучить клинико-гемодинамическую эффективность и переносимость β -АБ карведилола (Таллитон, ЭГИС, Венгрия) в комплексной терапии АГ и ИБС у больных СД 2 типа (СД-2) и без СД.

Материал и методы

Проспективное, открытое исследование проведено сравнительным методом. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца.

Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст > 18 лет; мягкая и умеренная АГ: 140 мм рт.ст. < систолическое артериальное давление (САД) < 180 мм рт.ст. и /или 90 мм рт.ст. < диастолическое АД (ДАД) < 110 мм рт.ст.; инсулиннезависимый СД-2 в стадии компенсации или субкомпенсации; синусовый ритм; отсутствие протеинурии.

Критериями исключения служили: САД < 85 мм рт.ст.; атриовентрикулярная блокада II-III степеней; синдром слабости синусового узла; период < 2 месяцев после острых коронарных событий (ОКС), эпизодов тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения; бронхиальная астма; хронические обструктивные заболевания легких с бронхоспастическим компонентом; декомпенсированный инсулиннезависимый СД; тяжелая печеночная недостаточность; хронический алкоголизм; указания на непереносимость β -АБ в анамнезе; протеинурия; фибрилляция предсердий.

В исследование были включены 27 больных (13 мужчин и 14 женщин) в возрасте 49-72 лет, средний возраст – 59 лет. У всех больных была диагностирована ИБС: стено-

кардия напряжения I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов наблюдалась у 1 (3,70%), II ФК – у 14 (51,86%), III ФК – у 12 (44,44%) больных; у 11 (40,7%) в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 13 (48,15%) больных СД и 2 группа – 14 (51,85%) больных без СД.

Карведилол назначали в стартовой дозе 6,25-12,5 мг/сут.; в дальнейшем титровали дозу каждые 14 дней (до максимально переносимой или «целевой»). Целевая доза карведилола – 50 мг/сут.

Исходно и по завершению терапии оценивалось клиническое состояние пациента, учитывалось количество и длительность ишемических приступов в сутки, а также доза нитросодержащих препаратов; определялись биохимические показатели крови: тест толерантности к глюкозе (ТТГ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП); уровень микроальбуминурии (МАУ) определялся тест-полоской в утренней порции мочи, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ. СМ ЭКГ проводили в течение 24 часов. Изучали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), эпизоды болевой и безболевой ишемии, количество одиночных желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), парных ЖЭС и НЖЭС, пароксизмы желудочковой и наджелудочковой тахикардии (ЖТ и НЖТ).

Контроль клинического состояния пациентов и ЭКГ выполняли через 2, 4, 8 и 12 недель от начала приема препарата. Антигипертензивный эффект препарата оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 12 недель терапии).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы Microsoft Excel 2003. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

На рисунке 1 представлена динамика ЧСС на фоне терапии. В обеих группах отмечено достоверное уменьшение ЧСС через 3 месяца лечения ($p < 0,01$), причем более выраженный эффект наблюдался в группе больных без СД ($p < 0,01$).

На рисунках 2 и 3 показана динамика САД и ДАД у больных исследуемых групп. На фоне терапии отмечено достоверное снижение САД и ДАД ($p < 0,01$), причем без значимых различий в группах без СД и с СД.

В таблице 1 отражена динамика количества и длительности ишемических приступов в сутки, а также изменение дозы нитратов у больных без СД и СД на фоне приема карведилола. В обеих исследуемых группах наблюдалось уменьшение количества и длительности ишемических приступов ($p < 0,01$), причем больший эффект был зарегистрирован в группе больных СД ($p < 0,05$). Доза принимаемых нитратов достовер-

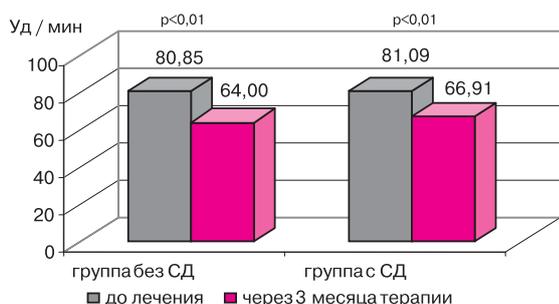


Рис. 1 Изменение ЧСС на фоне приема карведилола.

но снизилась в обеих группах, за период наблюдения ($p < 0,01$), полученные данные достоверно между собой не отличались.

В таблице 2 представлены биохимические показатели крови и изменения МАУ у больных до и после приема препарата. Достоверного влияния карведилола на биохимические показатели крови в исследуемых группах не получено. Уровень МАУ на фоне терапии достоверно снизился как в группе больных без СД, так и СД ($p < 0,01$), причем наибольшее снижение МАУ было отмечено в группе больных без СД ($p < 0,01$).

По результатам СМ ЭКГ в группе больных без СД после лечения карведилолом получено достоверное снижение частоты эпизодов болевой и безболевой ишемии на фоне лечения ($p < 0,05$). По остальным показателям статистически достоверные данные отсутствовали.

В группе больных СД наблюдалось достоверное снижение количества безболевой ишемии ($p < 0,01$), пароксизмов ЖТ и НЖТ ($p < 0,01$), количества одиночных НЖЭС ($p < 0,05$). На рисунке 4 отражена динамика количества эпизодов безболевой ишемии в исследуемых группах. В обеих группах было зарегистрировано статистически значимое снижение числа эпизодов безболевой ишемии, особенно в группе больных СД ($p < 0,01$).

Из 27 пациентов, включенных в исследование, выбыли 3 в течение первых двух недель от

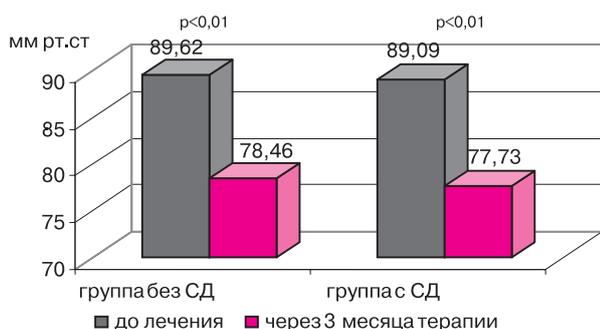


Рис. 3 Динамика ДАД в исследуемых группах.

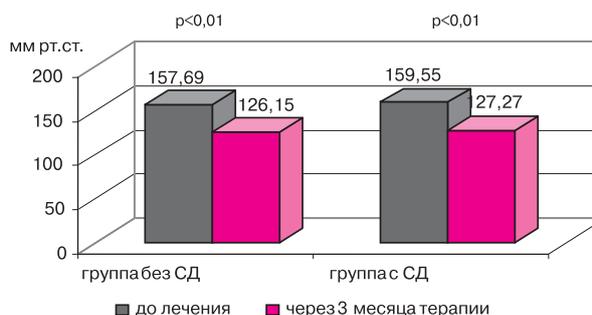


Рис. 2 Динамика САД в исследуемых группах.

начала лечения: 1 (3,7%) – кожная аллергическая реакция (группа с СД), 1 (3,7%) – ортостатическая гипотензия (группа с СД), 1 (3,7%) – артериальная гипотония (группа без СД).

Средняя доза карведилола в группе в целом составила $42,08 \pm 20,29$ мг, в группе больных СД – $47,73 \pm 18,39$ мг и в группе больных без СД – $37,31 \pm 21,30$ мг.

Обсуждение

Проведенное исследование показало эффективность применения карведилола в лечение больных ИБС и АГ при наличии и отсутствии СД. Отмечается достоверное снижение ЧСС, уровня АД в течение 3 месяцев применения карведилола, что совпадает с результатами работ отечественных исследователей [5,6]. В исследовании GEMINI (Glycemic Effects in diabetes Mellitus: carvedilol-metoprolol IN hypertensives), изучавшем эффективность карведилола у больных СД и АГ, были получены аналогичные результаты. Использование карведилола у данной группы больных способствовало достоверному снижению альбуминурии, а также уменьшению частоты диагностики новых случаев МАУ [7]. В настоящем исследовании были получены схожие результаты: через 3 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение МАУ у пациентов с СД. Показатели липидного спектра (ЛС) по данным зарубежных и отечественных авторов за 3-6 меся-

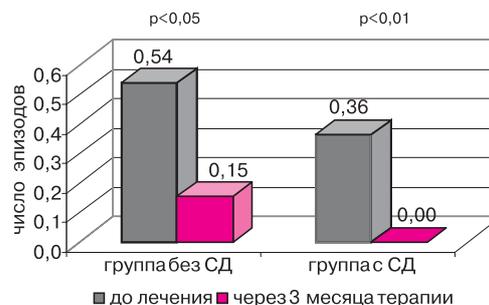


Рис. 4 Динамика частоты безболевой ишемии в исследуемых группах.

Таблица 1

Количество, продолжительность ишемических приступов и суточная доза нитратов при лечении карведилолом у больных СД и без СД

показатели	группа без СД			группа с СД		
	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р
количество ишемических приступов (сут.)	3,08±0,16	0,77±0,11	<0,01	2,54±0,12	0,36±0,08	<0,01
длительность приступов (мин)	7,70±0,69	2,54±0,34	<0,01	6,36±0,47	1,45±0,34	<0,01
суточная доза нитратов (мг)	30,77±3,80	9,23±2,36	<0,01	23,64±2,36	4,54±1,25	<0,01

Таблица 2

Динамика показателей углеводного, липидного обменов и МАУ у больных СД и без СД

Показатели	группа без СД			группа с СД		
	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,43±0,11	4,65±0,08	нд	6,33±0,26	6,13±0,18	нд
Гликемия ч/з 2 часа	5,75±0,12	5,73±0,07	нд	8,83±0,34	8,35±0,28	нд
ОХС (ммоль/л)	5,79±0,33	5,59±0,20	нд	5,84±0,17	5,71±0,12	нд
ТГ (ммоль/л)	1,80±0,14	1,79±0,11	нд	2,64±0,25	2,59±0,17	нд
ЛВП (ммоль/л)	1,04±0,08	1,24±0,07	нд	0,99±0,04	1,30±0,05	нд
ЛНП (ммоль/л)	3,09±0,37	2,84±0,35	нд	2,93±0,20	2,81±0,22	нд
МАУ (мг/дл)	13,85±3,07	2,31±1,25	<0,01	21,82±2,17	10,91±2,50	<0,01

Примечание: нд – недостоверно; ОХС – общий холестерин.

Таблица 3

Показатели СМ ЭКГ у больных СД и без СД

показатели	группа без СД			группа с СД		
	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р
ЧСС max (уд/мин)	130,23±5,45	120,15±6,81	нд	120,45±2,53	112,00±5,05	нд
ЧСС min (уд/мин)	54,85±2,52	52,92±2,69	нд	50,45±0,81	47,00±2,42	нд
ЧСС сред. (уд/мин)	78,92±3,48	73,08±3,78	нд	73,91±1,15	68,70±2,91	нд
кол-во эпизодов болевой ишемии	0,54±0,22	0,00±0,00	<0,05	0,00±0,00	0,10±0,04	нд
кол-во эпизодов безболевой ишемии	0,54±0,19	0,15±0,06	<0,05	0,36±0,10	0,00±0,00	<0,01
кол-во одиночных ЖЭС	54,54±13,38	52,54±21,02	нд	2401,7±1072,8	1156,10±477,59	нд
кол-во парных ЖЭС	0,00±0,00	0,31±0,17	нд	48,54±15,82	48,70±19,88	нд
пароксизмы ЖТ	0,08±0,04	0,08±0,04	нд	0,73±0,23	0,00±0,00	<0,01
кол-во одиночных НЖЭС	42,77±8,57	36,77±16,77	нд	41,36±8,18	17,50±3,63	<0,05
кол-во парных НЖЭС	0,54±0,25	0,61±0,21	нд	0,09±0,04	0,10±0,04	нд
пароксизм НЖТ	1,15±0,51	0,31±0,10	нд	0,82±0,18	0,00±0,00	<0,01

Примечание: нд – недостоверно.

цев применения карведилола существенно не изменялись; таким образом, препарат является метаболически нейтральным [6,7]. Хотя, украинские коллеги отмечают улучшение ЛС в виде достоверного снижения ОХС и ХС ЛНП с параллельным повышением ХС ЛВП у пациентов с II-III ФК стенокардии напряжения на фоне 3-месячного приема карведилола [8].

В настоящей работе произошло уменьшение эпизодов болевой и безболевой ишемии, с сокращением потребления суточной дозы нитратов. В работах отечественных авторов были подтверждены подобные результаты: прием карведилола в течение 6 месяцев снижает процентное отношение больных стенокардией от исходного уровня, с уменьшением приема как пролонгированных, так и короткодействующих нитратов [5]. В работе отмеча-

ется уменьшение случаев нарушений ритма, что совпадает с полученными результатами. Произошло достоверное снижение количества ЖЭС и НЖЭС, а также уменьшение пароксизмов ЖТ и НЖТ, что подтверждается результатами исследования CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), показавшего уменьшение не числа злокачественных желудочковых аритмий, всех суправентрикулярных аритмий и фибрилляции предсердий при назначении карведилола [9].

Выводы

Лечение карведилолом (Таллитон) приводит к достоверному снижению ЧСС, АД, количества и длительности ишемических приступов, а также сокращению суточной до-

зы нитратов у больных АГ и ИБС без СД и на фоне СД.

Снижение числа и длительности ишемических приступов в большей степени наблюдается в группе больных СД.

Длительное (12-недельное) лечение карведилолом не вызывает существенных метаболических изменений у больных СД.

При применении карведилола происходит статистически значимое снижение МАУ у всех

пациентов, причем в большей степени у больных без СД.

По данным СМ ЭКГ лечение карведилолом приводит к достоверно уменьшает число эпизодов безболевой ишемии, причем в большей степени у больных СД.

По данным СМ ЭКГ в группе больных СД на фоне терапии карведилолом отмечается уменьшение числа случаев пароксизмов ЖТ и НЖТ, а также количества одиночных НЖЭС.

Литература

1. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 5A): 76-80.
2. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146: 848-53.
3. Mohacs P, Fowler MB, Krum H, et al. Should physicians avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes? Results of the COPERNICUS study. *Circulation* 2001; 104 (Suppl.II): II-754.
4. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 803-9.
5. Нестерова И.В., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А. и др. Существуют ли различия в эффектах бета-адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью? *Кардиология СНГ* 2005; 3: 73-8.
6. Маркова Л.И., Радзевич А.Э. Опыт длительного применения карведилола у больных артериальной гипертонией II степени. *РКЖ* 2006; 3: 63-7.
7. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
8. Волков В.И., Тучинская М.А., Серик С.А. Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Укр тер ж* 2004; 1: 77-80.
9. Dargie HJ. Carvedilol post-infarct survival controlled evaluation (CAPRICORN): a multinational, randomized, double blind study on the effects of carvedilol on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after MI. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2001.

Поступила 23/05-2007

Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ

С.А. Шальнова^{1,2}, А.Д. Деев¹, О.В. Вихирева¹ от имени участников исследования*

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий; ²Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. Москва, Россия

Arterial hypertension: ambulatory patients' point of view. First results of GARANT Study

S.A. Shalnova^{1,2}, A.D. Deev¹, O.V. Vikhireva¹ on behalf of the Study Working Group*

¹State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Для изучения осведомленности пациентов об артериальной гипертензии (АГ), методах лечения и профилактики, а также оценки приверженности лечению, при поддержке компании КРКА было проведено исследование ГАРАНТ (Фармакоэпидемиология Артериальной гипертензии в реальной Амбулаторно-поликлинической практике).

Материал и методы. В исследовании принимали участие врачи и пациенты 99 лечебно-профилактических учреждений из 63 городов России. На вопросы врачей ответили 9214 пациентов, из них 3189 мужчин и 6025 женщин. Средний возраст респондентов составил 54,7 года.

Результаты. Анализ информации о том, знают ли пациенты свой уровень артериального давления (АД), показал достаточно высокую информированность: 86,8% респондентов ответили на этот вопрос положительно. Вместе с тем, свой уровень холестерина (ХС) знает только треть обследованных. Более 70% мужчин и 80% женщин осведомлены, что АГ является фактором риска (ФР). АГ является абсолютным лидером среди ФР в глазах пациентов. Ни один из множества других упомянутых ФР не превысил трети, за исключением злоупотребления алкоголем (42,2% и 35,8% у мужчин и женщин соответственно) и курения (38,4% и 30,9% соответственно).

Заключение. Если часть проблемы – выявление повышенного АД, объяснение пользы и возможного вреда назначенной терапии и методов немедикаментозной профилактики, в полной мере нужно адресовать врачу, то воспитание приверженности лечению и стремление изменить образ жизни должны поддерживаться самим пациентом, семьей и обществом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, информированность, лечение, приверженность.

Aim. To study patients' awareness on arterial hypertension (AH), its treatment and prevention, as well as to investigate AH therapy compliance, the GARANT Study (Pharmacoepidemiology of ARterial HyperteNsion in Real-World Ambulatory PracTice) was performed, supported by KRKA company.

Material and methods. Doctors and patients from 99 clinics in 63 Russian cities participated in the study. In total, 9214 patients (3189 men, 6025 women; mean age 54,7 years) responded to this doctor-performed survey.

Results. AH awareness was high enough, with as many as 86,8% of the patients knowing their blood pressure (BP) level. At the same time, only every third participant knew his or her cholesterol (CH) level. More than 70% of men and 80% of women knew that AH is a risk factor (RF). From the patients' point of view, AH was the leading RF. Awareness on the other RF was below 33%, with only two exceptions: alcohol (42,2% for men, 35,8% for women) and smoking (38,4% and 30,9%, respectively).

Conclusion. While doctors are fully responsible for high BP diagnostics and explanation of pharmaceutical and non-pharmaceutical therapy benefits and risks to their patients, treatment compliance and lifestyle modification should be supported by patients themselves, their families, and society as a whole.

Key words: Arterial hypertension, risk factors, awareness, therapy, compliance.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что артериальная гипертензия (АГ) или повышенное артериальное давление (АД) является важнейшим фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО)[1-4]. Распространенность АГ в России за последние 10-15 лет существенно не изменилась [5,6]. Известно, что она напрямую зависит от частоты новых случаев, которая определяется успехами первичной профилактики. В то же время непременным условием эффективного снижения АД и улучшения прогноза жизни пациентов служит правильное отношение пациента к своему здоровью. Важно, чтобы больные АГ регулярно получали адекватную терапию, знали о ФР ССО, занимали активную позицию, изменяя образ жизни. Как увеличить приверженность лечению у больных АГ, какие факторы влияют на этот показатель — пытаются определить практически во всех развитых странах, т.к. заболеваемость АГ достаточно велика, а разрыв между лечением и достижением целевых цифр АД остается весьма существенным [4,7-12].

Для изучения подходов к решению данной задачи при поддержке компании КРКА (Словения) было проведено исследование ГАРАНТ (Фармакоэпидемиология Артериальной гипертензии в реальной Амбулаторно-поликлинической практике).

Целью первого этапа исследования явилась оценка осведомленности пациентов об АГ, ее опасности, методах лечения и профилактики, а также приверженности лечению.

Материал и методы

В исследовании принимали участие врачи и пациенты 99 лечебно-профилактических учреждений из 63 городов России. Каждый врач в течение одного дня последовательно включал в исследование всех обратившихся к нему пациентов. Во время визита регистрировались социально-демографические характеристики, включая пол, возраст, уровень образования. Каждый пациент, независимо от цели обращения в поликлинику, самостоятельно отвечал на вопросы, касающиеся его знаний о ФР и опасности АГ, предпочтительных методах лечения и профилактики. Заполненная анкета передавалась врачу. Всем пациентам измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Статистический анализ результатов проводили с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (версия 6.12) [13]. Использовали как стандартные методы описательной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений, ошибок, квантилей и ранговых статистик и т.д., так и известные критерии значимости: χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Ответ получен от 9214 пациентов, из них 3189 мужчин и 6025 женщин. Средний возраст респондентов составил 54,7 года. Более 40% обращающихся в поликлинику находятся в возрастном диапазоне 55 до 74 года. Более 10% приходилось на долю лиц ≥ 75 лет. Это обстоятельство, безусловно, следует учитывать при расчетах объемов медицинской помощи и диагностических обследований. Важно знать, какая профилактическая работа должна проводиться именно для этого контингента. Остальные пациенты были люди трудоспособного возраста.

Анализ информации о том, знают ли пациенты свой уровень АД, показал достаточно высокую информированность: 86,8% респондентов ответили на этот вопрос положительно. Средние значения нормального АД, по мнению пациентов, составляют для систолического АД (САД) — 124 мм рт. ст., для диастолического (ДАД) — 79 мм рт.ст., что соответствует рекомендуемым величинам. Вместе с тем, свой уровень холестерина (ХС) знает только треть обследованных. Можно предполагать, что опасность повышенного ХС еще недостаточно оценивается населением.

Более 70% мужчин и 80% женщин осведомлены, что АГ служит ФР развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта (рисунок 1). Таким образом, АГ является абсолютным лидером среди ФР в глазах пациентов, что можно объяснить, в т.ч., внедрением Федеральной Целевой Программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Ни один из множества других ФР не превысил трети, за исключением злоупотребления алкоголем — 42,2% и 35,8% соответственно, у мужчин и женщин, и курения — 38,4% и 30,9% соответственно. Обращает на себя внимание, что именно мужчины чаще упоминают последние два ФР.

При анализе распространенности АГ в амбулаторно-поликлинической практике оказалось, что, по мнению пациентов, этот показатель составляет 47,4%. Врачи поставили диагноз АГ 63,2% обратившимся; при анализе данных исследования частота АГ равна 68,9%. Это означает, что 5,7% врачей и 21,1% пациентов не знают о наличии повышенного АД. Средняя длительность АГ составляет $8,5 \pm 1,0$ лет, а продолжительность лечения — $6,2 \pm 0,5$ лет. Отмечается очевидное запаздывание начала лечения, что, безусловно, находит свое отражение в недостаточной эф-

Таблица 1

Оценка пациентами методов профилактики и лечения АД

	Диета	Отказ от курения	Регулярная ФА	Прием лекарств
Какие методы, по Вашему мнению, необходимы для снижения АД?				
Мужчины	42,2 2,5	39,9 2,6	44,8 2,6	64,3 2,5
Женщины	54,1 2,2	23,7 2,1	24,5 1,4	72,7 2,3
Что Вы сами используете для снижения АД?				
Мужчины	29,1 2,4	15,4 1,3	26,3 2,5	69,2 2,6
Женщины	36,0 2,0	8,0 1,0	12,4 1,2	77,0 2,0

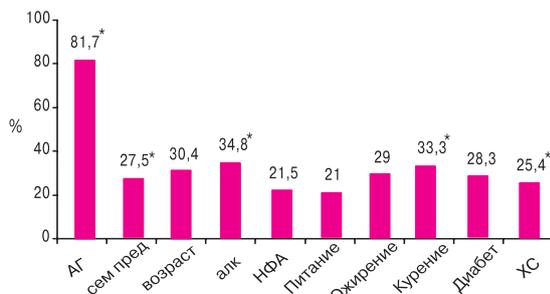
фективности антигипертензивной терапии. В то же время принимают лекарственную терапию > 60% мужчин и 80% женщин с АГ. Соответственно, лечатся эффективно ~ 15% мужчин и 23,6% женщин, страдающих повышенным АД – весьма драматичный разрыв между показателями лечения и его эффективностью (рисунок 2).

Каковы причины того, что 38,8% пациентов, сознавая опасность АГ, тем не менее, нерегулярно принимают лекарства? Несмотря на то, что ответы на этот «вечный» вопрос уже известны, мало что предпринимается для решения этой проблемы в условиях реальной клинической практики. Из тех, кто нерегулярно лечится в настоящем исследовании, ~ 30,0% мужчин и женщин забывают принимать лекарства (рисунок 3). Обращает на себя внимание, что 45% мужчин и 40% женщин не принимают лекарства по причине хорошего самочувствия. Самостоятельное изменение и даже прекращение терапии вообще свойственно пациентам; в исследовании ПРЕМЬЕРА таких больных было ~ 30%. Данная причина нерегулярного приема лекарственной терапии «кочует» из исследования в исследование [14]. Настораживает тот факт, что ~ 15% обследованных нерегулярно принимают лекарства, потому что «боятся привыкнуть». Эта причина представляется несколько странной, т.к. врачи стремятся именно к тому, чтобы больной привык принимать препараты и, таким образом, обезопасил себя от развития ССО. Пациент же, к сожалению, вкладывает в постоянный

прием лекарств совершенно иной смысл. Безусловно, это следствие неправильного объяснения врачом, который не информировал больного о соотношении пользы и вреда при приеме лекарственных препаратов. ~ 7% респондентов считают, что лечение АГ дорого, и этим объясняют его нерегулярность. Эту причину также можно объяснить недостаточно эффективной разъяснительной работой врачей, и примерно с такой же частотой она упоминается в других исследованиях [13].

Отрадно, что большинство больных (72%) обеспокоены наличием у них повышенного АД, однако каждый четвертый (24,5%) не сильно волнуется, и 3,4% совсем не думают о том, что имеют повышенное АД. Становится понятно, почему только 45,3% обследованных ежедневно измеряют АД. Через день измеряют АД 14,2% пациентов, 32,1% измеряют его один раз в неделю и реже, немного более 8% не измеряют АД вообще.

Весьма поучительна оценка пациентами методов профилактики и лечения АД, которая представлена в таблице 1. Около половины пациентов декларируют, что правильное питание может снизить АД, но только 34,8% используют этот метод в своей жизни. Каждый пятый больной признает, что прекращение курения способствует снижению АД, но готовность отказаться от сигарет демонстрируют лишь 9,5%. При этом мужчины склонны чаще следовать этому совету для снижения АД. Регулярную физическую ак-



Примечание: * - достоверно выше у мужчин; сем пред - семейная предрасположенность; Алк - алкоголь; НФА - низкая физическая активность.

Рис. 1 Факторы, увеличивающие риск развития ИМ и/или мозгового инсульта.

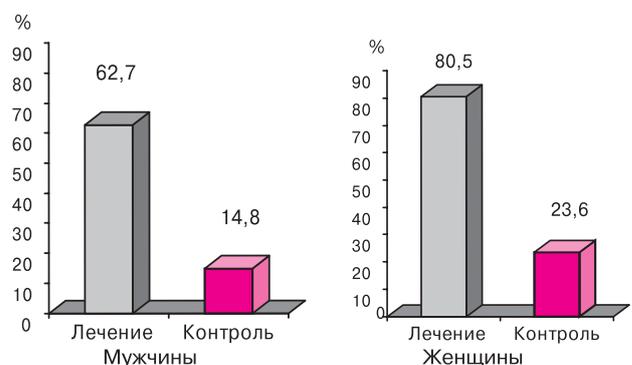


Рис. 2 Лечение и его эффективность у больных АГ в исследовании ГАРАНТ.

тивность (ФА) декларируют 28%, а используют 15,5% пациентов. Единодушие пациенты демонстрируют лишь в том случае, когда речь идет о лекарственных препаратах. Более 70% пациентов считают, что главным в профилактике АД является прием антигипертензивной терапии. Обнадуживает тот факт, что и на практике респонденты декларируют прием лекарства примерно в таком же проценте случаев.

В настоящем исследовании ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента (ИАПФ) были упомянуты 49% больных; диуретики (Д) принимали 23%; 19,3% использовали β-адреноблокаторы (β-АБ) и 10,5% принимали антагонисты кальция (АК); комбинированные препараты использовали 12,9% пациентов. Только 16 раз были упомянуты блокаторы рецепторов ангиотензина II. Создается впечатление, что женщинам чаще назначают ИАПФ, АК и Д, тогда как β-АБ принимают одинаково часто мужчины и женщины.

В заключение следует отметить, что несмотря на то, что частота распространения АГ в России за последние годы не изменилась, осведом-

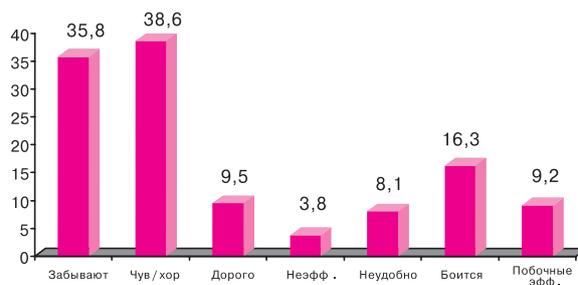


Рис. 3 Причины нерегулярного приема лекарственных препаратов (мнение пациентов).

ленность об АГ среди пациентов, обращающихся в лечебно-профилактические учреждения городов, высокая. Достаточное число больных сознают опасность ССО вследствие повышенного АД. Однако разрыв между информацией и осознанием, и далее изменением положения, среди пациентов еще очень велик. И если часть проблемы, выявление повышенного АД, объяснение пользы и возможного вреда назначенной терапии и методов немедикаментозной профилактики, в полной мере нужно адресовать врачу, то воспитание приверженности лечению и стремление изменить образ жизни должны поддерживаться самим пациентом, семьей и обществом.

Литература

1. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: Эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5(9): 551-8.
3. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. Arch Intern Med 1992; 152: 56-64.
4. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2007; 25: 1105-87.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
6. Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Баланова Ю.А. и др. Динамика распространенности артериальной гипертонии среди мужского и женского населения Москвы с 1984 по 2001 г. Профил забол укреп здор 2002; 4: 15-9.
7. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2001; 11: 14-9.
8. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 17-21.
9. Hajar R, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003; 290(2): 199-206.
10. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363-9.
11. Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczech R, et al. Steering Committees of the programmes NATPOL PLUS, SMS, the Polish 400-Cities Project. Blood Press Suppl 2005; 2: 10-6.
12. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. J Hypertens 2007; 25(70): 1491-8.
13. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, -1990.
14. С.А Шальнова, А.Д.Деев, Ю.А.Карпов. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 2: 73-80.

Поступила 27/06-2007

* Выражаем глубокую благодарность фирме KRKA за поддержку, а также участникам исследования ГАРАНТ, которые заинтересованно и кропотливо выполняли необходимую работу в 63 городах России: Архангельск, Астрахань, Барнаул, Белгород, Благовещенск, Брянск, Великий Новгород, Владивосток, Владимир, Волгоград, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Иваново, Ижевск, Иркутск, Казань, Калининград, Калуга, Кемерово, Киров, Краснодар, Красноярск, Курган, Курск, Липецк, Москва, Московская область, Мурманск, Н. Новгород, Новокузнецк, Новосибирск, Омск, Орел, Оренбург, Пенза, Пермь, Петрозаводск, Пятигорск, Ростов-на-Дону, Рязань, С.-Петербург, Самара, Саратов, Смоленск, Ставрополь, Сургут, Сыктывкар, Тамбов, Тверь, Тольятти, Томск, Тула, Тюмень, Улан-Удэ, Ульяновск, Уфа, Хабаровск, Чебоксары, Челябинск, Чита, Якутск, Ярославль.

Особенности течения артериальной гипертензии в сочетании с туберкулезным процессом и возможности ее медикаментозной коррекции

Н.Ю. Клименко, Н.В. Дроботья, А.А. Кастанаян, В.В. Калтыкова, Э.Ш. Гусейнова
Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Arterial hypertension in tuberculosis patients: clinical course and pharmaceutical control

N.Yu. Klimenko, N.V. Drobotya, A.A. Kastanayan, V.V. Kaltykova, E.Sh. Guseynova
Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Определить частоту возникновения, особенности патогенеза артериальной гипертензии (АГ) у больных туберкулезом (ТБ) и эффективность ее коррекции фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ 489 историй болезни больных ТБ различной локализации и обследованы 42 пациента с сочетанием АГ и ТБ. В рамках исследования оценивали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), морфофункциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) на основе эхокардиографии, особенности вегетативных влияний на гемодинамику по показателям variability сердечного ритма, степень эндотелиальной дисфункции на основании определения уровня фактора Виллебранда и пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. Проведенный анализ позволил установить высокую частоту сочетания АГ и ТБ. Особенности АГ у данного контингента больных являлись высокий процент «non-dippers» и «night-pickers» по данным СМАД, гиперсимпатикотония, выраженное ремоделирование ЛЖ и тенденция к гипертрофии правых отделов сердца, нарушение функции эндотелия. 12-недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприла (4,0 мг) и индапамида (1,25 мг) способствовала положительной динамике выявленных нарушений в основных звеньях патогенезе АГ у больных ТБ.

Заключение. Сочетание АГ и ТБ оказывает существенное негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Включение в схему лечения этих больных комбинации периндоприла и индапамида обеспечивает антигипертензивный эффект и способствует относительной нормализации основных механизмов регуляции АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, туберкулез, суточное мониторирование артериального давления, эндотелиальная дисфункция, Нолипрел® форте.

Aim. To assess arterial hypertension (AH) prevalence, pathogenesis, and effectiveness of fixed-dose perindopril and indapamide combination in tuberculosis (TB) patients.

Material and methods. In total, 489 case records of patients with TB of various localization were analyzed; 42 patients with TB and AH were examined. Dynamics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters, left ventricular (LV) morphology and function (echocardiography data), vegetative effects on hemodynamics (heart rate variability), and endothelial function (von Willebrand factor level measurement, reactive hyperemia test) were investigated.

Results. The rates of AH and TB combination were quite high. These patients were characterized by “non-dipper” and “night-peaker” 24-hour BMP profiles, hypersympathicotonia, LV remodeling, right heart hypertrophy tendency, and endothelial dysfunction. Twelve-week therapy with fixed-dose combination of perindopril (4,0 mg) and indapamide (1,25 mg) was associated with positive dynamics of pathogenetic disturbances in AH and TB patients.

Conclusion. AH and TB combination negatively affects cardiovascular system. Treatment with perindopril and indapamide combination provides antihypertensive effect and normalizes main mechanisms of BP regulation.

Key words: Arterial hypertension, tuberculosis, 12-hour blood pressure monitoring, endothelial dysfunction, Nolicapril® forte.

Артериальная гипертензия (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. С другой стороны, во всем мире смертность от туберкулеза (ТБ) в настоящее время выше, чем от любого другого инфекционного заболевания. По прогнозам ВОЗ в ближайшие 10 лет ТБ в России останется одной из 10 ведущих причин заболеваемости и смертности трудоспособного населения.

Исходя из статистических данных о высокой распространенности этих заболеваний, увеличивается вероятность их сочетания. Можно предположить, что они способствуют взаимному прогрессированию, ухудшают прогноз и снижают эффективность лечения.

Несмотря на то, что в последнее время получено большое количество новых данных о патогенезе АГ, литературные источники содержат единичные сведения о частоте сочетания АГ и ТБ (АГ + ТБ), а также особенностях течения, патогенеза и лечения АГ на фоне туберкулезного процесса. При этом работы, касающиеся рассматриваемой проблемы, датируются 80-90-ми годами прошлого века.

В числе возможных патогенетических механизмов поражения сердца и сосудов при ТБ рассматриваются туберкулезная интоксикация [1], дисфункция вегетативной нервной и эндокринной систем [2,12], активация ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и простагландинов группы F 2α [3,4], нарушение функции эндотелия сосудов [5].

АГ + ТБ ставит крайне непростую задачу подбора и обоснования рациональной медикаментозной терапии у этой группы больных. Согласно литературным данным, большинство противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид, протионамид) значительно снижают концентрацию антигипертензивных средств в плазме крови, таких как блокаторы медленных кальциевых каналов и β -адреноблокаторов [6]. Более того, нефротоксичность аминогликозидов (стрептомицин, канамицин) усугубляется при их комбинации с петлевыми диуретиками и антагонистами кальция [7].

Таким образом, вопрос о выборе оптимальной антигипертензивной терапии у больных АГ + ТБ, является актуальным и практически значимым. При этом необходимо учитывать не только способность препарата эффективно

снижать артериальное давление (АД), но также его индивидуальные, органопротективные свойства. Выбор должен определяться такими факторами, как кратность приема и отсутствие нежелательных побочных эффектов. Этим требованиям соответствует фиксированная комбинация ингибитора АПФ (ИАПФ) – периндоприла и тиазидоподобного диуретика – индапамида.

Исходя из вышеизложенного, была поставлена цель исследования – определить частоту возникновения, особенности патогенеза АГ у больных ТБ и эффективность ее коррекции фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел® форте, Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

Были проанализированы 489 историй болезни пациентов с ТБ различной локализации. Результат анализа показал, что в 38,5% случаев отмечалось АГ + ТБ различной локализации, средний возраст больных составил $51,4 \pm 2,3$ года, большинство пациентов (84,5%) были в возрасте 40-69 лет. При этом независимо от возраста, впервые выявленная АГ несколько чаще отмечалась у мужчин, чем у женщин – 13,7% vs 8,5%, в то время как распространенность АГ была несколько выше среди женщин – 40,8% vs 31,2% соответственно, возможно, ввиду лучшей информированности женщин об имеющемся у них заболевании. Следует отметить, что у больных ТБ частота АГ нарастала с увеличением возраста пациентов, однако первоначальный рост заболеваемости отмечался примерно на 10 лет раньше – в возрасте 30-39 лет.

Статистически достоверных различий уровня АД в зависимости от форм ТБ и бацилярности не было. С учетом того, что частота распространения АГ у больных ТБ сопоставима с распространенностью АГ в популяции, которая составляет ~ 40% [8], обращает на себя внимание тот факт, что наибольший процент больных АГ + ТБ приходится на возраст $51,4 \pm 2,3$ года. Однако на возрастную группу 40-59 лет приходится только 29,1% частоты возникновения АГ, а более высокая распространенность АГ (65,2%) выявляется в возрасте > 60 лет [9]. Эти сообщения дают основание полагать, что причиной раннего развития АГ у больных с сочетанной патологией может быть негативное влияние туберкулезного процесса на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС).

Таким образом, анализ архивного материала опровергает традиционное представление о преобладании у больных ТБ артериальной гипотонии [10-12,15] и свидетельствует о необходимости поиска и обоснования способов адекватной коррекции АГ.

В ходе исследования были отобраны 42 пациента с АГ I-II степеней согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 в сочетании с активным туберкулезным процессом различной локализации без выделения микобактерий. Данная группа представлена больными, среди которых были 28 (66,6%) мужчин и 14 (33,4%) женщин, средний возраст – $51,4 \pm 1,9$ года. Средняя длительность туберкулезного анамнеза у этих пациентов $11 \pm 1,93$ года, средняя

Клиническая характеристика больных

Показатель	Пациенты с сочетанием АГ и ТБ (n=42)
Мужчины/женщины; из них:	28/14
-больные ТБ легких (м/ж)	17/9
-с внелегочным процессом (м/ж)	11/5
Локализация процесса -инфильтративный ТБ легких	19
-фиброзно-кавернозный ТБ легких	7
-туберкулезный спондилит	7
-ТБ матки и придатков	5
-туберкулезные увеиты	1
-ТБ периферических лимфоузлов	3
Средний возраст, годы	51,4±1,9
Давность туберкулезного процесса:-впервые выявленный	12 больных
-прогрессирующий	30 больных
Средняя длительность АГ	5,3±1,16 лет
Семейный анамнез АГ	61,2%
Курение	69,2% больных
ИМТ	24,3±0,3 кг/м ²
Уровень АД (мм рт.ст.): - АГ I ст.	145/95,5±2,7
- АГ II ст.	165/99,5±2,2
Риск ССО: - Низкий	1
- Средний	22
- Высокий	19
- Очень высокий	-
АКС: стенокардия	-

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ст. – степень; АКС – ассоциированные клинические состояния.

длительность АГ – 5,3±1,16 года. Активность туберкулезного процесса была подтверждена клинико-рентгенологическими и лабораторными методами исследования.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

На первом этапе, исходя из цели исследования, все больные прошли стандартное общеклиническое обследование: общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, протромбиновый индекс, определение времени свертывания крови по Сухареву, общий анализ мочи с оценкой степени микроальбуминурии (МАУ), определение общего холестерина (ОХС), глюкозы крови, общего билирубина, трансаминаз, общего белка, фибриногена, фибрина, креатинина, мочевины, остаточного азота, С-реактивного белка.

С целью оценки возможной сопутствующей патологии, осложнений течения туберкулезного процесса и проводимой специфической терапии, выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и органов брюшной полости.

Состояние ССС и механизмов ее регуляции оценивали с помощью комплекса функциональных и лабораторных методов, включавших на этапе скрининга офисное измерение АД и регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ).

На основании суточного мониторирования АД (СМАД) рассчитывали усредненные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в течение суток (с.), в дневные (д.) и ночные (н.) часы, ЧСС, пульсовое АД (ПАД), индекс времени (ИВ), вариабельность (Var) АД; степень ночного снижения (СНС) АД. По данным эхокардиограммы (ЭхоКГ) в динамике оценивали показатели систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

Также определялась толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ) и систолическое давление в легочной артерии (рЛА). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (г/м²). За гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) принимали ИММЛЖ > 104 г/м² у женщин и > 110 г/м² у мужчин. Особенности вегетативных влияний на гемодинамику изучали путем последовательного анализа временных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР). Рассчитывали показатели, характеризующие уровень общей вегетативной регуляции сердца: SDNN-стандартное отклонение всех интервалов R-R, CV-индекс вариабельности интервалов R-R; АМо (амплитуду моды), Мо (мода), индекс напряжения (ИН) по методике Р.М. Баевского и коэффициент реакции (Кр) при активной ортостатической пробе (АОП). Функцию эндотелия (ФЭ) оценивали на основании динамики реографического индекса (РИ) в условиях пробы на реактивную гиперемии (ПРГ). В качестве показателя, характеризующего функцию эндотелия, определяли фактор Виллебранда (ФВ) иммуноферментным методом с помощью набора реагентов на основе моноклональных антител (Axis-Shield, Норвегия-Великобритания).

На втором этапе, с целью изучения возможности медикаментозной коррекции гемодинамических изменений у больных ТБ + АГ, в течение 12 недель был назначен Нолипрел® форте (Престариум® 4 мг + индапамид 1,25 мг) 1 раз в сутки. Доза препарата не изменялась в ходе исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica for Windows 6.0». В зависимости от вида распределения применяли t-критерий Стьюдента. Средние показатели представлены в виде M±SD.

Результаты и обсуждение

До лечения результаты офисного измерения АД составляли $165,7 \pm 2,9 / 99,5 \pm 1,4$ мм рт.ст.

При анализе СМАД пациентов с сочетанной патологией были выявлены повышенные значения всех показателей, отражающих «нагрузку давлением» за с., д. и н. Величина ПАД превышала норму у 62,5% больных, повышенная Вар САД выявлена у 35% больных д. и 47,5% больных н., ДАД — у 17,5% больных д. и 55% н. У больных АГ + ТБ также была отмечена высокая скорость утреннего подъема (УП) АД.

Несомненный интерес представлял сравнительный анализ типов суточных кривых у пациентов всех групп, поскольку в настоящее время установлена связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью, смертностью и характером суточного профиля (СП) АД. При этом характер СП рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития указанных осложнений [22]. У пациентов с АГ + ТБ была обнаружена тенденция к снижению значений суточного индекса (СИ) САД и ДАД. В 47,2% случаев отмечалось отсутствие физиологического НС САД («non-dippers»), а повышенные цифры были зафиксированы у 36,8% больных («night-pickers»). Адекватное НС САД («dippers») фиксировали лишь в 15% случаев. Тенденция к чрезмерному НС АД («over-dippers») была отмечена лишь в 1% случаев.

При анализе СП ДАД адекватное НС АД отмечалось у 35,4% больных, частота выявления «night-pickers» составляла 28,7%, количество «non-dippers» — 33,2%, а «over-dippers» 2,7% соответственно.

В последние годы результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС является независимым ФР, увеличивающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23]. Анализ ЧСС у больных с сочетанной патологией свидетельствовал об увеличении максимальных и минимальных значений ЧСС как за с. ($92 \pm 3,2$ уд./мин), так и д. и н. У лиц обсуждаемой группы отмечены более высокие значения ЧСС н.

Таким образом, у больных АГ + ТБ особенностями СМАД явились преобладание суточных кривых типа «non-dippers» и «night-pickers» на фоне увеличенной ЧСС, а также более высокая скорость УП АД, что позволяет рассматривать выявленные изменения в качестве незави-

симых ФР ССО и поражения органов-мишеней (ПОМ), в частности миокарда ЛЖ.

По данным ЭКГ покоя с наибольшей частотой у обследованных больных регистрировалась синусовая тахикардия и признаки ГЛЖ — 26% и 35% случаев, соответственно.

Одна из задач исследования состояла в оценке морфо-функционального состояния желудочков сердца, при этом данные ЭхоКГ свидетельствовали о наличии диастолической дисфункции ЛЖ в 54% случаев. Средний ИММЛЖ составил $141,4 \pm 4,7$ г/м² у женщин и $153,1 \pm 6,9$ г/м² у мужчин. При оценке характера ремоделирования миокарда ЛЖ было отмечено, что у 62,5% больных преобладал концентрический тип ГЛЖ. При корреляционном анализе установлена достоверная связь между Вар АД и ГЛЖ по ИММЛЖ у больных АГ + ТБ ($r=0,48$, $p<0,05$). При оценке линейных размеров ЛЖ (конечные диастолический и систолический размеры — КДР и КСР) была получена тенденция к снижению ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ) ЛЖ при отсутствии нарушений глобальной сократительной функции ЛЖ, а также несколько более высокие значения минутного объема (МО) и сердечного индекса (возможно, вследствие фоновой тахикардии), что может свидетельствовать о начальных признаках ухудшения сократительной способности миокарда под влиянием негативных воздействий, обусловленных сочетанной патологией.

Анализ морфометрических показателей ПЖ и легочной гемодинамики выявил тенденцию к увеличению КДР ПЖ, рЛА и утолщение ПСПЖ.

При изучении диастолической функции ЛЖ по основным показателям трансмитрального кровотока: отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости наполнения в предсердную систолу (Е/А), времени замедления волны Е (DT), времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) были получены результаты, которые указывали на наличие в обследуемой группе больных признаков диастолической дисфункции ЛЖ. При этом достоверное удлинение IVRT наиболее часто сочеталось с концентрической ГЛЖ. Подобное ремоделирование ЛЖ на фоне гипертрофии ПЖ и повышения рЛА может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе те-

чения АГ у больных данной группы и требовать его своевременной фармакологической коррекции.

Основные показатели вегетативного баланса, представленные в таблице 2, свидетельствуют о нарушении ВСР у больных ТБ + АГ, проявляющиеся в существенных изменениях вегетативной регуляции кровообращения: гиперсимпатикотонии и снижении адаптационных возможностей организма. АОП приводила к достоверному увеличению ЧСС, снижению SDNN, значений Мо и увеличению ИН, свидетельствуя, таким образом, о недостаточности компенсаторных возможностей организма. Резкое снижение Кр (27,2%) указывало на ухудшение функционального состояния на фоне гиперсимпатикотонии [13].

Корреляционный анализ позволил установить зависимость между изменениями показателей вегетативной регуляции ССС и структурно-функциональными нарушениями в миокарде ЛЖ у обследованных больных. Была выявлена высокая отрицательная корреляционная связь между показателями ВСР и ИММЛЖ: у больных с концентрическим вариантом ремоделирования миокарда ЛЖ увеличение ИММЛЖ коррелировало с уменьшением показателей ВСР, отражающих активацию симпатического контура регуляции – SDNN ($r=-0,72$; $p<0,01$) и CV,% ($r=-0,78$; $p<0,01$).

Показатели диастолической функции ЛЖ также зависели от состояния вегетативной регуляции. У пациентов с выраженным удлинением IVRT было отмечено более существенное уменьшение парасимпатических влияний на сердце ($r=-0,82$; $p<0,01$), а соотношение пиков E/A коррелировало с величиной Амо ($r=-0,73$; $p<0,01$).

Выраженность вегетативного ответа на ортостаз также зависела от наличия структурных изменений сердца: чем больше была выражена ГЛЖ, тем отчетливее был прирост симпатической составляющей временных показателей ВСР ($r=0,77$; $p<0,01$).

Проведенный корреляционный анализ позволил высказать предположение о взаимосвязи между гиперсимпатикотонией и степенью ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ + ТБ как возможного патогенетического механизма, усугубляющего течение заболевания.

При оценке ФЭ у пациентов АГ + ТБ в покое отмечалось умеренно выраженное снижение РИ до $0,51\pm 0,94$. ПРГ не приводила к достоверным изменениям РИ, что свидетельство-

Таблица 2

Показатели вегетативного баланса у больных в покое и на фоне АОП

Показатели	Пациенты с сочетанием АГ и ТБ (n=42)	
	Фон	АОП
ЧСС, уд./мин	92±3,1	121±3,3*
SDNN, мс	30,3±3,1	24,6±4,4*
RRNN, мс	68,2±4,2	52,4±5,2*
CV, %	5,1±1,2	4,8±1,3
АМо, %	77,4±3,1	90,3±4,1*
Мо, сек	0,6±0,17	0,4±0,14*
ИН, у.е.	280±44,4	491±70,3*
Кр %	-	27,2±1,7*

Примечание: * - $p<0,05$ - достоверность различий показателей при АОП.

вало о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД); была характерна высокая частота парадоксальных реакций – снижение РИ в ответ на ПРГ (52%). В то же время сохранность механизма вазодилатации у этих больных, не опосредованной через эндотелий, была подтверждена динамикой РИ на нитроглицериновый тест.

Результат анализа уровня фактора ФВ свидетельствовал об увеличении данного показателя, который в среднем составлял $170,46\pm 2,3\%$. Таким образом, и результаты ПРГ и уровень ФВ убедительно свидетельствуют о существенном нарушении ФЭ у больных АГ + ТБ. Возможно, гипоксия, интоксикация, негативные эффекты туберкулоостатиков являются дополнительными весомыми факторами, ухудшающими состояние эндотелия и способствующими возрастанию риска ССО у больных этой группы.

На фоне 12-недельной терапии Нолипрелом® форте отмечена нормализация офисного АД у 65% больных, со снижением со $165\pm 2,9/99,5\pm 1,4$ до $133,4\pm 2,7/84,7\pm 1,4$ мм рт.ст. ($p<0,001$).

По данным СМАД целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, н. – у 75%. Порога гипотонии не достиг ни одной больной. Следует отметить равномерность снижения АД во все периоды мониторинга, свидетельствующую о высокой антигипертензивной активности препарата в течение с. Вместе с тем несколько более выраженное снижение АД отмечалось н., что положительно повлияло на его суточный ритм (СР). Нормализация исходно повышенной Вар АД произошла у 67% больных. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ за сутки в целом достоверно уменьшились ($p<0,001$) для САД (44,8%) и ДАД (40,1%) по сравнению с результатами до начала антигипертензивной терапии.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД на фоне терапии Нолипрелом® форте

Параметры СМАД	До лечения	Через 12 недель	Δ%
САД с., мм рт.ст.	146,9±1,8	130,3±3,0***	-11,5
САДл., мм рт.ст.	151,2±1,9	131,6±3,2***	-12,9
САДн., мм рт.ст.	137,6±2,4	117,1±3,5***	-14,9
ДАДс., мм рт.ст.	88,8±1,3	80,5±2,1**	-9,3
ДАДл., мм рт.ст.	90,1±1,2	84,7±2,0*	-6,0
ДАДн., мм рт.ст.	82,2±1,6	73,1±2,7***	-11,07
СИ САД, %	8,9±1,8	10,2±0,84***	+14,6
СИ ДАД, %	8,7±1,9	12,4±1,2***	+42,5
ИВ САДс., %	71,9±3,6	40,2±4,1***	-44,08
ИВ ДАДс., %	56,3±4,1	33,7±3,8***	-40,1
Вар САДс., мм рт.ст.	16,7±0,8	15,4±0,4*	-7,8
Вар ДАДс., мм рт.ст.	13,9±0,9	12,7±0,5*	-8,6
Скорость УП САД,	23,4±1,5	18,1±0,8*	-22,6
Скорость УП ДАД	18,2±1,3	11,1±0,9*	-39,0

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различий показателей; Δ% - динамика показателей, (%).

Несомненным положительным эффектом лечения у больных АГ + ТБ явилось достоверное снижение САДн. у «night-pickers» с соответственным уменьшением их количества с 36,8% до 12,7% ($p < 0,001$) за счет перемещения в группу «non-dippers». Таким образом, количество «dippers» достоверно увеличилось с 15% до 28,7% ($p < 0,05$), а «non-dippers» – на 11,4% ($p < 0,05$), что расценивается как прогностически благоприятный результат антигипертензивной терапии [8,14,16]. При анализе СР ДАД отмечена та же закономерность в виде уменьшения количества «night-pickers» и увеличение «dippers» ($p < 0,01$), при этом больные с типом суточных кривых «over-dippers» переместились в группу «dippers». Анализируя показатели утренней динамики АД, следует отметить достоверное снижение скорости УП САД и ДАД, что свидетельствовало об эффективном медикаментозном контроле АД в у-

тренние (у.) часы на фоне применения Нолипрела® форте (таблица 3).

Обращало на себя внимание достоверное снижение среднесуточной ЧСС (23,7%) ($p < 0,05$), что представлялось особенно важным с учетом исходно повышенных значений ЧСС у этой категории больных и данных литературы о возможной связи высокой ЧСС и риском ССО [17-19].

Динамика морфо-функциональных показателей ЛЖ характеризовалась достоверным уменьшением толщины: ЗСЛЖ на 19,6% ($p < 0,005$); МЖП на 7,5% ($p < 0,034$); ММЛЖ на 14,6% ($p < 0,005$), что сопровождалось уменьшением ИММЛЖ на 11,9% ($p < 0,05$). Корреляционный анализ позволил установить сильную положительную связь между динамикой ИММЛЖ и ТЗС ЛЖ ($r = 0,74$; $p < 0,001$), а также его КДР ($r = 0,60$; $p < 0,01$). На фоне антигипертензивной терапии была обнаружена тенденция к повыше-

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ показателей у больных АГ + ТБ до и после терапии Нолипрелом® форте

Показатели	До лечения	Через 12 недель лечения	Δ%
КДР ЛЖ, мм	46,8±0,62	44,9±0,54	-4
КСР ЛЖ, мм	30,7±0,75	28,8±0,64	-6,1
ТМЖП, мм	11,65±0,81	10,78±0,76	-7,5
ТЗСЛЖ, мм	11,7±0,34	9,4±0,25*	-19,6
ММЛЖ, г	201,5±14,79	172±13,42*	-14,6
ИММЛЖ, г/м ²	137,6±1,8	121,2±1,3*	-11,9
ФВ ЛЖ, %	65,2±1,16	69,8±1,14	7
КДР ПЖ, мм	24,8±0,59	23,2±0,44*	-6,4
ПСПЖ, мм	5,09±0,23	4,85±0,18	-4,7
рЛА, мм рт.ст.	25,3±0,78	23,1±0,43	-8,7
VE МК, м/с	0,68±0,04	0,78±0,03*	14,7
Е/А	0,86±0,04	1,04±0,02*	20,9
DT, мсек	255±6,8	243±5,4	-4,7
IVRT, мсек	77,9±2,8	71,5±4,7	-8,2

Примечание: достоверность различий показателей у больных до и после лечения: * - $p < 0,05$; Δ% - динамика показателей, (%).

нию ФВ ЛЖ и УО, однако выявленная динамика была статистически недостоверной.

Положительные изменения показателей ПЖ нашли отражение в уменьшении КДР ПЖ на 6,4% ($p < 0,05$) и толщины ПСПЖ на 4,7% ($p < 0,01$). Отмечено и достоверное снижение рЛА на 8,7% от исходных величин ($p < 0,05$).

Динамика показателей ЛЖ и ПЖ свидетельствует о регрессе патологического ремоделирования миокарда желудочков при терапии Нолипрелом® форте.

При оценке параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ под влиянием терапии, было установлено достоверное увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ на 14,7% ($p < 0,05$), очевидно, из-за уменьшения ригидности миокарда ЛЖ и улучшения его пассивных диастолических свойств [20]. При этом наблюдалось достоверное увеличение соотношения VE/VA на 20,9% от исходных значений ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении релаксации ЛЖ в диастолу (таблица 4).

Результаты анализа ВСР позволили определить повышение активности парасимпатического и снижение активности симпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) по достоверному увеличению SDNN на 23,7%, Мо на 16,6% и снижению АМо на 16,6% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Оценка ИН также свидетельствовала о нормализации ранее описанных нарушений вегетативной реактивности у пациентов с АГ + ТБ, поскольку отмечено достоверное снижение этого показателя на 37,8% ($p < 0,005$) по сравнению с его величиной до лечения. Известно, что низкие значения SDNN являются независимым предиктором смертности от ССЗ [21]. Увеличение этого показателя на фоне лечения свидетельствует, таким образом, об отчетливом позитивном влиянии Нолипрела® форте на прогноз у этих больных.

АОП сопровождалась достоверным увеличением SDNN на 54,5%, Мо – на 16,7%, и снижением АМо – на 16,8% ($p < 0,005$) по сравнению с аналогичными показателями на фоне АОП до лечения, что свидетельствует о снижении избыточных симпатических регуляторных влияний на ССС в условиях проводимой антигипертензивной терапии. Заслуживает внимания факт достоверного отличия значений ИН на фоне АОП до и после лечения. При АОП показатель снизился на 60,9% ($p < 0,001$) по сравнению с его величинами до терапии Нолипрелом® форте. Подтверждением данного факта

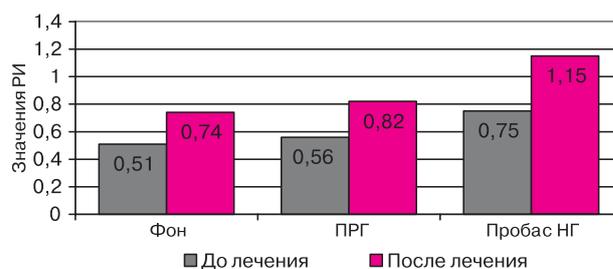


Рис. 1 Динамика РИ на фоне ПРГ и пробы с НГ у больных АГ + ТБ до и после курса антигипертензивной терапии.

является нормализация Кр, свидетельствующая о нивелировании вегетативного дисбаланса.

Результаты ПРГ и пробы с НГ по показателю РИ до и после 12-недельного курса антигипертензивной терапии у больных АГ + ТБ представлены на рисунке 1.

Следует отметить, что уже в исходном состоянии было зарегистрировано увеличение РИ на 45% ($p < 0,01$) по сравнению с его величиной до лечения, что отражало улучшение пульсового кровенаполнения исследуемого сосудистого бассейна. При ПРГ происходило повышение РИ на 46,4% ($p < 0,01$), что свидетельствовало об эффективной реализации механизма ЭЗВД, нарушенного ранее у больных АГ + ТБ. Динамика РИ на фоне контрольной пробы с НГ принципиально не отличалась от результатов, полученных до лечения.

Оценка состояния эндотелия на фоне проводимой терапии по уровню ФВ характеризовалась отчетливой положительной динамикой данного показателя, которая нашла отражение в достоверном снижении ФВ на 31,1% по сравнению с его значениями до лечения ($p < 0,001$). Уровень ФВ составил, таким образом, $124,4 \pm 2,3\%$ и в комплексе с результатами ПРГ убедительно демонстрировал корректирующее влияние фиксированной комбинации периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг на ФЭ. Взаимообусловленность изменений этих показателей подтвердил проведенный корреляционный анализ, который выявил сильную отрицательную связь между ФВ и РИ ($r = -0,614$; $p < 0,05$).

Полученные результаты позволили констатировать, что 12-недельный курс антигипертензивной терапии АГ, протекающей на фоне ТБ различной локализации, оказывает выраженное корректирующее влияние на основные патогенетические звенья АГ.

Переносимость лечения Нолипрелом® форте у всех больных была хорошей. Побочные эффекты препарата, нежелательные явления, изменения биохимических показателей крови

(калий, натрий, глюкоза, трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, мочевины, креатинин, ОХС, ТГ, мочевины) за 12 недель лечения отсутствовали.

Заключение

При анализе полученных результатов следует подчеркнуть, что АГ + ТБ оказывают существенное негативное влияние на состояние ССС и механизмы ее регуляции. Отличительными особенностями больных с сочетанной патологией являются значительные нарушения вегетативной реактивности, преобладание суточных кривых типа «non-dippers» и «night-rickers» на фоне повышенной ЧСС, существенные структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ, характеризующиеся патологическим ремоделированием и нарушением диастолической функции, а также эндотелиальная дисфункция.

Литература

1. Инсанов А.Б., Абдуллаев Ф.М., Алхасов А.В., Алиева Л.С. Оценка степени эндотоксикоза при хроническом деструктивном туберкулезе легких. Материалы VII Росс съезда фтизиатров 2003; 104-5.
2. Баласьянц Г.С., Греймер М.С., Шпанская Л.С. Показатели эндокринного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких. Пробл туберк 2000; 6: 41-4.
3. Петренко В.И., Беликова Н.Н. Клиническое значение исследования простагландинов групп F2 α и E у больных туберкулезом легких. Туберкулез. Киев 1991; вып. 23: 128-30.
4. Визель А.А., Фахрутдинова И.Д. Гемодинамика малого и большого круга кровообращения у больных туберкулезом легких. Пробл туберк 1986; 3: 21-5.
5. Каминская Г.О., Мартынова Е.В. Функциональный статус тромбоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких. Пробл туберк 2002; 1: 42-4.
6. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. Москва 2004; 208 с.
7. Шилов У.С., Андросова С.А. Лекарственные поражения почек. Врач 2002; 6: 47-9.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Cons Med, приложение «Системные гипертензии» 2006; 7(1): 22-5.
9. Brown CL, Backhouse CI, Grippat JC, Santoni JP. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. Eur J Clin Pharmacol 2006; 39: 327-32.
10. Малая Л.Т. Диагностика и лечение болезней сердца и сосудов, обусловленных туберкулезом. Киев 1969; 508 с.
11. Шугаева С.Н. Определение степени выраженности специфической интоксикации у больных туберкулезом легких с помощью математического анализа изменения сердечного

Комбинированная антигипертензивная терапия Нолипрелом® форте способствовала к стабильному и равномерному антигипертензивному эффекту в течение суток, а также достоверному снижению АД н., что позволяло нормализовать СР АД у большинства пациентов.

Лечение Нолипрелом® форте вызвало выраженный регресс ГЛЖ: при этом происходило улучшение не только систолической, но и диастолической функций миокарда ЛЖ. На фоне терапии имела место нормализация вегетативных влияний на ССС и улучшение ФЭ.

Лечение Нолипрелом® форте характеризовалось хорошей переносимостью; побочные эффекты и нежелательные явления отсутствовали.

Все это позволяет рекомендовать включение Нолипрела® форте в схему лечения больных АГ, протекающей на фоне туберкулезного процесса.

- ритма. Московский НИИ туберкулеза. Труды. Москва 1989, т 115: 57-60.
12. Ярыгин Н.Е. Патоморфология вегетативной нервной системы при туберкулезе. Москва 1956; 278 с.
13. Жемайтис Д.И. Статистический анализ деятельности синусово-артериального узла в норме и патологии. Математические методы анализа ритма сердца. Москва 1997; 80-7.
14. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Cons Med, приложение «Артериальная гипертензия» 2001; 3-14.
15. Лачинян С.Р. Изменение сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом. Автореф диссерт докт мед наук. Москва 1968.
16. Frohlich E, Apstein C, Chobanian A, et al. The heart in hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 998-1008.
17. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф. Гипертония на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). РМЖ 2002; 10(4): 196-200.
18. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце 2002; 1(5): 232-4.
19. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 967-74.
20. Devereux R, Pini R, Aurigemma G, Roman M. Measurement of LV mass: methodology and expertise. J Hypertens 1997; 15: 801-9.
21. Алиева А.М., Копелов А.М., Касатова Т.Б. Оценка вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии. Леч дело 2004; 1: 53-7.
22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: Методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 211 с.
23. Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место ивабрадина – первого If ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качеств клин практ 2006; 1: 10-22.

Поступила 27/06-2007

Вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затеишчикова

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова на базе ГКБ №61 г.Москвы. Москва, Россия

Heart rate variability in bronchial asthma patients

I.G. Fomina, G.K. Makhnach, D.A. Zateyshchikov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia

Цель. Изучить временные показатели variability сердечного ритма (BCP) у больных бронхиальной астмой (БА) в период обострения заболевания, осложненного дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков.

Материалы и методы. Обследованы 72 больных персистирующей формой БА (41 мужчина, 31 женщина), средний возраст – $39,3 \pm 10$ лет, средняя длительность заболевания – $8,6 \pm 8,5$ лет. Преобладали пациенты со средней (36,1%) и тяжелой (42,7%) формами заболевания. Терапию β -агонистами получали 70 пациентов (97%). Больные со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания получали ингаляционные глюкокортикостероиды в дозах 500-1500 мкг/сут. Всем пациентам проводили суточное электрокардиографическое исследование по Холтеру с анализом временных показателей BCP: SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50.

Результаты. В группе больных с легкой формой БА при анализе BCP показатели составили: SDNN – $116 \pm 12,1$ ms, SDANN – $107 \pm 20,6$ ms, rMSSD – $38,3 \pm 7,1$ ms, pNN50 $12 \pm 3,6\%$, SDNNindx – 56 ± 10 ms. Значения этих параметров в группе больных со средней степенью тяжести и тяжелым течением БА были достоверно ниже ($p=0,002$). Отмечалась умеренная, статистически значимая, обратная корреляция между степенью тяжести БА и SDNN ($r=-0,59$, $p=0,03$) и pNN50 ($r=-0,32$, $p=0,004$). Умеренная, статистически значимая, высокодостоверная, обратная корреляция была выявлена между наличием передозировки β -агонистов и следующими показателями BCP: pNN50 ($r=-0,4$; $p=0,04$), SDNN ($r=-0,33$; $p=0,002$), rMSSD ($r=-0,29$; $p=0,001$).

Заключение. Длительность БА и наличие передозировки симпатомиметиков приводят к развитию адренергического дисбаланса, который сопровождается нарушением сегментарной и надсегментарной активности вегетативной нервной системы, что проявляется уменьшением BCP и служит неблагоприятным фактором развития сердечных аритмий.

Ключевые слова: бронхиальная астма, variability сердечного ритма, β -адреномиметики.

Aim. To study time domain parameters of heart rate variability (HRV) in bronchial asthma (BA) patients during BA exacerbation, complicated by respiratory failure and sympathomimetic overdose.

Material and methods. In total, 72 patients with persistent BA were examined: 41 men, 31 women; mean age $39,3 \pm 10$ years; mean BA duration – $8,6 \pm 8,5$ years. Patients with moderate and severe BA forms were prevalent: 36,1% and 42,7%, respectively. Seventy participants (97%) received β -agonists. Patients with moderate or severe BA received inhaled glucocorticosteroids (500-1500 mkg/d). In all participants, 24-hour Holter electrocardiography monitoring was performed, with time domain HRV parameters analysis (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50).

Results. In mild BA patients, SDNN was $116 \pm 12,1$ ms, SDANN – $107 \pm 20,6$ ms, rMSSD – $38,3 \pm 7,1$ ms, pNN50 $12 \pm 3,6\%$, and SDNNindx – 56 ± 10 ms. In moderate and severe BA individuals, these parameters were significantly lower ($p=0,002$). There was a statistically significant inverse correlation between BA severity and SDNN ($r=-0,59$, $p=0,03$), or pNN50 ($r=-0,32$, $p=0,004$). Moreover, there was a statistically significant inverse correlation between β -agonist overdose and the following HRV parameters: pNN50 ($r=-0,4$; $p=0,04$), SDNN ($r=-0,33$; $p=0,002$), and rMSSD ($r=-0,29$; $p=0,001$).

Conclusion. BA duration and sympathomimetic overdose result in adrenergic dysbalance, segmental and supra-segmental autonomous activity disturbances, reduced HRV and increased arrhythmia risk.

Key words: Bronchial asthma, heart rate variability, β -adrenomimetics.

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В общей популяции БА встречается > 5%. В России БА болеют ~ 7 млн. человек [1].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в диагностике и лечении БА, во многих странах отмечается рост смертности от этого заболевания; ежегодно от БА умирают > 2 млн. человек, при этом среди них растет число лиц молодого возраста. Нередко у значительного числа больных смерть наступает внезапно (ВС) [3,19].

Высокая летальность у этой категории больных, в т.ч. ВС, могут быть обусловлены внелегочными причинами: нарушениями сердечного ритма (НСР), инфарктом миокарда (ИМ), острой сердечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения [7,21].

Современные литературные источники свидетельствуют о том, что у больных БА могут иметь место практически все виды НСР, а нередко и их сочетания [4]. При тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) частота и характер жизнеугрожающих аритмий у этих больных составляет 47%, приближаясь к таковой при ИМ [2]. Они являются относительно частой причиной ухудшения состояния больных БА и определяют прогноз заболевания [3]. Эти НСР являются предвестниками ВС [2].

Патогенез НСР у больных БА малоизучен. Несмотря на многочисленные попытки выяснения и систематизации причин, не полностью изучена роль каждого фактора в генезе НСР при БА [3,4,6-8,22]. Практически неизученной остается проблема прогнозирования аритмий до их клинической манифестации.

За последние два десятилетия были выявлены существенные взаимосвязи между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ВС и аритмогенную смерть (АС), и состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) [5,7,9,14,24]. Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической или пониженной парасимпатической активности стимулировали получение в исследованиях количественных показателей вегетативного дисбаланса.

В настоящее время наиболее информативным и распространенным методом оценки тонуса ВНС является анализ variability сердечного ритма (ВСП). Стоит отметить, что в

связи с доступностью новых цифровых высокочастотных 24-часовых многоканальных устройств для записи электрокардиограммы (ЭКГ) ВСП обладает потенциалом для обеспечения дополнительной ценной информацией о физиологических и патофизиологических состояниях с целью улучшения оценки риска. При этом используются две методики – временной и частотный анализы. Временные и частотные переменные, вычисленные за 24-часовой период, в большей степени коррелируют друг с другом и практически эквивалентны [12].

Клиническое значение ВСП впервые оценили в 1965г, когда отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернатива интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме [14]. Двадцать лет спустя обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердцебиения [23]. В течение 1970-х годов было предложено несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям RR-интервалов определялась вегетативная нейропатия у больных сахарным диабетом. Взаимосвязь большего риска смерти у больных, перенесших ИМ, со сниженной ВСП была впервые продемонстрирована в 1978г [24]. В 1981г был использован спектральный анализ колебаний сердечного ритма для количественного определения показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) от удара к удару [5].

Эти методы частотного анализа способствовали пониманию некоторых автономных причин, наблюдаемых в записи сердечного ритма флюктуаций RR интервалов [10,11,17,18,20]. Клиническая значимость ВСП была определена в конце 1980-х годов, когда было подтверждено, что ВСП представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый ИМ [9,13, 15,16]. С тех пор проведено большое количество исследований по изучению ВСП у пациентов с заболеваниями ССС. Публикации, посвященные состоянию ВНС при БА и роли вегетативного дисбаланса в аритмогенезе, единичны и противоречивы. Этот факт определил актуальность и цель настоящего исследования.

Таким образом, целью исследования стала оценка ВСП как фактора риска (ФР) развития аритмий у больных БА в период обострения заболевания, осложненного ДН и передозировкой симпатомиметиков.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных	Ст. тяжести БА		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Количество больных, n (%)	15	27	30
мужчины	7 (44,4%)	18 (66,7%)	17 (56,3%)
женщины	8 (55,6%)	9 (33,3%)	13 (43,7%)
Средний возраст, лет	34,7±11	38,4±11,2	36,1±11
Длительность заболевания, лет			
0–1	9	2	2
2–5	3	5	11
6–9	3	9	6
>10	—	11	11
Длительность приема β-агонистов, лет			
0–1	9	2	2
2–5	3	7	11
6–9	3	13	6
>10	—	5	11
Передозировка β-агонистов	5 (33,3%)	19 (66,7%)	19 (62,5%)

Материал и методы

В исследование включены 72 больных персистирующей формой БА (41 мужчина, 31 женщина), поступивших в пульмонологический стационар ГКБ №61 г.Москвы в связи с обострением заболевания, осложненного ДН I-III степеней (ст.) согласно классификации Дембо А.Г. в модификации Канаева И.Н. 1980. Средний возраст пациентов – 36,7±10,9 лет, средняя длительность заболевания – 8,62±8,5 лет. БА легкой ст. тяжести диагностировали у 15 (20,6%), средней – у 27 (38,2%), тяжелой – у 30 (41,2%) больных. Астматическое состояние I ст. было выявлено у 14 (20%) больных. Диагноз был верифицирован в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями [1]. В соответствии со ст. тяжести БА пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания получали ингаляционные глюкокортикостероиды в дозах 500-1000 мкг/сут. и 1000-1500 мкг/сут. соответственно (в пересчете на бекламетазона дипропионат) [1].

По характеру проведения бронхолитической терапии больных распределяли следующим образом: 6 (15%) больных никогда не получали β-адреномиметиков, 19 (47,5%) получали селективные β-агонисты, 15 (37,5%) – комбинированные препараты (импатропия бромид моногидрат + фенотерол).

Критериями исключения из исследования служили: наличие фибрилляции предсердий, ишемическая болезнь сердца, в т.ч. перенесенный ИМ, блокада пучка Гиса, пороки сердца, артериальная гипертензия.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таким образом, достоверные отличия по полу, возрасту и длительности заболевания отсутствовали.

Всем больным для определения степени бронхооб-

Таблица 3

Сравнение показателей ВСП у пациентов с различными степенями тяжести БА	Сравнение показателей ВСП у пациентов с различными степенями тяжести БА		
	БА легкой ст.	БА средней ст.	БА тяжелой ст.
SDNN, ms (сут.)	115,8±25,55*	95,4±14,08	70,7±12,7*
SDANN, ms (сут.)	106,2±28	96,3±15,8	94,2±22,9
SDNNidx, ms (сут.)	60,7±13,1	55,1±10,0	55,7±8,72
rMSSD, ms (сут.)	46,7±11,6*	42,9±10,1	23,3±6,3*
pNN50% (сут.)	29,8±21,7*	25,8±7,7	11,9±3,7*

Примечание: * - p<0,05.

Таблица 2

Показатели ЧСС при различных степенях тяжести БА	Показатели ЧСС при различных степенях тяжести БА		
	Min ЧСС	Средняя ЧСС	Max ЧСС
БА легкой ст.	55,5±13,5	85±13,3	145,2±15
БА средней ст.	58,5±9,3	86,5±11	141±9,9
БА тяжелой ст.	55,1±10,7	86,3±12,4	141±13

струкции исследовали функцию внешнего дыхания. ДН оценивалась по показателям парциального давления O₂ и CO₂ в сыворотке крови. ЭКГ исследование и суточное мониторирование (СМ) ЭКГ по Холтеру выполняли в первые 2 суток после поступления пациента в стационар. Изучались временные параметры ВСП: средняя продолжительность интервала RR (mean RR, ms), стандартное отклонение интервала RR (standart deviation, SDNN, ms), стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standart deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, ms), процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 ms (persantage of successive intervals differening by more than 50 ms, pNN50), корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, r-MSSD)

При статистическом анализе использовали пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними M и средне-квадратическими отклонениями σ (в случае нормального распределения); медианами Me и квантилями – первым Q₁ и третьим Q₃ (в случае других распределений). Описательная статистика качественных признаков содержит абсолютные и относительные частоты их значений. Анализ вида распределения количественных признаков проводился с использованием метода Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось методом Манна-Уитни, по качественным признакам – с использованием критерия χ². Во всех видах статистического анализа проверяли двусторонние гипотезы; нулевые гипотезы отклонялись при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам СМ ЭКГ у всех больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой ст. БА в период обострения имело место увеличение как средней и максимальной, так и минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), что отражено в таблице 2.

Таблица 4

Сравнение показателей ВСП у пациентов с передозировкой симпатомиметиков и ее отсутствием

Сравнение показателей ВСП у пациентов с передозировкой симпатомиметиков и ее отсутствием	Сравнение показателей ВСП у пациентов с передозировкой симпатомиметиков и ее отсутствием	
	Нет передозировки	Передозировка симпатомиметиков
SDNN, ms (сут.)	112,5±23,5*	73,5±20,7*
SDANN, ms (сут.)	97,9±12,2*	54,2±12,8*
SDNNidx, ms (сут.)	63,1±6*	41,1±5,4
rMSSD, ms (сут.)	47,1±12,1*	24,6±5,6
pNN50% (сут.)	17,4±7,3*	7,6±2,2

Примечание: * - p<0,05.

В группе больных с легкой ст. БА при анализе ВСП показатели составили: SDNN — 116 ms, SDANN — 107 ms, rMSSD — 38,3 ms, pNN50 12%, SDNNindx — 56 ms. Значения этих параметров в группе больных со средней ст. тяжести и тяжелым течением БА были достоверно ниже. Отмечалась сильная статистически значимая обратная корреляция (Таблица 3).

Таким образом, временные показатели ВСП, отражающие общий тонус и тонус парасимпатического отдела ВНС были наименьшими в группе больных БА тяжелого течения, что отражает снижение влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечную деятельность и является маркером неблагоприятного исхода.

Между ВСП, длительностью приема β -агонистов и наличием их передозировки была обнаружена умеренная статистически значимая высоко достоверная обратная корреляция. В группе больных с частотой приема β -агонистов > 20 раз в сутки средние значения SDNN составили $73,5 \pm 20,7$ ms, тонус парасимпатического

отдела pNN50%, r-MSSD — $7,6 \pm 2,2$ и $24,6 \pm 5,6$ ms соответственно, симпатического отдела SDANN — $54,2 \pm 12,8$ ms, и были достоверно ниже, чем в норме, и в группе больных без передозировки (Таблица 4).

Таким образом, бесконтрольное применение β -агонистов приводит к развитию адренэргического дисбаланса, который сопровождается нарушением сегментарной и надсегментарной активности ВНС, что проявляется снижением ВСП, характеризуется симпатизацией ритма сердца и является критерием прогнозирования возможной АС у больных БА.

Выводы

ВСП снижается с увеличением ст. тяжести БА: отмечается снижение общего тонуса ВНС (SDNN) и ее парасимпатического отдела (pNN50, rMSSD).

Передозировка β -агонистов сопровождается выраженным снижением всех временных показателей ВСП, связанным с уменьшением вегетативного контроля сердца, что является ФР внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. Пер. с англ. Под ред. Чучалина А.Г. Москва 2002.
2. Кучмин А.Н. Нарушения сердечного ритма у больных с бронхиальной астмой: структура и особенности аритмогенеза. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 2002.
3. Симоненко Б., Бойцов С., Кучмин А. и др. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина 2001; 3: 22-6.
4. Синопальников А.И., Печатников Л.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина 1987; 65(3): 58-63.
5. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981; 213(4504): 220-2.
6. Barnes PJ. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur Respir Rev 1998; 8: 210-5.
7. Beasley R, Pearce N, Crane I, Burgess C. Beta agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J Allergy Clin Immunol 1999; 104(2): 197-202.
8. Beta2-agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report. London 2000.
9. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-71.
10. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W, et al. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal ECGs: direct evidence for the genesis of the T wave. Circulation 1987; 75: 379-86.
11. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. Circulation 1964; 14: 44-60.
12. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Circulation. 1996; 93: 1043-65.
13. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate. Am J Physiol period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-71.
14. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynec 1965; 87: 814-26.
15. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischaemia and infarction. Physiol Rev 1989; 69: 1049-169.
16. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multi-center Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-62.
17. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. Circulation 1983; 67:1356-67.
18. Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 85-97.
19. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health publ. no 97-4051. Bethesda, MD; 1997.
20. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In: Drischel H, Tiedt N, eds. Leipzig: Biokybernetik, Karl Marx Univ, 1968: 233-41.
21. Rudolph W, Bierner M. Sudden heart death. Herz 1984; 9(1): 1-5, 21.
22. Sarubbi B, Ducceschi V, Esposito V, et al. Assessment of dispersion of ventricular recovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cardiologia 1995; 40: 247-51.
23. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 17-32.
24. Wolf MM, Varigo GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978; 2: 52-3.

Поступила 25/12-2006
Принята к печати 28/12-2006

Диагностика скрытых атерогенных дислиппротеидемий с помощью генетического анализа монозиготных близнецов

Е.И. Соколов¹, Г.Н. Шукина¹, В.А. Метельская², Н.В. Перова², О.И. Горбачева¹, И.Н. Озерова², О.А. Литинская², О.В. Александрович²

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

Latent atherogenic dyslipoproteinemia diagnostics by genetic analysis of monozygotic twins

E.I. Sokolov¹, G.N. Shchukina¹, V.A. Metelskaya², N.V. Perova², O.I. Gorbacheva¹, I.N. Ozerova², O.A. Litinskaya², O.V. Alexandrovich²

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

Цель. Анализ внутриварной корреляции показателей липид-транспортной системы крови натощак и в процессе пищевой жировой нагрузки (ПЖН) у монозиготных близнецов (МБ), различающихся по массе тела (МТ), для выяснения роли генетических и средовых факторов в формировании атерогенных дислипидемий.

Материал и методы. 9 пар МБ (n=18) обоего пола в возрасте 37-65 лет разделены на 2 группы в зависимости от наличия (n=9) или отсутствия (n=6) абдоминального ожирения (АО). 3 человека с глутеофemorальным ожирением в анализ не включены. Всем пациентам проведена стандартная ПЖН с определением ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, apoAI, apoB и их соотношения, компонентов ЛВП: свХС, фосфолипидов, эфиров ХС, а также ХС-акцепторной способности ЛВП через 3 и 6 часов после ПЖН.

Результаты. Значения липидных и апобелковых параметров спектра и состава ЛП, ХС-акцепторные свойства ЛВП у МБ с АО и без него соответствовали таковым в больших по численности аналогичных группах ранее обследованных лиц с разным типом ожирения. При АО у МБ в субфракционном спектре ЛНП натощак преобладали более мелкие частицы по сравнению с МБ с нормальной МТ. Выявлена корреляция у МБ по атерогенным параметрам ЛП: ОХС, apoB, ИА по apoB/AI, размер частиц ЛНП натощак и после ПЖН. Показатели компонентов антиатерогенных ЛВП натощак у МБ между собой не коррелировали. Корреляция между уровнем и составом ЛВП по способности ЛВП стимулировать акцепцию ХС из клеток в культуре появлялась после ПЖН.

Заключение. Преобладала генетическая детерминация липидных и апобелковых показателей атерогенных ЛНП натощак и после ПЖН. Содержание и состав антиатерогенных ЛВП натощак в большей мере определяются внешними факторами; их изменения после ПЖН в большей степени детерминированы генетически.

Ключевые слова: липиды, близнецовый анализ, ожирение, жировая нагрузка.

Aim. To analyze intra-pair correlation of lipid-transport system parameters in fasting state and after food lipid load (FLL) in monozygotic twins (MT) with different body mass (BM), for identifying genetic and environmental factor role in atherogenic dyslipidemia development.

Material and methods. Nine pairs (n=18) of male and female MT aged 37-65 years were divided into two groups, by abdominal obesity (AO) presence (n=9) or absence (n=6). Three persons with gluteo-femor obesity were excluded from the analysis. In all patients, standard FLL test was performed, with measurement of TCH, TG, HDL-CH, LDL-CH, apoAI, apoB, and their ratio, HDL components (CH, phospholipids, CH esters), and CH-acceptor HDL potential 3 and 6 hours after FLL test.

Results. In MT with or without AO, lipid and apoprotein LP parameters, as well as CH-acceptor HDL potential, were similar to those in previously examined large groups of patients with various obesity types. In MT with AO,

small particles were more prevalent in sub-fraction HDL specter than in MT with normal BM. In MT, atherogenic LP parameters correlated with one another, including TCH, apoB, AT (apoB/AI), LDL particle size in fasting state and after FLL. No correlation for fasting antiatherogenic HDL components was observed in MT. After FLL, HDL level and content, according to cell culture CH-acceptor HDL potential, began to correlate.

Conclusion. Lipid and apoprotein atherogenic LDL parameters in fasting state and after FLL were determined mostly by genetic factors. Levels and content of antiatherogenic HDL are mostly determined by environmental factors; their post-FLL dynamics is genetically determined.

Key words: Lipids, twin analysis, obesity, lipid load.

Согласно современным представлениям, наличие ожирения и особенно абдоминального типа распределения жировой ткани (АО) в организме человека тесно связаны с развитием заболеваний, обусловленных атеросклерозом [1,2]. Имеются многочисленные указания на то, что лица с непосредственно АО, чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с теми, у кого ожирение глутео-фemorального типа [2,3]. АО обычно сопряжено с наличием нарушений в системе транспорта липидов в крови – атерогенными дислипидопротеидемиями (ДЛП) [4–6]. Поскольку морфофизиологические или биохимические признаки человека развиваются под совокупным контролем наследственной программы и условий жизни, важно знать, каков вклад наследственных и средовых факторов в формирование и характер ДЛП у лиц с избыточной массой тела (МТ) в зависимости от типа распределения жира.

Среди методов, использующихся в генетике человека, особое положение занимает генетический анализ тех или иных признаков у монозиготных близнецов (МБ), так называемый близнецовый анализ. Его значение для антропологии заключается в том, что он возмещает невозможность прямого генетического эксперимента на человеке и дает ценный материал, характеризующий соотношение генотипической и паратипической детерминации признаков в популяциях [7]. Материалом для близнецового анализа служат близнецовые пары, которые при отсутствии внутрипарного различия по изучаемому признаку называются конкордантными, а при наличии различия между партнерами – дискордантными. МБ обладают тождественным генотипом и, следовательно, все различия между ними должны рассматриваться лишь как следствие внутрипарного различия в условиях среды. В этой связи самостоятельный анализ пар МБ (без сравнения с дизиготными парами) повышает достоверность исследований [8], а также открывает пути для сочетания генетических методов с клиническими в пони-

мании механизмов формирования и подходов к диагностике атерогенных ДЛП [9].

Большую часть суток человек находится в состоянии после приема пищи (постпрандиальном состоянии), поэтому для выявления возможных латентных нарушений в липид-транспортной системе используют моделирование пищевой липемии с помощью стандартной пищевой (жировой) нагрузки (ПЖН).

Целью настоящего исследования было проведение анализа внутрипарной корреляции параметров содержания и состава липопротеидов (ЛП) натощак и после ПЖН для того, чтобы выяснить, какие из этих параметров находятся под генетическим контролем, а какие – в большей степени обусловлены влиянием факторов внешней среды у МБ, различающихся по весу тела.

В качестве первого этапа работы была дана количественная характеристика параметров спектра ЛП сыворотки крови в группах МБ с атерогенным АО для их сравнения с данными, ранее полученными авторами на значительно больших группах лиц, в т.ч. при постпрандиальной гиперлипидемии (ГЛП) [6,10,11].

Материал и методы

В исследование были включены девять пар МБ (18 человек) обоего пола в возрасте 37–65 лет. О наличии избыточной МТ судили по уровню индекса МТ (ИМТ) ≥ 25 кг/м², а о типе распределения жировой ткани – по величине соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ): лиц с ОТ/ОБ $> 0,95$ для мужчин и ОТ/ОБ $> 0,85$ для женщин относили в группу с АО. Среди близнецовых пар выделено две пары МБ, конкордантных по нормальному весу, четыре пары конкордантных и одна пара дискордантная по АО; одна пара конкордантная и одна пара дискордантная по глутеофemorальному типу ожирения (ГФО).

В соответствии с указанными критериями, 6 человек были включены в группу с нормальным весом (группа I) и 9 – в группу с АО (группа II); 3 человека имели ГФО, однако в связи с малочисленностью группы их в дальнейший анализ не включали. Группы близнецов не различались по возрасту ($56,0 \pm 6,4$ и $54,0 \pm 8,2$ лет). У близнецов с нормальным весом ИМТ был равен $22,6 \pm 1,5$ кг/м²; отношение ОТ/ОБ $0,78 \pm 0,07$; у близнецов с АО – $29,7 \pm 3,8$ кг/м² и $0,88 \pm 0,06$ соответственно. Обследованные близнецы находились в различных социальных условиях, имели различную физическую активность, не соблюдали гиполлипидемическую диету.

Таблица 1

Динамика показателей системы ЛП у МБ с нормальной МТ и АО в условиях ПЖН

Показатель мг/дл	ХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛНП	апоАІ	апоВ	апоВ/АІ
Группа I (нормальная МТ), n=6							
Натощак	214,3 ± 38,1	82,7±15,8	57,0±8,9	140,6±30,7	167,0± 14,9	133,7± 28,9	0,8±0,1
Через 3 ч.	222,8±40,9	154,7±28,2 ^а	55,3±11,4	136,8±34,1	167,8±18,2	143,2±23,7	0,9±0,1
Через 6 ч.	203,2±40,4	144,0±47,0 ^а	55,2±7,8	118,8±31,3	166,3±18,5	137,8±29,5	0,8±0,1
Группа II (АО), n=9							
Натощак	232,1±43,4	141,4±55,1	48,0±10,8	147,8±42,9	153,5±20,7	171,9±47,7 ^б	1,2±0,3 ^б
Через 3 ч.	242,0±35,2	207,9±57,9 ^{аа}	46,0±9,9	148,3±36,2	158,9±29,8	184,3±47,1 ^б	1,2±0,3 ^б
Через 6 ч.	230,7±32,3	229,1±59,8 ^{ааа}	44,2±10,4 ^б	136,2±33,1	160,9±27,4	178,1±39,9 ^б	1,2±0,4 ^б

Примечание: ^а достоверно по сравнению с уровнем натощак: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ^б достоверно по сравнению с группой I (нормальная МТ): ^бp<0,05.

У всех пациентов в день исследования утром натощак осуществляли забор крови из локтевой вены. Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 15 мин. при 2500 об/мин. при температуре +4°C. Затем пациентам давали стандартную ПЖН (33% сливки из расчета 65 г жира на 1 м² поверхности тела). Общая средняя энергетическая ценность завтрака составляла ~ 1300 ккал; содержание холестерина (ХС) – 420 мг [12]. Через 3 и 6 часов после ПЖН вновь брали венозную кровь для исследования. В течение 6 часов после ПЖН пациенты не принимали пищи; потребление воды не ограничивалось.

Содержание общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли энзиматически с помощью наборов фирмы «Bioscop» на автоанализаторе «Airone-200» [13,14]. ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли тем же методом после осаждения из сыворотки аполипопротеин (апо) В-содержащих ЛП низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) фосфовольфраматом натрия в присутствии ионов магния [15]. В качестве стандартов использовали калибровочные и контрольные сыворотки фирмы «Bioscop». ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W. 1972: ХС ЛНП=ХС-(ТГ/5+ХС ЛВП), если уровень ТГ не превышал 400 мг/дл.

Стандартизацию и контроль качества анализа липидов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Концентрацию в крови апоАІ и апоВ измеряли методом иммунопреципитации на лазерном нефелометре «Behring», используя антисыворотки, а также калибровочные и контрольные материалы той же фирмы.

Для определения концентрации фосфолипидов (ФЛ), входящих в состав ФЛ ЛВП, использовали супернатант, полученный после осаждения апо В-содержащих ЛП [15]; после минерализации концентрацию ФЛ определяли в реакции с молибдатом аммония и аскорбиновой кислотой [16].

Уровень в ЛВП свободного (неэстерифицированного) ХС (свХС) измеряли с помощью энзиматических наборов фирмы «Boehringer Mannheim», а содержание в ЛВП эстерифицированного ХС (ЭХС) рассчитывали как разницу между концентрациями ХС и свХС в ЛВП.

ХС-акцепторную способность ЛВП сыворотки крови определяли по выходу меченого тритием ХС из клеток. В качестве модели периферических клеток использовали культуру клеток гепатомы крысы линия Fu5AH [17].

Субфракционный спектр ЛНП сыворотки крови исследовали методом нативного градиентного (3-12%) электрофореза в полиакриамидном геле. Измерение частиц ЛНП проводили, как было описано авторами ранее [10].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с применением стандартных прикладных программ «Biostat», «EXCEL.7» и «Fisher ver.1.01 by VETERsoft». Результаты представлены в виде средних арифметических (М) и стандартного отклонения (SD). Корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции (r) для всех пациентов проводили по Пирсону, а для близнецовых пар по Фишеру. Достоверность различий оценивали по критериям Вилкоксона (внутри группы) и Стьюдента (между группами); различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

В таблице 1 приведены показатели спектра ЛП у обследованных близнецов натощак, через 3 и 6 часов после ПЖН. Уровень ОХС натощак и после ПЖН в двух группах МБ достоверно не различался. В группе I с нормальным весом и в группе II с АО постпрандиальная ГЛП выражалась в увеличении уровня ТГ через 3 и 6 часов после ПЖН. Значения ХС ЛНП натощак и после ПЖН в обеих группах не различались.

Уровень апоВ у близнецов с АО (II группа) исходно был выше, чем у близнецов с нормальным весом (I группы); ПЖН не сопровождалась изменением этого показателя в обеих группах, и во II группе оставалась выше, чем в I группе.

Содержание апоАІ исходно у близнецов обеих групп не различалось и в процессе ПЖН не изменялось.

Апопротеиновый индекс атерогенности (ИА) плазмы – величина отношения апоВ/АІ у близнецов с АО натощак и после ПЖН превышала отношение апоВ/АІ у близнецов с нормальным весом. Динамика апопротеинового ИА на фоне ПЖН отсутствовала в обеих группах.

По концентрации ХС ЛВП в состоянии натощак группы близнецов не различались, но во II группе обнаружены исходно более низкие концентрации липидных компонентов поверхностного слоя ЛВП (свХС, ФЛ), а также более низкое отношение ХС/апоАІ как показателя загруженности частиц ЛВП ХС.

Таблица 2

Динамика компонентов ЛВП у МБ с нормальной МТ и АО в условиях ПЖН

Показатель, мг/дл	ХС ЛВП	свХС	ЭХС	ФЛ	апоАI	ХС/ФЛ	ХС/апоАI	Акцепция ХС, %
Группа I (нормальная МТ), n=6								
Натошак	57,0±8,9	12,8±1,1	38,9±2,9	147,0±19,8	167,0±14,9	0,41± 0,02	0,34± 0,02	18,2±3,3
Через 3 часа	55,3±11,4	12,8±1,2	37,7±3,1	161,0±10,4 ^a	167,8±18,2	0,38± 0,02 ^a	0,33± 0,01	19,5±1,9
Через 6 часов	55,2±7,8	12,2±0,9	36,5±2,7 ^a	155,6±12,1 ^a	166,3±18,5	0,37± 0,02 ^{aa}	0,33± 0,02	19,8±1,8
Группа II (АО), n=9								
Натошак	48,0±10,8	7,6± 0,5 ⁶⁶	32,8±2,4	116,5±19,8 ⁶	153,5±20,7	0,40± 0,07	0,30± 0,01 ⁶	14,0± 1,7 ⁶⁶⁶
Через 3 часа	46,0±9,9	8,0± 0,6 ⁶⁶	32,3±2,6	129,9±19,7 ^{aa66}	158,9±29,8	0,34± 0,05 ^{aa}	0,29± 0,01 ⁶⁶	14,4± 1,2 ⁶⁶⁶
Через 6 часов	44,2± 10,4 ⁶	8,1± 0,7 ⁶⁶	30,0±2,5 ⁶⁶	143,0±27,9 ^{aa66}	160,9±27,4	0,31± 0,08 ^{aa66}	0,27± 0,02 ^{aa66}	14,5± 1,7 ⁶⁶⁶

Примечание: ^aдостоверно по сравнению с уровнем натошак: ^ap<0,05; ^{aa}p<0,01; ^{aaa}p<0,001; ^bдостоверно по сравнению с группой I (нормальный вес): ⁶p<0,05; ⁶⁶p<0,01; ⁶⁶⁶p<0,001.

В ответ на ПЖН ХС ЛВП через 3 часа не изменялся ни в одной группе, но через 6 часов у близнецов II группы этот показатель оказался ниже, чем в I.

ПЖН ни в одной группе не влияла на уровень свХС в ЛВП. В то же время концентрация ЭХС в ЛВП, одинаковая в обеих группах в состоянии натошак, к 6 часам после ПЖН снижалась у близнецов обеих групп.

К 3 часам после ПЖН в обеих группах отмечалось повышение концентрации в ЛВП ФЛ, которое оставалось на том же повышенном уровне и к 6 часам. Уровень ФЛ во II группе был ниже, чем в I.

Соотношение ХС/ФЛ в ЛВП в обеих группах снижалось через 3 часа после ПЖН, причем к 6 часам данное соотношение при АО было ниже по сравнению с лицами нормального веса.

В процессе ПЖН наблюдалось дальнейшее снижение соотношения ХС/апо АI через 3 и 6 часов у лиц II группы.

Соотношение ХСсв/ФЛ в ЛВП при ПЖН не изменялось ни в одной группе, оставаясь у лиц с АО (0,06±0,01) ниже, чем в I группе с нормальным весом на всем протяжении ПЖН (0,08±0,01).

Акцепция ХС из клеток гепатомы линии Fu5AH на ЛВП сыворотки крови в состоянии натошак оказалась достоверно более низкой у близнецов с АО по сравнению с лицами I группы (таблица 2). В ходе ПЖН акцепция ХС достоверно не изменялась, оставаясь во II группе достоверно ниже, чем в I на протяжении всего периода после ПЖН.

Субфракционные спектры ЛНП, полученные денситометрированием электрофореграмм сыворотки крови обследуемых лиц, характеризовались разной степенью гетерогенности в зависимости от наличия ожирения и его характера. В таблице 3 представлен диапазон размера

частиц в подфракциях ЛНП у близнецов, а также средний размер этих частиц. Размер частиц ЛНП натошак в группе близнецов с АО (группа II) был достоверно ниже, чем в I группе. Динамики размера ЛНП частиц на фоне ПЖН не отмечено ни в одной группе близнецов. Таким образом, на всем протяжении ПЖН во II группе размер ЛНП частиц был достоверно ниже, чем у близнецов с нормальным весом.

Корреляционный анализ с определением коэффициента внутриварной корреляции у пар МБ (по Фишеру) показал, что коэффициенты внутриварной корреляции по полу и возрасту равнялись 1,0, что само собой разумеется в парах МБ. Обнаружена сильная внутриварная корреляция у близнецов по ОТ (r=0,70) и величине отношения ОТ/ОБ (r=0,77), т.е. по показателям, указывающим на накопление висцеральной жировой ткани (p<0,05 в обоих случаях). В то же время достоверная внутриварная корреляция между значениями ИМТ отсутствовала.

На фоне ПЖН у МБ пар обнаружена сильная корреляция по уровню ХС исходно (r=0,81), а также через 3 часа после ПЖН (r=0,79) — p<0,05 в обоих случаях. Через 6 часов после ПЖН корреляция по ХС отсутствовала. Достоверной внутриварной корреляции в близнецовых парах по уровню ТГ ни исходно, ни в процессе ПЖН выявить не удалось. По уровню ХС ЛВП не было получено значимой внутриварной корреляции исходно и через 3 часа после ПЖН, а через 6 часов после ПЖН была отмечена сильная корреляция (r=0,74; p<0,05). Отсутствовала внутриварная корреляция натошак и после ПЖН по уровню апо АI, по содержанию в ЛВП свХС и ФЛ, по отношению в ЛВП свХС/ФЛ и ХС/ФЛ.

По уровню апоАI не было выявлено значимой внутриварной корреляции ни исходно, ни в процессе ПЖН. Напротив, по уровню апоВ име-

Характеристика подфракций ЛНП сыворотки крови у МБ с нормальной МТ и АО в условиях ПЖН

Группы	Диапазон размера частиц ЛНП, (Å)	Средний размер частиц (M±SD) в основной подфракций ЛНП натошак и после ПЖН, (Å)		
		натошак	через 3 часа	через 6 часов
Группа I (нормальная МТ), n=6	232-250	239,0±6,7	238,0±4,5	238,0±4,5
Группа II (АО), n=9	207-244	225,9±12,4 ^б	224,3±11,5 ^{бв}	222,3±11,0 ^{бв}

Примечание: ^б достоверно по сравнению с группой I (нормальная МТ): ^бp<0,05; ^{бв}p<0,01

ла место сильная внутрипарная корреляция как исходно ($r=0,79$), так и в еще большей степени через 3 часа ($r=0,90$; $p<0,05$) в обоих случаях. При анализе апопротеинового ИА также выявлена сильная внутрипарная корреляция исходно ($r=0,82$; $p<0,05$). Через 3 часа после ПЖН коэффициент корреляции у близнецов по значению апоВ/АІ был еще выше ($r=0,90$; $p<0,01$). Через 6 часов достоверной корреляции по апоВ/АІ не было. По уровню ХС ЛНП не наблюдали внутрипарную корреляцию у МБ ни исходно, ни после ПЖН. По размеру ЛНП частиц выявлена значимая сильная корреляция как исходно ($r=0,85$), так и после ПЖН через 3 ($r=0,93$) и через 6 часов ($r=0,94$) – $p<0,05$ во всех случаях.

Отсутствовала значимая корреляция по показателю способности сыворотки крови стимулировать выход ХС из клеток в культуре в состоянии натошак, однако сильная внутрипарная корреляция по этому показателю присутствовала через 3 и 6 часов после ПЖН ($r=0,75$ и $r=0,77$ соответственно; $p<0,05$).

Обсуждение

К числу наиболее доступных методов изучения близнецов относятся методы «контроля по партнеру» и «внутрипарное сходство». Они основаны на внутрипарном анализе МБ и играют большую роль при изучении генетических и клинических проблем [7]. Использование этих методов позволяет проводить анализ признаков на немногочисленных парах МБ. Экономичность и эффективность применения близнецового метода была показана в работах Л.Я. Босика [7].

Важным моментом в подборе пар близнецов является диагностика зиготности. С целью определения зиготности в каждой отдельно взятой паре близнецов используются описанные ниже методы. Самым старым и наиболее распространенным благодаря своей простоте является обоснованный полисимптоматический метод (метод подобия, сходства) [18]. Он заключается в регистрации

сходства партнеров пары по внешним морфологическим признакам. Дискордантность близнецов по полу или другим жестко детерминированным наследственным признакам свидетельствует о дизиготности. Однако конкордантность партнеров по ряду наследственных признаков не может служить достоверным свидетельством в пользу их монозиготности, т.к. не исключает возможности дискордантности по другим неисследованным признакам. Иными словами, диагноз монозиготности носит вероятностный характер. Разработаны способы вероятностной оценки зиготности при применении метода подобия [8, 9]. Даже при использовании ограниченного числа независимо наследуемых морфологических признаков можно получить высоко достоверный диагноз зиготности близнецов.

Применение близнецового метода исследования позволяет значительно расширить представления о роли генетических и средовых факторов в реализации нормальных и патологических признаков у человека.

В настоящем исследовании с помощью близнецового анализа изучено состояние липид-транспортной системы у лиц с АО и нормальным весом в условиях ПЖН. Показано, что значения липидных и апополипротеиновых параметров спектра и состава ЛП, ХС-ацепторные свойства ЛВП у близнецов, распределенных на группы в зависимости от наличия и типа ожирения, соответствовали таковым в больших по численности аналогичных группах ранее обследованных лиц с разным типом ожирения [1-6,10,11].

При АО у МБ субфракционные спектры ЛНП натошак характеризовались большей гетерогенностью с преобладанием более мелких частиц по сравнению с близнецами нормального веса. Увеличение доли мелких плотных частиц в субфракционном спектре ЛНП близнецов вносит вклад в повышенную атерогенность АО.

При анализе внутрипарных корреляционных взаимосвязей у МБ независимо от типа распределения жировой ткани сильная корреляция исходно была обнаружена по липидным и апопротеиновым показателям, характеризующим атерогенность системы ЛП плазмы крови, таким, как: ХС, апоВ, апопротеиновый ИА апоВ/АI, размер частиц ЛНП. Обращала на себя внимание однонаправленность реакции атерогенных показателей плазмы в процессе ПЖН у пар МБ, различавшихся по возрасту, полу, образу жизни, МТ, о чем свидетельствовало сохранение сильной внутрипарной корреляции как натощак, так и после ПЖН. Таким образом, ПЖН позволила выявить корреляцию у МБ по таким атерогенным параметрам ЛП, как уровень ХС, апоВ, апопротеиновый ИА апоВ/АI, размер частиц ЛНП не только натощак, но и после приема жирной пищи.

При анализе показателей системы обратного транспорта ХС у пар МБ обращало на себя внимание отсутствие значимой внутрипарной корреляции натощак по всем показателям антиатерогенной системы обратного транспорта ХС: ХС ЛВП, апоАI, свХС ЛВП, ФЛ ЛВП, величина отношения ХС/ФЛ в ЛВП, акцепция ХС из клеток. Это свидетельствовало об отсутствии внут-

рипарного сходства, что в свою очередь указывало на преобладающее влияние факторов внешней среды над воздействием генотипических факторов, нивелируя роль последних. Однако через 3 часа после ПЖН отмечена достоверная внутрипарная корреляция по уровню акцепции ХС из клеток, а через 6 часов была выявлена достоверная внутрипарная корреляция по уровням ХС ЛВП и акцепции ХС из клеток.

Таким образом, только в условиях ПЖН, моделирующей пищевую липемию, проявляется корреляция у МБ по способности ЛВП сыворотки крови стимулировать акцепцию ХС из клеток в культуре.

Полученные данные при анализе внутрипарных корреляций у МБ показали высокий вклад генетических факторов в детерминацию уровней компонентов атерогенных ЛНП натощак и после ПЖН. Наряду с этим, уровень компонентов антиатерогенных ЛВП натощак не коррелировал у МБ, что свидетельствует о значении внешних воздействий на эти показатели. Однако реакция ЛВП-зависимой системы обратного транспорта ХС при ПЖН коррелировала у МБ, что позволяет сделать заключение о большем генетическом вкладе в детерминацию этих изменений.

Литература

1. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Arch Intern Med 1998; 158: 1855-67.
2. Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. Br J Nutr 2000; 83(Suppl 1): 567-70.
3. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, et al. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans. Ann Epidemiol 2000; 10(5): 263-70.
4. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1114-20.
5. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией: атерогенные нарушения в системе транспорта липидов и обмена углеводов. РКЖ 2001; 31(5): 16-20.
6. Соколов Е.И., Озерова И.Н., Перова Н.В. и др. Снижение антиатерогенной значимости липопротеидов высокой плотности у лиц с ожирением. Кардиология 2004; 44(2): 45-50.
7. Очерки близнецовых исследований (в клинической медицине). Под ред. Соколова Е.И., Гофман-Кадошников П.Б., Лильина Е.Т. Москва «Медицина» 1980.
8. Гофман-Кадошников П.Б. Возможность вероятностной оценки диагноза зиготности, устанавливаемого методом подобия. Генетика 1973; 9(1): 156-61.
9. Гофман-Кадошников П.Б., Лильин Е.Т. Относительная оценка систем крови для диагностики зиготности близнецов и новый метод вычисления достоверности диагноза в свете теории информации. Генетика 1973; 9(8): 142-51.
10. Соколов Е.И., Александрович О.В., Шельцына Н.В. и др. Субфракционный спектр ЛПНП при абдоминальном и глутео-феморальном ожирении. Бюлл эксперим биол мед 2003; 11: 513-5.
11. Соколов Е.И., Горбачева О.И., Шукина Г.Н. и др. Липопротеиды сыворотки крови при различных типах ожирения в условиях жировой нагрузки. Клиническая медицина 2004; 4: 25-9.
12. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, et al. HDL2: relationship of the plasma levels of this lipoprotein subspecies to its composition, to the magnitude of postprandial activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. J Clin Invest 1987; 80: 341-6.
13. Bucolo G. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin Chem 1973; 19: 476-81.
14. Roeschlau P, Berndt E, Gruber W. Enzymatische bestimmung des gesamt cholesterines im serum. Z Klin Chem Klin Biochem 1974; 12: 226-9.
15. Assmann G, Schriewer H, Schmitz G, et al. Quantification of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid. Clin Chem 1983; 29: 2025-9.
16. Svanborg A, Svennerholm L. Plasma total lipid cholesterol, triglycerides, phospholipids and free fatty acids in a healthy Scandinavian population. Acta Med Scand 1961; 69: 43-6.
17. De la Llera Moya M, Atger V, Paul J, et al. A cell culture system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1056-65.
18. Siemens H. The Diagnosis of identity of twins. J Hered 1927; 18: 201-9.

Поступила 30/01-2007

Фенотипическая характеристика выраженной гипертриглицеридемии

Т.В. Чепетова, А.Н. Мешков, Т.А. Рожкова, П.П. Малышев, В.В. Кухарчук

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Phenotypical characteristics of severe hypertriglyceridemia

T.V. Chepetova, A.N. Meshkov, T.A. Rozhkova, P.P. Malyshev, V.V. Kukharchuk

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

Цель. Изучить клиническое течение заболевания, частоту возникновения тяжелых осложнений у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ) > 10 ммоль/л.

Материал и методы. В исследование были включены 75 пациентов в возрасте 21-68 лет (средний возраст – 49±11,05), которые обследовались в РКНПК МЗ РФ в период 1982-2006 гг. с документально подтвержденным уровнем ТГ натощак >10 ммоль/л.

Результаты. Частота ишемической болезни сердца (ИБС) в группе пациентов составила 45,2% (50% – мужчины, 37% – женщины), артериальной гипертензии (АГ) 68% (60,4% и 81,4% соответственно), сахарного диабета 2 типа 42,6% (44,4% и 41,7% соответственно), панкреатитов 34,9% (33,3% и 37,5% соответственно).

Заключение. Выявлена высокая частота ИБС, АГ, метаболического синдрома, панкреатитов в группе российских пациентов с выраженной ГТГ. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного обследования и обязательной коррекции содержания ТГ и холестерина плазмы крови для предотвращения развития тяжелых осложнений у таких пациентов.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром.

Aim. To study clinical course and severe complication development in patients with severe hypertriglyceridemia (HTG), >10 mmol/l.

Material and methods. The study included 75 patients aged 21-68 years (mean age 49±11,05 years), examined at the Cardiology Complex in 1982-2006, with verified fasting HTG >10 mmol/l.

Results. Coronary heart disease (CHD) was observed in 45,2% of the participants (50% males, 37% females), arterial hypertension (AH) – in 68% (60,4% and 81,4%), Type 2 diabetes mellitus – in 42,6% (44,4% and 41,7%), pancreatitis – in 34,9% (33,3% and 37,5%, respectively).

Conclusion. In patients with severe HTG, high rates of CHD, AH, metabolic syndrome and pancreatitis were observed. Therefore, to prevent severe complications in such patients, detailed examination and adequate TH and cholesterol level control are necessary.

Key words: Hypertriglyceridemia, coronary heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Введение

Проблеме гипертриглицеридемии (ГТГ) в настоящее время уделяется все большее внимание, поскольку, во-первых, известна связь ГТГ с рядом значимых заболеваний, таких

как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), болезнь Альцгеймера, панкреатит, преэклампсия, во-вторых, частота распространения ГТГ в странах Европы составляет 20-

25%, а в США до 30% и имеет тенденцию к росту [1-4].

Особенно большое внимание уделяется связи ГТГ с риском развития ИБС. Большое число исследований подтверждает повышение риска ИБС при наличии ГТГ. В исследовании PROCAM (**P**rospective **C**ardiovascular **M**unster study) было показано отчетливое увеличение риска инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти при повышении уровня ТГ с 2,3 до 9,0 ммоль/л, особенно когда отношение липопротеиды низкой плотности / липопротеиды высокой плотности (ЛНП/ЛВП) > 5 [2,3]; в HHS (**H**elsinki **H**eart **S**tudy) риск ИБС увеличивался в 3,8 раза при отношении холестерин (ХС) ЛНП/ХС ЛВП > 5 на фоне уровня ТГ > 2,3 ммоль/л [4]; The **C**openhagen **M**ale **S**tudy продемонстрировало, что при повышении уровня ТГ > 1,6 ммоль/л частота случаев ИБС возрастала с 4,6% до 11,5% [5]. Один из последних мета-анализов подтвердил, что ТГ являются независимым фактором риска (ФР) ИБС, при этом повышение концентрации ТГ на 1,0 ммоль/л сопровождается увеличением риска заболевания на 32% у мужчин и на 76% у женщин [6]. Однако во всех этих исследованиях участвовали пациенты с незначительным или умеренно повышенным содержанием ТГ плазмы. О роли выраженной ГТГ > 10 ммоль/л в развитии атеросклеротических поражений сосудов до сих пор существуют противоположные точки зрения. В ранее упомянутом исследовании PROCAM были получены результаты, согласно которым у пациентов с уровнем ТГ > 10 ммоль/л риск развития ИБС был ниже, чем у лиц с незначительным повышением ТГ [2]. Отсутствует единое мнение о влиянии выраженной ГТГ на раннее развитие атеросклероза у пациентов с семейной хиломикронемией – моногенного заболевания, характеризующегося снижением активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) и выраженной ГТГ [7-12].

Обращает на себя внимание связь ГТГ с развитием острого панкреатита. ГТГ как ФР ответственна за развитие 12-22% всех случаев острого панкреатита. Начиная с содержания ТГ=5,6 ммоль/л, вероятность развития панкреатита значительно возрастает, а ТГ=11,2 ммоль/л являются клинически значимыми для его развития. Диагностика панкреатита, обусловленного выраженной ГТГ, затруднена

в силу меньшей диагностической ценности показателей уровня амилазы и липазы плазмы крови. Поэтому пациенты с выраженной ГТГ должны быть более пристально обследованы на предмет наличия у них панкреатита [13-16].

Несмотря на указанные противоречия, несомненную значимость в развитии ряда заболеваний и довольно высокую распространенность выраженной, > 10 ммоль/л ГТГ (не менее чем 1 случай из 1 тыс. среди взрослых [17]), работ, посвященных изучению этой проблемы, крайне мало. Учитывая вышеперечисленное, целью настоящего исследования стало изучение клинического течения заболевания, частоты возникновения тяжелых осложнений у 75 пациентов с выраженной ГТГ (> 10 ммоль/л).

Материал и методы

В исследование были включены 75 больных в возрасте 21-68 лет, которые обращались в РКНПК МЗ РФ в период 1982-2006гг с документально подтвержденным уровнем ТГ натощак >10 ммоль/л.

Для определения липидов в сыворотке кровь забирала натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Липиды крови: ТГ, общий ХС (ОХС), ХС ЛВП определяли в клинико-диагностической лаборатории ИКК РКНПК Росздрава (рук. проф. В.Н. Титов). Измерения осуществляли на анализаторах HITACHI 912, XL-600 и ARHITECT 8000. ХС ЛВП определяли прямым методом в супернатанте после преципитации апо В-содержащих липопротеидов декстрасульфатом.

Свежие образцы сыворотки для электрофореза липопротеидов брались после 12-часового голодания и охлаждались до 2-8°C сразу после взятия крови. Затем они подвергались стандартной процедуре с использованием HYDRAGEL LIPO + Lp(a)K20 Kits (SEBIA). Интерпретация результатов электрофореза липидов проводилась с использованием классификации ВОЗ.

Активность ферментов: креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), а также содержание глюкозы и гликемический профиль изучали стандартными методами.

Пациентам выполняли стандартную эхокардиограмму (ЭхоКГ) сердца, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи на базе отдела новых методов исследования ИКК РКНПК Росздрава (рук. проф. А.Н. Рогоза). Велоэргометрию (ВЭМ), или Тредмил-тест, и/или коронароангиографию проводили в ряде случаев для исключения или подтверждения ИБС.

Диагноз стенокардии напряжения ставили на основании положительных ответов на опросник Роуза. АГ диагностировали на основании критериев ВОЗ.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение МТ в кг к росту в м². Избыточная МТ определялась при ИМТ ≥ 25 кг/м², ожирение – при ИМТ ≥ 30

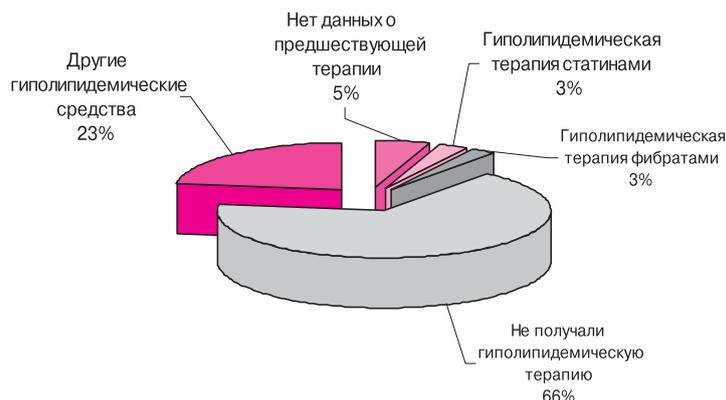


Рис. 1 Гиполипидемическая терапия у пациентов на момент обращения в клинику.

кг/м². Дополнительно выделяли следующие группы по степени (ст.) ожирения: I ст. при ИМТ = 30,0-34,9 кг/м²; II ст. при ИМТ = 35,0-39,9 кг/м²; III ст. при ИМТ > 39,9 кг/м².

МС оценивали по критериям ВОЗ: нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак или СД 2 типа (СД-2) + 2 любых из ниже перечисленных критериев: ИМТ >30 кг/м², уровень ТГ >1,69 ммоль/л, концентрация ХС ЛВП < 0,9 ммоль/л, артериальное давление >140/90 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия.

Диагноз панкреатит ставили на основании результатов УЗИ и/или повышения уровня амилазы крови в 2 раза в анамнезе.

Статистика. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Уровень липидов крови, ИМТ, средний возраст, возраст при развитии ИБС, АГ, СД оценивали при помощи непарного t-теста (при нормальном распределении) или критерия Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Различия, в частоте ИБС, АГ, курения, СД, наличия ксантом и ксантелазм, панкреатита, между группами,

анализировали, используя критерий χ^2 . Для анализа данных применяли статистический пакет STATISTICA 6.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 75 пациентов с уровнем ТГ плазмы > 10 ммоль/л. Подавляющее большинство больных до обращения в клинику не получали адекватную гиполипидемическую терапию (рисунок 1).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Мужчин было больше - 64%. Средний возраст пациентов составил 49±11,05 лет, без различий по этому показателю между мужчинами и женщинами. Средний уровень ТГ – 22,87±9,3 ммоль/л, ХС плазмы крови – 13,52±6,9

Таблица 1

Клинико-лабораторные особенности пациентов с выраженной ГТГ

	Общая группа n=75	Мужчины n=48	Женщины n=27	p
Средний возраст (лет)	49±11,05	47,4±10,44	52±11,56	0,096
Уровень ОХС (ммоль/л)	13,52±6,9	12,22±5,91	15,84±7,98	0,046
Уровень ТГ (ммоль/л)	20,87±9,3	19,46±8,9	21,71±9,4	0,23
Уровень ХС ЛВП (ммоль/л)	0,88±0,38	0,81±0,31	0,98±0,47	0,21
ИБС (%)	45,2	50	37	0,28
Возраст развития ИБС (годы)	45,3±8,91	42,75±7,99	49,71±9,27	0,12
АГ (%)	68	60,4	81,4	0,06
Возраст развития АГ (годы)	39,42±8,9	37,3±8,41	41,53±9,23	0,23
СД (%)	42,6	44,4	41,7	0,82
Возраст развития СД (годы)	45,8±9,9	44,58±10,07	47,3±9,98	0,53
Курение (%)	27,8	38,9	12	0,02
Гепатомегалия (%)	39,68	35,9	45,8	0,43
Панкреатит (%)	34,9	33,3	37,5	0,74
Ксантомы (%)	41,27	35,9	50	0,27
Ксантелазмы (%)	6,34	0	16,7	0,0084
Липемия сетчатки (%)	6,38	10,3	0	0,16
ИМТ (кг/м ²)	29,9±5,44	29,62±5,27	30,26±5,75	0,67
% пациентов с избыточной МТ	34,5	38,7	29	0,6
% пациентов с ожирением 1 ст.	34,5	38,7	29	0,6
% пациентов с ожирением 2 ст.	7,3	3,2	12,5	0,22
% пациентов с ожирением 3 ст.	7,3	6,4	8,5	0,8
МС (%)	57,3	58,3	55,5	0,86

Таблица 2

Данные электрофореза липидов
у пациентов с ГТГ

Тип гиперлипидемии	Частота в группе (%)
1	4,7
2 в	14,3
3	21,4
4	42,9
5	16,7

ммоль/л и ХС ЛВП – $0,88 \pm 0,38$ ммоль/л. При электрофорезе липидов у больных встречались все типы гиперлипидемий за исключением 2а типа (таблица 2). Несмотря на относительно небольшой средний возраст пациентов, 45% из них имели ИБС. У мужчин этот показатель достоверно не отличался от женщин – 50% и 37% соответственно ($p=0,28$). Отсутствовали достоверные различия между мужчинами и женщинами по возрасту начала ИБС $42,75 \pm 7,99$ и $49,71 \pm 9,27$ лет, соответственно ($p=0,12$).

Распространенность ИБС у пациентов с ГТГ в настоящем исследовании была выше в ~ 3,5 раза, чем в среднем в популяции, но меньше чем у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС). При сравнении с группой больных с СГХС, в сопоставимой по возрасту и уровню ОХС группе распространенность ИБС в смешанной группе была еще выше 61,6% (56% у женщин и 69% у мужчин) [18,19]. Обращает на себя внимание высокая частота распространения АГ – 68% в общей группе (60,4% у мужчин, 81,4% у женщин), СД-2 – 42,6% в общей группе (41,7% у женщин, 44,4% у мужчин), и пациентов с избыточной МТ – 83,6%. Это значительно чаще, чем в среднем по российской популяции и у пациентов с СГХС [19,20]. В аналогичном исследовании из Санкт-Петербурга, в группе пациентов со средним уровнем ТГ 9 ммоль/л СД-2 регистрировали у 20%, а ожирение II-III ст. у 6% пациентов [21]. Напротив, распространенность курения в группе мужчин – 39% и женщин – 12% была такой же, как в общей попу-

ляции (38% и 11% соответственно) [22]. Наличие большого процента СД-2 – 42,6% у пациентов с ГТГ свидетельствует как о сопутствующем МС, который мог быть диагностирован у 57% пациентов с ГТГ, и может быть причиной вторичных ГТГ [23,24]. Количественные и качественные изменения инсулина при СД-2 приводят к нарушению его взаимодействия с адипоцитами, что сопровождается усилением внутриклеточного гидролиза ТГ и высвобождением неэстерифицированных жирных кислот (ЖК) [25,26]. Наиболее грозным осложнением высокой ГТГ является острый панкреатит, который развивается вследствие гидролиза ТГ под действием липазы поджелудочной железы и высвобождением свободных ЖК, вызывающих местное повреждение железы. В исследуемой группе больных ГТГ панкреатит развился у 34,9%. Другое осложнение ГТГ – гепатоспленомегалия имела место у 40% пациентов.

Фенотипически выраженная ГТГ может проявляться специфичными симптомами: эруптивными кожными ксантомами, представляющими собой желтые папулы на разгибательной поверхности рук, ног и спины (такие ксантомы присутствовали у 41,27% больных); ксантелазмами, которые в настоящем исследовании отмечались только у женщин с частотой 16,7%; липемией сетчатки, для которой характерно бледное глазное дно, в котором артерии и вены сетчатки выглядят белыми (6,38% пациентов). Описаны случаи гиперурикемии и периферической нейропатии у пациентов с выраженной ГТГ, но в настоящем исследовании они отсутствовали [17,27].

Проведенное исследование выявило высокую частоту ИБС, АГ, МС, панкреатита в группе 75 пациентов с выраженной ГТГ. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения тщательного обследования и обязательной коррекции уровней ТГ и ХС плазмы крови для предотвращения развития ИБС, АГ, МС, панкреатитов у таких пациентов.

Литература

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
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 population-based prospective studies. *J Cardiovasc risk* 1996; 3: 213-9.

7. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Ann Intern Med* 1977; 87: 526-34.
8. Malekzadeh S, Dressler FA, Hoeg JM, et al. Left atrial endocardial lipid deposits and absent to minimal arterial lipid deposits and absent to minimal arterial lipid deposits in familial hyperchylomicronemia. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1431-4.
9. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC. Plasma tryglicerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *JACC* 2005; 45(7): 1003-12.
10. Olivecrona G, Olivecrona T. Triglyceride lipases and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 291-305.
11. Wittrop NH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 2901-7.
12. Ebara T, Okubo M, Horinishi A, et al. No evidence of accelerated atherosclerosis in a 66-yr-old chylomicronemia patient homozygous for the nonsense mutation (Tyr61→stop) in the lipoprotein lipase gene. *Atherosclerosis* 2001; 159(2): 375-9.
13. Okura Y, Hayashi K. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24): 3691-5.
14. Bae JH, Baek SH, Choi HS, et al. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46(6): 475-80.
15. Balachandra S, Virlos IT, King NK. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2006; 60(2): 156-9.
16. Chebli JM, de Souza AF, de Paulo GA. Hyperlipemic pancreatitis: clinical cours. *Arq Gastroenterol* 1999; 36(1): 4-9.
17. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717-31.
18. Акимова Е.В., Кузнецов В.В., Гафаров В.В. Динамика распространённости ишемической болезни сердца и риск сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции Тюмени. *Кардиология* 2006; 1: 14-8.
19. Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(5): 5-13.
20. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Москва «Медиа Медика» 2005; 784 с.
21. Липовецкий Б.М. О бессимптомных и манифестных формах гипертриглицеридемии с нормальным или повышенным содержанием холестерина крови. *Кардиология* 2003; 8: 58-9.
22. Блужас Й., Тамошюнас А., Домаркене С. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди населения Каунаса за 20 лет (по данным программы МОНИКА). *Кардиология* 2004; 10: 25-32.
23. Scott M. Grundy. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9.
24. Erkelens DW. Diabetic dyslipidaemia. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): H27-30.
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. *Seminars in vascular medicine* 2004; 4(3): 229-39.
27. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 310-6.

Поступила 24/04-2007

Липид-корректирующая и дезагрегационная активность Алликора у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией

Н.И. Громнацкий, Ж.Е. Середицкая, Н.В. Лазарева

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Lipid-lowering and anti-aggregant Allicor activity in patients with moderate hypercholesterolemia

N.I. Gromnatsky, Zh.E. Sereditskaya, N.V. Lazareva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Цель. Оценить влияние длительного (6 мес.) приема Алликора на показатели липидного обмена и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови, а также функциональную активность тромбоцитов у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС).

Материал и методы. В исследование включены 56 больных с клинически выраженным атеросклерозом и 56 пациентов с одним и более фактором риска (ФР) без клинических проявлений атеросклероза. Пациенты каждой группы рандомизированы (по 28 человек) к приему Алликора (300 мг/сут.) или к гиполипидемической диетотерапии. Через 3 мес. приема Алликора у больных с клиническими проявлениями атеросклероза доза увеличена до 600 мг/сут. Определяли показатели липидного спектра (ЛС) крови, липопротеин а (ЛП_а), содержание продуктов ПОЛ в плазме крови, функциональную активность тромбоцитов, индуцированную адреналином, АДФ, ристоцетином, серотонином.

Результаты. Длительное применение Алликора у пациентов обеих групп привело к достоверному уменьшению атерогенных сдвигов ЛС крови, снижению интенсивности ПОЛ, исходно повышенной агрегационной активности тромбоцитов с различными агонистами и к усилению их дезагрегации, в отличие от пациентов, находящихся на гиполипидемической диетотерапии. На содержание ЛП_а прием Алликора в течение 6 мес. не оказывал существенного влияния.

Заключение. Длительный прием (не менее 6 мес.) Алликора может быть рекомендован в качестве средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, с целью нормализации агрегационной и дезагрегационной активности тромбоцитов и липидного обмена у пациентов с умеренной ГХС.

Ключевые слова: атерогенные дислипидемии, тромбоцитарный гемостаз, перекисное окисление липидов, Алликор.

Aim. To assess long-term (6 months) Allicor therapy effects on lipid profile, lipid peroxidation (LP), and functional platelet (PL) activity in patients with moderate hypercholesterolemia (HCH).

Material and methods. The study included 56 patients with clinically manifested atherosclerosis and 56 patients with at least one risk factor (RF), but with no clinical atherosclerosis manifestation. In both groups, the participants were randomized (28 subjects in every sub-group) to Allicor therapy (300 mg/d) or lipid-lowering diet. After three months of Allicor therapy, in patients with clinically manifested atherosclerosis, the dose was increased up to 600 mg/d. Blood lipid profile, as well as the levels of lipoprotein (a), lp (a), plasma LP products, functional PL activity after adrenaline, ADP, ristocetin, and serotonin stimulation were measured.

Results. In both groups, long-term Allicor therapy significantly reduced atherogenic lipid profile changes, LP intensity, and initially enhanced PL activation, increasing PL platelet anti-aggregation, in contrast to diet group. Six-months Allicor therapy did not affect lp (a) levels.

Conclusion. Long-term (at least 6 months) Allicor therapy could be recommended as primary and secondary cardiovascular prevention method, normalizing aggregant and anti-aggregant PL activity, as well as lipid metabolism, in patients with moderate HCH.

Key words: Atherogenic dyslipoproteins, platelet hemostasis, lipid peroxidation, Allicor.

© Коллектив авторов, 2007

e-mail: 1aleksey@orel.ru

Тел.: (4862) 55-64-48

Введение

Дислипотеидемия (ДЛП) и гиперлипотеидемия (ГЛП), в т.ч. ГЛП (а), активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови, повышение функциональной активности тромбоцитов являются факторами риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Гиполипидемическую терапию следует сочетать с одновременным воздействием на целый ряд ФР [1,2]. Профилактика атеросклероза должна быть непрерывной, многолетней и эффективной.

До настоящего времени не всегда возможно применение современных, активных, синтетических, липид-снижающих агентов, в частности статинов. Это побуждает использовать в клинике препараты, обладающие умеренным гиполипидемическим действием, хорошей переносимостью, минимумом побочных эффектов и доступные по цене. Одним из средств, издавна применявшихся для профилактики и лечения атеросклероза, является чеснок. Результаты первых клинических исследований, подтверждающих его гиполипидемический эффект, были опубликованы в конце 70-х годов XX века. Описаны антиагрегационный [3], антиокислительный [4,5], иммуномодулирующий [6] и умеренный антигипертензивный [7] эффекты чеснока, а также его способность подавлять пролиферативную активность и накопление холестерина (ХС) в культуре гладкомышечных клеток (ГМК) [8].

В настоящее время во многих странах выпускаются лечебные средства на основе чеснока. Они отнесены к группе биологически активных добавок (БАД) к пище. Их готовят на основе чесночного масла, паровой дистилляции чесночного порошка, сока или экстракта. Наиболее известные препараты: «Kwai» (Германия), «Kyolic» (США), «Revital» (Индия). В России разработана оригинальная технология, позволившая получить эффективную и конкурентоспособную лекарственную форму порошка чеснока – Алликор (ИНАТ-ФАРМА, Россия). Этот таблетированный препарат, созданный на основе сублимационной сушки сырья, обладает, в отличие от зарубежных аналогов, большей продолжительностью действия (12-14 часов), что позволяет сократить кратность приема до 2 раз в сутки [3,8]. Основным терапевтически активным компонентом в составе Алликора, согласно информации фирмы-производителя, является L-(±)-аллиин.

Несмотря на проводимые исследования в этой области, недостаточно данных о характере влияния длительного приема препаратов чеснока на агрегационную активность тромбоцитов, индуцированную различными агонистами, липопотеидный спектр (ЛС) и ПОЛ крови, особенно у пациентов, стратифицированных в различные группы риска по прогнозу возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В литературе отсутствуют сведения об особенностях влияния компонентов чеснока на содержание липопотеидов (ЛП) в крови.

Цель исследования – оценить характер влияния Алликора на показатели липид-транспортной системы и содержание продуктов ПОЛ в крови, а также функциональную активность тромбоцитов у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) на фоне длительного приема.

Материал и методы

В исследование были включены 112 пациентов в возрасте 40-60 лет (средний возраст – 51,79±5,38), среди них 47 мужчин и 65 женщин (> 55 лет или с ранней менопаузой), у которых после 8 недель гиполипидемической диеты на основании определения показателей ЛС крови диагностированы атерогенные ДЛП (Ia, Ib типов) по Fredrickson D., 1967г. [1,16]; при этом отмечалась умеренно выраженная ГХС – общий ХС (ОХС) = 5,0 (4,5) – 7,8 ммоль/л и уровень триглицеридов (ТГ) ≤ 4,5 ммоль/л [1,28]. В соответствии с рекомендациями ВНОК 2004, пациенты были подразделены на 2 группы с учетом категории индивидуального, десятилетнего, суммарного риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий (таблица SCORE, адаптированная для РФ) [1,2]: группа 1 (очень высокого риска) – лица с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или клиническими проявлениями атеросклероза другой локализации; группа 2 (высокого риска): пациенты без ИБС и ее клинических эквивалентов, но с наличием нескольких ФР (≥2), при оценке которых по таблице SCORE десятилетний риск фатальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ≥ 5% в настоящее время или при прогнозе для возраста 60 лет. В группу 1 вошли 56 пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза: ИБС – стабильная стенокардия напряжения I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов [9,10]; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) с давностью документированного инфаркта миокарда (ИМ) не менее 6 месяцев; артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней (ст. по классификации ВОЗ, МОАГ 1999, 2003 [11]), стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – хроническая ишемия I-IIa стадии по классификации А.В.Покровского, 1979 [12]; инструментально подтвержденным атеросклерозом церебральных артерий. В группу 2 включены 56 человек с атерогенной ДЛП, страдающих АГ I-II ст. с наличием ≥1 ФР, без клинических проявлений атеросклероза. В качестве контрольной группы с целью получения нормативных

Таблица 1

Изменения показателей липидного обмена и ПОЛ у пациентов с атерогенными ДЛП на фоне лечения Алликором ($M \pm \sigma$)

Показатели	Подгруппы больных	Пациенты с атерогенными ДЛП						Контроль (n=30)
		Группа 1, n=56 (с ИБС)			Группа 2, n=56 (с ФР)			
		исходно	3 мес	6 мес	исходно	3 мес	6 мес	
ОХС	Алликор	6,41±0,72	5,73±0,61 # •	4,52±0,47 # •	6,04±0,51	5,23±0,45 # •	4,38±0,42 # •	3,58±0,57
	диета	6,42±0,66	6,04±0,51 #	5,91±0,47 #	5,98±0,55	5,56±0,47 #	5,43±0,43 #	
ТГ	Алликор	2,44±0,96	1,94±0,58 #	1,68±0,47 # •	1,97±0,83	1,61±0,31 #	1,32±0,26 # •	1,45±0,16
	диета	2,30±0,69	2,14±0,48 #	2,09±0,47 #	2,04±0,59	1,87±0,41 #	1,78±0,42 #	
ХС ЛВП	Алликор	1,22±0,18	1,42±0,15 # *	1,46±0,14 # *	1,40±0,17	1,54±0,14 # *	1,75±0,08 # *	1,58±0,09
	диета	1,27±0,18	1,44±0,16 #	1,35±0,17 # *	1,42±0,21	1,49±0,13 #	1,52±0,16 # *	
ХС ЛНП	Алликор	3,98±0,87	3,43±0,61 # *	2,29±0,51 # •	3,75±0,55	2,96±0,50 # *	2,03±0,45 # •	1,34±0,57
	диета	4,01±0,57	3,63±0,47 #	3,61±0,41 #	3,62±0,57	3,21±0,50 #	3,10±0,49 #	
ХС ЛОНП	Алликор	1,11±0,44	0,88±0,26 #	0,77±0,21 # •	0,90±0,38	0,73±0,14 #	0,60±0,12 # •	0,66±0,07
	диета	1,05±0,32	0,97±0,22 #	0,95±0,21 #	0,93±0,27	0,85±0,19 #	0,81±0,19 #	
КА	Алликор	3,99±1,12	3,09±0,80 # *	2,13±0,58 # •	3,41±0,80	2,44±0,50 # *	1,51±0,31 # •	1,26±0,47
	диета	3,79±0,83	3,25±0,63 #	3,46±0,74 #	3,35±1,13	2,74±0,46 #	2,62±0,44 #	
ДК	Алликор	2,54±0,44	2,04±0,38 # *	1,82±0,40 # •	2,19±0,56	1,62±0,37 # *	1,51±0,39 # •	1,60±0,22
	диета	2,54±0,42	2,49±0,42 *	2,44±0,39	2,20±0,57	2,15±0,64 *	2,07±0,63 #	
МДА	Алликор	6,82±1,60	4,71±1,29 # *	3,58±1,38 # •	5,49±1,26	3,43±0,97 # *	2,68±0,97 # •	3,35±0,61
	диета	6,83±1,40	6,62±1,49 *	6,49±1,45	5,46±1,18	5,34±1,11 *	5,01±1,20 #	

Примечание: # – различия по отношению к исходному состоянию достоверны ($p < 0,05$), * – различия между группами 1 и 2 по динамике изменений (Δ) достоверны ($p < 0,05$), • – различия между подгруппами диета и Алликор достоверны ($p < 0,05$).

показателей тромбоцитарного гемостаза обследованы 30 практически здоровых добровольцев того же возраста (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст = 50,63±1,75 лет), АД и ЛС крови которых соответствовали норме.

Пациенты 1 и 2 групп были рандомизированы по таблицам случайных чисел на две подгруппы: лица (n=28), получающие Алликор в дозе 300 мг/сут. в два приема в течение 6 месяцев наряду с соблюдением гиполлипидемической диеты в прежнем режиме; подгруппа пациентов (n=28), соблюдающих гиполлипидемическую диету (в прежнем режиме) в течение 6 месяцев в качестве самостоятельного способа коррекции атерогенной ДЛП. Больные обеих подгрупп (в пределах своей группы) были сопоставимы по основным стратификационным признакам. За период наблюдения пациенты получали медикаментозную терапию: больные группы 1 принимали антиагреганты (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут.), нитраты (в соответствии с ФК стенокардии напряжения), кардиоселективные β -адреноблокаторы и/или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в общепринятых средних терапевтических дозах; пациенты группы 2 принимали кардиоселективные β -адреноблокаторы и/или ИАПФ в общепринятых средних терапевтических дозах.

На всех этапах лечения проводили общеклиническое обследование пациентов, антропометрию, электрокардиографию (ЭКГ), биохимическое исследование крови. Взятие крови осуществляли до начала лечения (рандомизации), через 1, 3 и 6 месяцев терапии. За 8-10 суток до очередного контрольного обследования отменяли прием антиагрегантов и рекомендовали изменить режим приема нитратов (только сублингвальные короткодействующие нитраты по требованию). В день контрольного визита лабораторные исследования выполняли до приема лекарств.

В плазме крови определяли содержание первичных – диеновые конъюгаты (ДК) [13] и вторичных – малоновый диальдегид (МДА) [14] продуктов ПОЛ. Содержа-

ние ОХС, ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Vital Diagnostics» (г. Санкт-Петербург). Содержание ХС липопротеидов очень низкой (ХС ЛОНП) и низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Friedewald W. 1972 [15], коэффициента атерогенности (КА) – по формуле А.Н. Климова [16]. У 32 пациентов: 16 – из группы 1, 16 – из группы 2 (в обеих группах по 8 мужчин и женщин) определяли уровень ЛПА в плазме крови количественным методом «ракетного» иммуноэлектрофореза по Laurell CB 1972 [17] с применением антител к аполипопротеину а (апо а) и контрольно-калибровочного материала фирмы «Roscard, LTD». Исследования проводились в лаборатории дислипидемий ГНИЦ ПМ Росздрава, г. Москва*. Нормальным считали содержание ЛПА ≤ 25 мг/дл [18]. Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом по Born G.V.R. 1962 [19] в модификации Е.А. Захария и М.В. Кинах 1989 [20] на спектрофотометре «Specol» (Германия). В качестве индукторов агрегации использовали адреналин, аденозиндифосфат (АДФ), ристоцетин (НПО «Ренам», Россия) и серотонин (НПО «Фармзащита», Россия) в конечных концентрациях [21]: адреналин – 0,1 ммоль/мл, АДФ – 0,01 ммоль/мл, ристоцетин – 0,75 мг/мл, серотонин – 0,1 ммоль/мл. Выбор агонистов агрегации тромбоцитов был обусловлен различиями в механизме их действия. Взятие крови из локтевой вены проводили бесшприцевым методом (толстой, широкой иглой) самотетомом в полистироловые пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении кровь/антикоагулянт = 9/1, утром между 8 и 10 часами натощак после 12-14 часов голодания и воздержания от курения, не менее чем через 30 мин. отдыха, в положении сидя, до приема лекарственных средств. Цитратную кровь центрифугировали для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в течение 9 мин

Таблица 2

Изменения агрегационной функции тромбоцитов у пациентов с атерогенными ДЛП на фоне лечения Алликором (M±σ)

Показатели	Контроль (n=30)				Группа 1, n=56 (с ИБС)				Группа 2, n=56 (с ФР)			
	Алликор		диета		Алликор		диета		Алликор		диета	
	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес
СИАТ, % серотонин	74,67±4,15	80,11±4,76 # **	90,42±7,78	88,50±7,67	87,09±3,97	75,42±3,73 # **	86,80±4,15	84,65±4,09				
СА, ед.опт.пл. серотонин	0,19±0,08	0,22±0,03 # **	0,30±0,05	0,29±0,04	0,27±0,04	0,19±0,02 # **	0,27±0,04	0,26±0,03				
ИДТ, % серотонин	23,01±5,49	10,19±3,39 # **	5,01±3,32	5,83±3,10	9,11±4,59	19,30±3,89 # **	9,29±4,68	10,87±4,71				
СИАТ, % ристоцетин	74,50±4,66	79,93±4,92 # **	90,02±7,67	87,50±7,40	87,13±3,97	75,87±3,34 # **	86,81±4,14	84,65±4,08				
СА, ед.опт.пл. ристоцетин	0,17±0,06	0,21±0,03 # **	0,28±0,03	0,28±0,03 *	0,25±0,04	0,17±0,04 # **	0,25±0,04	0,23±0,04 # *				
ИДТ, % ристоцетин	19,65±5,76	9,77±2,34 # **	4,27±2,37	4,92±2,41	7,67±3,79	17,00±3,39 # **	7,67±3,98	9,31±4,02				
СИАТ, % адреналин	74,07±4,33	91,13±8,23	90,93±8,11	87,80±8,09 *	86,84±3,96	72,30±2,82 # *	86,57±4,11	83,02±4,04 # *				
СА, ед.опт.пл. адреналин	0,143±0,57	0,26±0,04	0,27±0,03	0,25±0,03 # **	0,23±0,04	0,135±0,02 # **	0,23±0,04	0,20±0,03 # *				
ИДТ, % адреналин	19,27±4,49	4,08±2,57	4,03±2,18	5,22±2,21 #	7,13±3,58	18,10±3,11 # **	7,33±3,87	9,70±3,87 #				
СИАТ, % АДФ	76,53±5,03	91,85±8,38	92,17±8,28	89,47±8,17	88,66±3,97	73,90±3,45 # *	88,64±3,95	86,56±3,98				
СА, ед.опт.пл. АДФ	0,147±0,04	0,27±0,04	0,28±0,04	0,27±0,03 *	0,23±0,04	0,15±0,03 # *	0,23±0,04	0,21±0,03 # *				
ИДТ, % АДФ	21,11±5,64	4,00±2,50	4,03±2,18	5,23±2,20 #	6,96±3,58	16,41±3,62 # *	7,02±3,83	9,18±3,91 #				

Примечание: # -различия по отношению к исходному состоянию достоверны (p<0,05), * - различия между группами 1 и 2 по динамике изменений (Δ) достоверны (p<0,05), • - различия между подгруппами диета и Алликор достоверны (p<0,05).

при 1500 об/мин, затем ОТП центрифугировали еще 20 мин. при 4000 об/мин для получения бедной тромбоцитами плазмы (БТП) [22]. Исследовали агрегацию тромбоцитов с каждым индуктором в течение 30 мин (на протяжении 2-3 часов с момента взятия крови). Рассчитывали следующие показатели: суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), скорость агрегации (СА), индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) [20].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT для Windows и MS Excel. При сравнении групп пациентов по основным показателям применяли t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ для выборок с нормальным распределением и критерий χ^2 или точный критерий Фишера, если признак характеризовал частоту явления. При сравнении величин, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли критерий Манна-Уитни (или критерий Крускала-Уоллиса). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05. Непрерывные величины представлены в виде M±σ. Наличие и степень взаимосвязи признаков оценивались с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение

У пациентов группы 1 (с клиническими проявлениями атеросклероза; в дальнейшем – «с ИБС») и группы 2 (без клинических проявлений атеросклероза; в дальнейшем – «с ФР») в исходном состоянии отмечено достоверное (p<0,05) увеличение содержания атерогенных фракций липидов крови – ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и продуктов ПОЛ – ДК и МДА, повышение КА и снижение уровня антиатерогенной фракции ХС ЛВП по сравнению с лицами контрольной группы (таблица 1). Больные группы 1 имели более выраженную атерогенную направленность изменений, чем пациенты группы 2. В частности уровень ОХС у больных группы 1 (n=56) составил 6,42±0,69 ммоль/л, у пациентов группы 2 (n=56) – 6,01±0,53 ммоль/л (p<0,05); содержание ТГ – 2,37±0,83 и 2,01±0,71 ммоль/л соответственно (p<0,05); ХС ЛНП – 4,00±0,73 и 3,69±0,56 ммоль/л соответственно (p<0,05); ХС ЛОНП – 1,08±0,38 и 0,91±0,32 ммоль/л соответственно (p<0,05); КА – 3,89±0,99 и 3,38±0,97 усл.ед. соответственно (p<0,05); ДК – 2,54±0,42 и 2,20±0,56 ед.опт.пл. на 1 мл плазмы, соответственно (p<0,05); МДА – 6,83±1,49 и 5,48±1,21 мкмоль/л соответственно (p<0,05). Концентрация ХС ЛВП в крови пациентов с ИБС составила 1,24±0,18 ммоль/л, у лиц с ФР – 1,41±0,19 ммоль/л (p<0,05).

Анализ распространенности типов атерогенных ДЛП показал, что в группе пациентов с

клиническими проявлениями атеросклероза в сравнении с группой больных с ФР чаще встречается IIb тип ГЛП (Fredrickson D.), характеризующийся повышением содержания ОХС, ТГ, а также ЛНП и ЛОНП в крови, в группе 1 IIb тип выявлен у 43 человек, IIa тип – у 13; группа 2 IIb тип – у 32 человек, IIa тип – у 24 ($\chi^2=4,036$; $p=0,045$). При исследовании содержания уровня ЛП_a также отмечены различия между группами: из 16 пациентов группы 1 (медиана распределения = 14,5 мг/дл, 25-й и 75-й процентиля = 1,8 и 32,5 мг/дл, минимум и максимум = 1,7 и 52 мг/дл соответственно) высокое содержание ЛП_a ≥ 25 мг/дл было обнаружено у 7 (6 мужчин и 1 женщина); из 16 пациентов группы 2 (медиана распределения = 2,75 мг/дл, 25-й и 75-й процентиля = 1,975 и 5 мг/дл, минимум и максимум = 1,7 и 26 мг/дл соответственно) содержание ЛП_a ≥ 25 мг/дл наблюдалось у 1 женщины. Установлена более высокая частота распространения содержания ЛП_a ≥ 25 мг/дл среди пациентов группы 1 (точный критерий Фишера: $p=0,037$). Была проведена оценка распространенности повышенного уровня ЛП_a с учетом пола. Среди мужчин из группы 1 содержание ЛП_a ≥ 25 мг/дл встречалось чаще, чем среди женщин – 6 из 8 мужчин vs 1 из 8 женщин (точный критерий Фишера: $p=0,041$). В группе 2 достоверные различия по полу отсутствовали. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушении липидного обмена и активации ПОЛ у больных с наличием атеросклеротического процесса.

При исследовании тромбоцитарного гемостаза у пациентов с атерогенными ДЛП в исходном состоянии отмечено повышение агрегационной активности кровяных пластинок (СИАТ, СА) и снижение их способности к дезагрегации (ИДТ) со всеми 4 индукторами по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В группе 1 нарушения были более выраженными при АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации, в группе 2 – при использовании в качестве агониста адреналина (таблица 2), что согласуется с литературными данными. При ИБС чувствительность тромбоцитов к АДФ и адреналину может быть повышена [23] за счет нескольких механизмов: усиления перекисного гемолиза эритроцитов на фоне активации ПОЛ с выходом из эритроцитов АДФ, который создает условия для активации тромбоцитов; изменения липидного состава и вязкости плазма-

тической мембраны на фоне ДЛП и увеличения содержания в крови первичных и вторичных продуктов ПОЛ, а также нарушения внутритромбоцитарного метаболизма арахидоновой кислоты, что ведет к повышению их чувствительности к индукторам агрегации, особенно к АДФ и адреналину. При АГ важным звеном патогенеза атеросклероза является гиперкатехоламинемия. На этом фоне нарушение регуляции α - и β -адренорецепторов тромбоцитов в сторону преобладания α_2 -адренорецепторов [24,22] ведет к их активации, которая еще более усиливается при повышении уровня ХС в крови и мембранного отношения ХС / фосфолипиды (ФЛ) [22].

При корреляционном анализе были обнаружены связи между показателями тромбоцитарного гемостаза и липидного обмена: в группе 1 – между ИДТ и ХС ЛВП ($r=0,35$, $p<0,01$), СИАТ и ХС ЛВП ($r=-0,31$, $p<0,05$), СА и ХС ЛВП ($r=-0,44$, $p<0,001$), СА и КА ($r=0,35$, $p<0,01$); в группе 2 – между ИДТ и ХС ЛВП ($r=0,55$, $p<0,001$), ИДТ и КА ($r=-0,50$, $p<0,001$), СИАТ и ХС ЛВП ($r=-0,55$, $p<0,001$), СИАТ и ХС ЛНП ($r=0,36$, $p<0,01$), СА и ТГ, СА и ХС ЛОНП ($r=0,28$, $p<0,05$), СА и КА ($r=0,54$, $p<0,001$). Корреляционные связи установлены также между показателями агрегации тромбоцитов и параметрами ПОЛ: в группе 1 – между ДК и СИАТ ($r=0,48$, $p<0,001$), ДК и СА ($r=0,52$, $p<0,001$), ДК и ИДТ ($r=-0,48$, $p<0,001$), МДА и СИАТ ($r=0,80$, $p<0,001$), МДА и СА ($r=0,49$, $p<0,001$), МДА и ИДТ ($r=-0,54$, $p<0,001$), в группе 2 – между ДК и СИАТ ($r=0,70$, $p<0,001$), ДК и СА ($r=0,69$, $p<0,001$), ДК и ИДТ ($r=-0,67$, $p<0,001$), МДА и СИАТ ($r=0,62$, $p<0,001$), МДА и СА ($r=0,62$, $p<0,001$), ИДТ и МДА ($r=-0,56$, $p<0,001$).

Применение Алликора в течение 3 месяцев способствовало снижению атерогенных показателей липидного спектра крови, ДК и МДА, а также повышению ХС ЛВП у больных обеих групп, причем эти изменения были более выражены в сравнении с пациентами, находящимися на диетотерапии (таблица 1). В соответствии с рекомендациями ВНОК [1], при проведении гиполипидемической терапии необходимо стремиться к достижению целевых уровней липидных параметров крови. Однако динамика изменений атерогенных и антиатерогенных фракций липидов в группе пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза была ни-

же, чем в группе 2. В связи с этим через 3 месяца наблюдения была увеличена суточная доза Алликора у пациентов группы 1 до 600 мг/сут., а у пациентов группы 2 она осталась без изменений (300 мг/сут.). На фоне приема препарата в течение 6 мес. у пациентов 1 и 2 группы отмечалась положительная динамика изменений ЛС крови и ПОЛ. Содержание ОХС в группе 1 снизилось на 29,5% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), ТГ – на 31,2% ($p < 0,05$), ХС ЛНП – на 42,3% ($p < 0,05$), ХС ЛОНП – на 31,4% ($p < 0,05$), КА – на 46,7% ($p < 0,05$), ДК – на 28,5% ($p < 0,05$) и МДА – на 47,5% ($p < 0,05$), концентрация ХС ЛВП увеличилась на 20,15% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным состоянием. В группе 2 также отмечена положительная динамика: снижение содержания ОХС (в сравнении с исходным) на 27,6% ($p < 0,05$), ТГ и ХС ЛОНП – на 33% ($p < 0,05$), ХС ЛНП – на 46% ($p < 0,05$), КА – на 55,7% ($p < 0,05$), ДК – на 31,1% ($p < 0,05$), МДА – на 51,2% ($p < 0,05$) и повышение ХС ЛВП на 25,3% ($p < 0,05$). У больных обеих подгрупп через 6 мес. отмечено достижение целевых уровней липидов крови в отличие от пациентов, находившихся на диетотерапии. При этом в динамике изменений показателей ЛС крови между пациентами 1 и 2 групп, принимавших Алликор, выявлены отличия лишь по содержанию ХС ЛВП ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с увеличением суточной дозы препарата у пациентов группы 1. На фоне приема Алликора в течение 6 мес. у пациентов группы 1 и группы 2 снижения уровня ЛПА не отмечено. Согласно литературным данным самым эффективным методом снижения ЛПА в плазме крови является ЛПА-аферез [25]. Гиполипидемическая и антиокислительная активность Алликора, по-видимому, была обусловлена серосодержащими компонентами, входящими в его состав. Описана способность этих соединений препятствовать всасыванию ХС в кишечнике и ускорять его выведение с желчными кислотами [4], снижать синтез эстерифицированного ХС и повышать гидролиз его эфиров за счет модуляции активности внутриклеточных ферментов [8], повышать активность глутатионпероксидазы и, в итоге, снижать содержание продуктов ПОЛ [4].

Под влиянием Алликора отмечена положительная динамика изменений агрегационной функции кровяных пластинок у пациентов с атерогенными ДЛП (таблица 2). На фоне 6 мес. приема препарата было выявлено уменьшение

исходно повышенной агрегационной активности тромбоцитов. Снижение СИАТ со всеми индукторами отмечалось у больных 1 и 2 групп уже через 1 мес. лечения, однако стало достоверным у пациентов 1 группы к 6 мес. (преимущественно под влиянием АДФ и адреналина; с теми же индукторами через 6 мес. СИАТ достиг значений контрольной группы); в группе 2 – СИАТ снижался через 3 мес. приема Алликора (преимущественно при индукции адреналином), и к 6 мес. этот показатель агрегации достиг контрольных значений под влиянием всех индукторов. Замедление СА со всеми индукторами у больных группы 1 отмечено через 3 мес., в группе 2 – через 1 мес. терапии с достижением значений контрольной группы к 3 мес. Усиление ИДТ под влиянием Алликора отмечено со всеми индукторами, достоверное в группе 1 к 6 мес. терапии, в группе 2 – к 3 мес. с достижением контроля через 6 мес. при индукции агрегации адреналином. Среди пациентов, соблюдавших гиполипидемическую диету в качестве терапии, через 6 мес. в группе 1 произошло снижение СА (с адреналином) и повышение ИДТ (при индукции ее АДФ и адреналином), через 6 мес. в группе 2 – замедление агрегации с ристоцетином, адреналином и АДФ, уменьшение СИАТ с адреналином, повышение ИДТ (при индукции агрегации адреналином и АДФ). При этом динамика изменений агрегации у больных обеих подгрупп, находившихся на диетотерапии, была ниже, чем на фоне приема Алликора.

Механизм антиагрегационного действия Алликора связан с многокомпонентностью состава чеснока. Известно, что аджоен и другие биологически активные вещества чеснока угнетают скорость синтеза тромбоксана В₂ за счет подавления активности циклооксигеназы, участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты [26], при этом не оказывают влияния на синтез простаглицлина в сосудистой стенке [27]. Аденозин, один из компонентов чеснока, действуя через P₁R рецепторы тромбоцитов, стимулирует аденилатциклазу и повышает уровень цАМФ, что тормозит агрегацию тромбоцитов [22]. Снижение уровня атерогенных липопротеидов и продуктов ПОЛ в крови нормализует соотношение ХС / ФЛ в мембране тромбоцитов и снижает реактивность тромбоцитов к агонистам [22].

Таким образом, Алликор оказывает умеренное гиполипидемическое и антиокисли-

тельное действия, обладает выраженным антиагрегационным эффектом при приеме в дозе 600 мг/сут. в течение 6 мес. больными с атерогенными ДЛП (с умеренной ГХС) и клиническими проявлениями атеросклероза и в дозе 300 мг/сут. — пациентами без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием ≥ 1

ФР. Длительный прием (не менее 6 мес.) Алликора может быть рекомендован в качестве средства первичной и вторичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, с целью нормализации агрегационно-деагрегационной активности тромбоцитов и липидного обмена у пациентов с атерогенными ДЛП.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, разработанные комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 36 с.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4): 4-10.
3. Андрианова И.В., Ионова В.Г., Демина Е.Г. и др. Использование алликора для нормализации систем фибринолиза и гемостаза у больных с хронической цереброваскулярной патологией. Клин мед 2001; 11(79): 55-8.
4. Рыженков В.Е., Макаров В.Г. Биологически активные вещества чеснока и их использование в питании человека. Вопр питания 2003; 4(72): 42-6.
5. Philips S, Harris W. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. Lipids 1993; 28: 475-7.
6. Мельчинская Е.Н., Поповцева О.Н., Громнацкий Н.И. Иммунологические аспекты алисата у больных сахарным диабетом. Бюлл эксперим биол мед 1997; 11: 595-7.
7. Neil A, Silagy C. Garlic: its cardio-protective properties. Curr Opin Lipidology 1994; 5: 6-10.
8. Орехов А.Н., Тертов В.В., Собенин И.А. и др. Прямое антиатерогенное действие чеснока. Бюлл эксперим биол мед 1996; 6: 695-7.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, разработанные комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 28 с.
10. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. Москва «Медицина» 1981; 240 с.
11. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 20 с.
12. Евдокимов А.Г., Тополянский В.Д. Болезни артерий и вен. Москва «Высшая Школа» 1999; 188 с.
13. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабор дело 1983; 3: 33-5.
14. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test *Analyst Biochem* 1978; 86: 271.
15. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-509.
16. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург «Питер» 1995; 298 с.
17. Laurell CB. Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 21-37.
18. Щельцина Н.В., Перова Н.В., Зыкова В.П. и др. Взаимосвязь уровня липопротеина (а) и изменений показателей гемостаза при лечении препаратом низкомолекулярного гепарина — сулодексидом. Клин фармакол тер 1997; 6(2): 72-6.
19. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1962; 162: 67-8.
20. Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Лабор дело 1989; 1: 36-8.
21. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза (под ред. Гольдберга Е.Д.). Томск 1980; 313 с.
22. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. Санкт-Петербург 2000; 222 с.
23. Ли Е.Д., Баринов В.Г., Шафранский Ю.А. и др. Изменения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза при немедикаментозной коррекции атерогенной дислипидемии. Кардиология 1994; 9: 44-8.
24. Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека О.С. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2005; 4(4): 21-8.
25. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67/68: 323-30.
26. Samson RR. Effects of dietary garlic and temporal drift on platelet aggregation (letter). *Atherosclerosis* 1982; 44: 119-20.
27. Ali M, Mohammed SY. Selective suppression of platelet thromboxane formation with sparing of vascular prostacyclin synthesis by aqueous extract of garlic in rabbits. *Prostaglandin Leukot Med* 1986; 25: 139-46.
28. Expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adult. *JAMA* 1993; 268: 3015-23.

Поступила 23/11-2006
Принята к печати 18/12-2006

*Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории дислипидопротеидемий ГНИЦ ПМ Росздрава г. Москвы и лично Н.В. Перовой и Н.В. Щельциной за неоценимую помощь в проведении исследования содержания ЛП (а) в сыворотке пациентов.

Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей липид-транспортной системы при нормогликемии натощак

О.В. Александрович, И.Н. Озерова, Н.В. Перова, В.А. Метельская, А.М. Олферьев, Г.Н. Щукина*

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

*Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Insulin resistance and lipid transport system in fasting normoglycemia

O.V. Alexandrovich, I.N. Ozerova, N.V. Perova, V.A. Metelskaya, A.M. Olferyev, G.N. Shchukina*

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development;

*Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Выяснить, как связаны показатели инсулинорезистентности (ИР) и липид-транспортной системы (ЛТС) у пациентов с нормогликемией натощак.

Материал и методы. У 39 пациентов 20-70 лет с нормальной концентрацией глюкозы в крови натощак определены уровни липидов и аполипопротеинов (апо), а также показатели ИР: индекс инсулиночувствительности и индекс UP (ISI McAuley, HOMA-IR).

Результаты. Пациенты с нормогликемией натощак и низким ISI McAuley имели атерогенную дислипидотемию: более высокие уровни триглицеридов, апо В, апо В/апо А1, меньший размер частиц липопротеинов низкой плотности; изменения показателей липопротеинов высокой плотности (ЛВП)-опосредованного транспорта холестерина (ХС): более низкий уровень свободного и эстерифицированного ХС ЛВП, фосфолипидов, апо А1, меньшую загруженность частиц ЛВП ХС и более высокое концентрационное отношение апо АII/апо А1.

Заключение. У пациентов с нормальным уровнем глюкозы натощак выявление скрытых нарушений углеводного обмена, ассоциированных с изменениями ЛТС, которые могут способствовать развитию ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, позволит начать коррекцию метаболических нарушений на ранних стадиях этих заболеваний.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, дислипидотемию, липид-белковые компоненты липопротеинов высокой плотности, нормогликемия.

Aim. To investigate the link between insulin resistance (IR) and lipid transport system in patients with fasting normoglycemia.

Material and methods. In 39 patients aged 20-70 years, with fasting normoglycemia, the levels of lipids, apolipoproteins (apo), and IR parameters (insulin sensitivity index; ISI McAuley, HOMA-IR) were measured.

Results. In patients with fasting normoglycemia and low ISI McAuley, atherogenic dyslipoproteinemia was observed: increased triglycerides, apo B, apo B/apo A1 levels, reduced low-density lipoprotein particle size; disturbed high-density lipoprotein (HDL)-mediated cholesterol (CH) transport: reduced levels of free and esterified HDL-CH, phospholipids, apo A1, decreased HDL-CH particle loading, increased apo AII/apo A1 concentration ratio.

Conclusion. In patients with fasting normoglycemia, diagnosing latent carbohydrate metabolism disturbances, which are associated with lipid transport system abnormalities and potentially increased risk of coronary heart disease or Type 2 diabetes mellitus, provides an opportunity for early metabolic correction.

Key words: Insulin resistance, dyslipoproteinemia, HDL lipid-protein components, normoglycemia.

По современным представлениям, сниженная чувствительность тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР) и дисфункция β -клеток поджелудочной железы являются главными факторами развития сахарного диабета типа 2 (СД-2): от нормальной к нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и от НТГ к СД-2 [1,2]. ИР может предшествовать развитию СД-2 в течение многих лет. В этом случае нормальный уровень глюкозы поддерживается за счет компенсаторной гиперинсулинемии, которая приводит к дальнейшему снижению чувствительности тканей к инсулину, потребность в секреции которого все более возрастает. По мере истощения секреторных возможностей β -клеток развивается гипергликемия, возникновению которой способствует относительный дефицит секреции инсулина. Существуют доказательства, подтверждающие факт деструкции β -клеток до стадии клинически явного СД, когда уровень инсулина натошак и толерантность к глюкозе нарушаются [2,3].

Хорошо известны широкая распространенность ИР и ее ассоциация с высокой смертностью, главным образом, при ишемической болезни сердца (ИБС) [3-5]. У больных СД-2 основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклеротическими поражениями сосудов. Результаты проспективного исследования показали, что у лиц с нормальной или НТГ, предрасположенных к СД, имела место повышенная частота факторов риска (ФР) ССЗ, включая артериальную гипертензию (АГ), атерогенную дислипидемию (ДЛП), абдоминальное ожирение, гипергликемию, ИР и нарушенный гемостаз. Это указывает, что механизмы, ответственные за повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД, могут быть задействованы еще до развития клинически манифестированной гипергликемии [4,6].

По данным эпидемиологических исследований, риск развития ИБС связан обратной зависимостью с содержанием частиц липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в плазме, участвующих в процессе удаления избытка холестерина (ХС) из периферических тканей и транспортировке его в печень, так называемом, обратном транспорте ХС [7,8]. Первым шагом в процессе обратного транспорта ХС является удаление свободного ХС (свХС) и фосфолипи-

дов (ФЛ) из клеточных мембран на мономолекулярный, обедненный липидами аполипопротеин (апо) АI (пре β -ЛП АI) в результате действия аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающего кассетного транспортера-АI (АВСАI) [9,10]. Отток ХС из клетки может быть также опосредован взаимодействием внеклеточных акцепторов ХС со скавэнджер-рецептором типа ВI (SR-ВI). Посредством SR-ВI осуществляется как поступление ХС в клетку, так и его удаление из клетки с последующей акцепцией липопротеидами или другими акцепторами, богатыми ФЛ. Этот рецептор также опосредует катаболизм липидов ЛВП: ХС, ФЛ и триглицеридов (ТГ) [9].

ХС-акцепторная и ХС-транспортная функции ЛВП зависят от количества этих частиц в плазме крови, их размера и белково-липидного состава, изменяющихся в результате действия ряда ферментов и других факторов, вовлеченных в метаболизм ЛВП [8,11]. Главными белковыми компонентами ЛВП являются апо АI и апо АII. В зависимости от присутствия этих белков в частице различают ЛВП, содержащие апо АI без апо АII (ЛП АI), и ЛВП, содержащие оба белка (ЛП АI:АII); практически весь апо АII входит в состав ЛП АI:АII [12]. Показано, что ЛП АI и ЛП АI:АII различаются по метаболическим и функциональным свойствам, а также скорости катаболизма частицы [11,13-15]. Регуляция метаболизма ЛВП достигается в результате согласованного действия липолитических и липид-переносящих ферментов, активность которых изменяется при ИР и СД-2: липопротеидлипазы, печеночной и эндотелиальной липаз, белков-переносчиков эстерифицированного ХС (БПЭХС) и ФЛ (БПФЛ), лецитин-холестерил-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [8,11,12,16]. Показано, что уровень глюкозы регулирует экспрессию генов, кодирующих апо АI, БПФЛ, АВСАI, SR-ВI, печеночную липазу. Эффекты глюкозы на экспрессию генов определяют роль гипергликемии в модификации метаболических превращений ЛВП, наблюдаемых при СД [17].

Целью настоящего исследования было выяснить, как связаны показатели ИР и липид-транспортной системы ХС у лиц с нормогликемией натошак.

Материал и методы

В исследование включены 39 пациентов (16 мужчин и 23 женщины) в возрасте 20-70 лет, из числа проходив-

Углеводные и липид-белковые показатели сыворотки крови в зависимости от ISI McAuley *

Показатели	1 терциль n=13		2 терциль n=13		3 терциль n=13		p1-3**
ISI McAuley	4,6	3,5-6,2	7,6	6,2-9,4	10,6	9,6-13,5	
Глюкоза, мг/дл	82	76-92	80	76-97	82	76-97	нд
Инсулин, мкЕД/мл	21	12,2-50,0	5,5	3,8-20,0	2,9	2,9-3,4	<0,0001
НОМА-IR	2,7	1,5-6,0	0,9	0,5-2,6	0,37	0,36-0,45	<0,0001
НОМА-%В	217,5	147,5-441,7	105,6	61,4-180,3	59,9	42,6-72,2	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	38,5	21,0-49,3	30,2	23,6-36,6	24,7	20,5-35,4	<0,0002
ОХС, мг/дл	196	171-308	196	138-251	185	123-252	нд
ТГ, мг/дл	199	114-255	103	37-200	73	37-106	<0,0001
ХС ЛВП, мг/дл	35	22-62	42	25-63	50	36-60	<0,004
ЛОНП ХС, мг/дл	40,0	23,0-51,0	21,0	7,1-40,0	14,6	7,4-21,2	<0,0001
ЛНП ХС, мг/дл	120	107-214	128	86-172	116	76-190	нд
Размер ЛНП, А0	228	214-250	236	220-260	245	225-266	<0,0005
Апо В, мг/дл	158	105-202	149	63-181	113	76-176	<0,005
Апо А1, мг/дл	130	102-184	140	91-182	157	135-187	<0,01
Апо В/апо А1	1,1	0,71-1,48	0,96	0,51-1,60	0,63	0,48-0,96	<0,0001
Апо АII, мг/дл	30,0	25,5-44,1	33,1	19,2-40,0	33,6	23,5-37,8	нд
Апо АII/апо А1	0,24	0,17-0,29	0,22	0,17-0,34	0,20	0,17-0,25	<0,03
ФЛ ЛВП, мг/дл	109	79-146	113	81-153	127	95-155	<0,015
свХС ЛВП, мг/дл	7,4	4,8-9,8	9,5	4,3-13,8	11,9	8,4-19,6	<0,0001
ЭХС ЛВП, мг/дл	28,2	16,2-54,0	32	19,9-53,5	38,4	27,6-49,2	<0,025
ХС ЛВП/ФЛ ЛВП	0,32	0,28-0,52	0,45	0,27-0,54	0,38	0,30-0,50	<0,035
ХС ЛВП/апо А1	0,27	0,21-0,41	0,32	0,26-0,46	0,31	0,23-0,40	<0,035
свХС ЛВП/ФЛ ЛВП	0,07	0,04-0,08	0,09	0,05-0,12	0,09	0,07-0,13	<0,0003
Акцепция ХС, %	16,5	12,0-18,6	14,8	11,4-19,9	15,9	11,4-22,7	нд

Примечание: *данные представлены: медиана (диапазон значений); **сравнение 1 и 3 тертили по критерию Манна-Уитни.

ших обследование с целью выявления ФР ИБС, которые имели нормальный уровень глюкозы в сыворотке крови натощак (<110 мг/дл).

Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, общего ХС (ОХС), ТГ, а также ХС ЛВП после осаждения апоВ-содержащих липопротеидов (апо В-ЛП) фосфовольфрамом натрия в присутствии хлористого магния с использованием диагностических наборов "Human" на автоанализаторе "Airon-200". Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald WT 1972. Концентрацию апо А1, апо АII и апо В определяли иммуногурбидиметрически с использованием реактивов фирмы Behring. Контроль качества анализа липидов и апо проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Уровень ФЛ ЛВП определяли в супернатанте (после осаждения из сыворотки крови апоВ-ЛП) после минерализации в реакции с молибдатом аммония и аскорбиновой кислотой [18]. СвХС ЛВП измеряли энзиматически набором Boehringer Mannheim; ЭХС ЛВП рассчитывали как разность концентраций ХС ЛВП и свХС ЛВП. ХС-акцепторную способность ЛВП сыворотки крови оценивали по выходу ХС, меченного тритием (3H-ХС) из предварительно меченых клеток гепатомы крысы линии Fu5AH [19]. Уровень инсулина определяли радиоиммунологическим методом (Insulin IRMA, Immunotech, Czech Republic). ИР оценивали методом McAuley [3], вычисляя индекс инсулиночувствительности (ISI) по результатам измерения концентрации инсулина и ТГ в сыворотке крови натощак, а также по индексу ИР – НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment) с одновремен-

ной оценкой функциональной способности β-клеток НОМА-%В [20]. Субфракционный спектр ЛНП сыворотки крови исследовали методом нативного градиентного электрофореза в полиакриламидном геле, как было описано ранее [21]. Спектры анализировали с помощью компьютерной программы OriginPro 7.5, раскладывая их на составляющие; основной считали подфракцию с максимальной амплитудой и площадью.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациенты были разделены на тертили в соответствии с величиной ISI McAuley (таблица 1). Пациенты каждой тертили имели одинаковый возрастной диапазон и не различались по уровню гликемии натощак. При этом у пациентов 1 тертили были отмечены более высокие значения уровня инсулина натощак и НОМА-IR, а также индекса НОМА-%В. Высокий индекс НОМА-%В при низкой чувствительности к инсулину свидетельствует об интенсификации функциональной активности β-клеток, направленной на поддержание нормального уровня глюкозы крови.

Сравниваемые группы пациентов статистически не различались по концентрации ОХС и ХС ЛВП, но в 1 терцили частицы основной подфракции ЛВП были меньшего размера. Сниженный ISI у пациентов 1 терцили ассоциировался с более высоким содержанием в сыворотке ТГ, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и апо В, пониженными уровнями ХС ЛВП и апо АІ, но не апо АІІ, и более высоким отношением апо В/апо АІ. Эти результаты свидетельствуют, что в группе пациентов с нормальным содержанием глюкозы натощак и ИР обнаруживается атерогенная ДЛП в основном по типу повышения концентрации ХС ЛОНП, ТГ и снижения ХС ЛВП, а также более высокий индекс массы тела (ИМТ). Следует отметить, что количество пациентов с АГ и/или ИБС в 1 терцили составило 9 из 13, а в 3 терцили – 2 из 13. Полученные данные согласуются с результатами проспективного исследования, в котором продемонстрировано, что при сочетании атерогенной ДЛП и ИР риск развития ИБС увеличивается [4].

Низкий уровень ХС ЛВП (свХС и ЭХС), апо АІ и ФЛ ЛВП у пациентов с пониженной ИР может свидетельствовать об уменьшении количества частиц ЛВП. Более низкие значения концентрационных отношений ХС ЛВП/апо АІ, ХС ЛВП/ФЛ ЛВП и свХС ЛВП/ФЛ ЛВП указывают на меньшую загруженность ХС частиц ЛВП. При этом достоверное различие в ХС-акцепторной способности ЛВП сыворотки крови, оцененной по выходу ³Н-ХС из клеток гепатомы крысы линии Fu5AH, между пациентами 1 и 3 терцили отсутствовало. У пациентов сравниваемых групп при статистически неразличимом уровне апо АІІ концентрационное отношение апо АІІ/апо АІ в 1 терцили было повышено. Поскольку практически весь апо АІІ сыворотки крови входит в состав ЛП АІ:АІІ [12], можно предположить, что уменьшение количества частиц ЛВП у пациентов с ИР происходило за счет частиц ЛП АІ в результате увеличенного катаболизма апо АІ [11,22].

Изучение способности сывороток пациентов удалять свХС с клеточных мембран показало, что уменьшение относительной загруженности ЛВП ХС в сыворотках пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину не связано с ухудшением их ХС-акцепторной спо-

собности, реализуемой через SR-B1. При этом величина относительного оттока ХС из клеток Fu5AH положительно коррелировала (Спирмен) с апо АІІ ($R=0,42$; $p=0,016$), свХС ЛВП ($R=0,42$; $p=0,010$) и в меньшей степени с апо АІ ($R=0,31$; $p=0,06$) и ФЛ ($R=0,32$; $p=0,055$). Ранее были опубликованы данные о положительной корреляции уровня апо АІІ и ХС-акцепторной способности сыворотки крови, определяемой в культуре клеток Fu5AH, у пациентов с НТГ и атерогенным липидным профилем [23]. О положительной взаимосвязи между оттоком ХС из клеток Fu5AH и уровнем ЛП АІ:АІІ, но не ЛП АІ частиц в сыворотке крови больных СД-2 или ИБС сообщалось ранее [24]. Авторы высказали предположение, что при патологических условиях частицы ЛП АІ утрачивают свою способность функционировать в качестве эффективных акцепторов клеточного ХС, и удаление ХС из клетки может поддерживаться частицами ЛП АІ:АІІ. Анализ полученных данных методом множественной линейной регрессии позволил авторам предположить, что концентрация ЛП АІ:АІІ, а также фосфолипид-транспортная активность БПФЛ являются главными детерминантами ХС-акцепторной способности сывороток пациентов с СД-2 или ИБС [24].

Исследования последнего десятилетия подтвердили важную роль БПФЛ в процессе обратного транспорта ХС и регуляции метаболизма ЛВП [22,25]. Регуляторная роль БПФЛ реализуется через его способность транспортировать ФЛ с поверхностного слоя ТГ-богатых липопротеидов, образующиеся в результате липолиза, на ЛВП, модулируя размер и состав частицы. Благодаря своей функции, БПФЛ играет важную роль в поддержании уровня ЛВП в кровотоке, в т.ч., пре β -ЛВП, эффективных первичных акцепторов ХС в процессе его обратного транспорта [10,25]. Функциональная активность БПФЛ и уровень пре β -ЛВП в плазме повышаются при ИР и СД-2, за счет чего отток ХС из клеток не нарушается или изменяется незначительно [16,22,26].

В связи с предположением об увеличении в плазме доли частиц ЛП АІ:АІІ и их значимости для ХС-акцепторной способности ЛВП при нарушенном углеводном обмене важными являются результаты изучения влияния апо АІІ на структуру, стабильность и превращения ЛВП [27-30]. В экспериментах с реконструиро-

ванными сферическими ЛП АІ и ЛП АІ:АІІ было показано, что присутствие в частице апо АІІ определяло термодинамическую стабильность, состав и размер частиц ЛВП, а также сродство фермента к частице и скорость ферментативных реакций, катализируемых печеночной и эндотелиальной липазами и ЛХАТ [27-29]. Апо АІІ в составе ЛВП снижал максимальную скорость гидролиза ди- и ТГ-богатых ЛВП печеночной липазой, усиливал ингибиторное действие ЛП АІ на гидролиз ТГ ЛОНП печеночной липазой, незначительно увеличивал максимальную скорость эстерификации ХС в присутствии ЛХАТ [27,30], а также ингибировал образование пре β -ЛП АІ при инкубации ЛП АІ:АІІ с БПЭХС [10,28].

Уменьшение в плазме количества мелких и обедненных липидами апо АІ-содержащих частиц, обладающих пре β -подвижностью, может редуцировать начальную стадию обратного транспорта ХС и ухудшать ХС-акцепторную функцию ЛП АІ:АІІ. Более высокая активность БПФЛ, определяемая при ИР, приводит к дополнительному генерированию пре β -ЛВП и улучшению способности ЛП АІ:АІІ удалять ХС из клетки. Показано, что БПЭХС опосредованный обмен нейтральными липидами между ТГ-богатыми липопротеидами и ЛВП приводит к обогащению последних ТГ и обеднению их эфирами ХС. Такие ЛВП более доступны

липолитической активности печеночной липазы, что приводит к меньшей ассоциации апо АІ с частицей и ускоренному катаболизму апо АІ [8,11,14]. Повышенный БПЭХС опосредованный транспорт ТГ на ЛВП, происходящий в состоянии ИР, продуцирует и другие изменения состава ЛВП: снижение свХС и ЭХС в ЛВП, изменение размера и заряда частицы, а также ФЛ и апо состава [8,11]. Обнаруженный в настоящем исследовании низкий уровень ХС ЛВП у пациентов с ИР может быть результатом комбинированного действия БПЭХС, печеночной липазы и ЛХАТ на частицы ЛВП.

Заключение

У пациентов с нормальным уровнем глюкозы натощак может быть выявлена ИР, ассоциированная с атерогенной ДЛП и измененными показателями ЛВП-опосредованного транспорта ХС, детерминирующими метаболические события, способствующие развитию ИБС и СД-2.

Скрытые нарушения углеводного обмена могут быть определены в ТТГ и/или расчете индекса ИР. При этом обнаружение метаболических нарушений, как в углеводном обмене, так и в липидном спектре позволит начать направленное лечение пациентов до развития СД-2 и ИБС, или на ранних стадиях этих заболеваний.

Литература

1. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2000; 24: 89-94.
2. Jensen CC, Cnop M, Hull RL, et al. β -cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002; 51: 2170-8.
3. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 460-4.
4. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. *Circulation* 2000; 101: 975-80.
5. Evans M, Khan N, Rees A. Diabetic dyslipidaemia and coronary heart disease: new perspectives. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5): 387-91.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Lipid, lipoproteins, C-reactive protein, and hemostatic factors at baseline in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2472-9.
7. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124(Suppl): S11-20.
8. Lewis GF, Rader DJ. New Insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-32.
9. Yancey PG, Bortnic AE, Kellner-Weibel G, et al. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 712-9.
10. Rye K-A, Barter PJ. Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 421-8.
11. Rashid Sh, Patterson BW, Lewis GF. Thematic review series: patient-oriented research. What have we learned about HDL metabolism from kinetic studies in humans? *J Lipid Res* 2006; 47(8): 1631-42.
12. Rye K-A, Clay MA, Barter PJ. Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-38.
13. Cheung M, Sihley Sh, Palmer JP, et al. Lipoprotein lipase and hepatic lipase: their relationship with HDL subspecies Lp(A-I) and Lp(A-II). *J Lipid Res* 2003; 44: 1552-8.
14. Lamarch B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of

- HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999; 103: 1191-9.
15. Asztalos BF, Rohein PS, Milani RL, et al. Distribution of apo A-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2670-6.
 16. Borggreve SE., De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(12): 1051-69.
 17. Tu AY, Albers JJ. Glucose regulates the transcription of human genes relevant to HDL metabolism: responsive elements for peroxisome proliferator-activated receptor are involved in the regulation of phospholipid transfer protein. *Diabetes* 2001; 50(8): 1851-6.
 18. Svannborg A, Svennerholm L. Plasma total lipid cholesterol, triglycerides, phospholipids and free fatty acids in a healthy Scandinavian population. *Acta Med Scand* 1961; 169: 43-6.
 19. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, et al. A cell culture system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux; relations between serum components and efflux, esterification and transfer. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1056-65.
 20. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
 21. Соколов Е.И., Александрович О.В., Щельцына Н.В. и др. Субфракционный спектр ЛПНП при абдоминальном и глютеофеморальном ожирении. *Бюлл экспер биол мед* 2003;11: 513-5.
 22. Ooi EM, Watts GF, Ji J, et al. Plasma phospholipid transfer protein activity, a determinant of HDL kinetics in vivo. *Clin Endocrinol* 2006; 65(6): 752-9.
 23. Александрович О.В., Озерова И.Н., Олферьев А.М. и др. Ассоциация уровня аполипопротеина А II сыворотки крови с комбинированной гиперлипидемией и нарушенной толерантностью к глюкозе. *Бюлл экспер биол мед* 2006; 6: 625-8.
 24. Syvanne M, Castro G, Dengremont C, et al. Cholesterol efflux from Fu5AH hepatoma cells induced by plasma of subjects with or without coronary artery disease and non-insulin-dependent diabetes: importance of Lp A-I:A-II particles and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1996; 127: 245-53.
 25. Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhiainen M, et al. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis* 2001; 155: 269-81.
 26. Dullaart RP, van Tol A. Role of phospholipids transfer protein and prebeta-high density lipoproteins in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects. *Scand J Clin Lab* 2001; 61(1): 69-74.
 27. Boucher J, Ramsamy TA, Braschi S, et al. Apolipoprotein A II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J Lipid Res* 2004; 45: 849-58.
 28. Rye K-A, Wee K, Curtiss LK, et al. Apolipoprotein A-II inhibits high density lipoprotein remodeling and lipid-poor apolipoprotein A-I formation. *J Biol Chem* 2003; 278: 22530-6.
 29. Caiazza D, Jahangiri A, RaderDJ, et al. Apolipoproteins regulate the kinetics of endothelial lipase-mediated hydrolysis of phospholipids in reconstituted high-density lipoproteins. *Biochemistry* 2004; 43: 11898-905.
 30. Hime NJ, Barter PJ, Rye K-A. The influence of apolipoproteins on the hepatic lipase-mediated hydrolysis of high density lipoprotein phospholipid and triacylglycerol. *J Biol Chem* 1998; 273(42): 27191-8.

Поступила 23/03-2007

Опыт применения симвастатина у пациентов с заболеваниями печени

О.М. Драпкина¹, А.В. Клименков¹, И.И. Суховская², В.Т. Ивашкин¹

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва; ²Ставропольский краевой клинический диагностический центр. Ставрополь, Россия

Simvastatin therapy in patients with hepatic disease

O.M. Drapkina¹, A.V. Klimenkov¹, I.I. Sukhovskaya², V.T. Ivashkin¹

¹M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow; ²Stavropol Regional Clinical Diagnostic Center. Stavropol, Russia

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость симвастатина (Вазилип) у пациентов с дислипидемией IIa и IIb типов, имеющих сочетанную патологию печени.

Материал и методы. В анализ были включены 30 больных, которым был назначен Вазилип 20 мг/сут. На первом визите в клинику, через 3, 6 и 12 месяцев терапии Вазилипом у больных брали анализы крови натощак для определения уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а также активности аспартатами-нотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, креатинина. Гиполипидемическую эффективность Вазилипа и переносимость терапии оценивали в течение 12 месяцев приема этого препарата.

Результаты. Через 12 месяцев терапии Вазилипом, достоверно снизились уровни ОХС на 17,5%, ТГ – на 26,3 %, ХС ЛНП – на 27,8 %; содержание ХС ЛВП достоверно увеличилось на 23,3%. Снижение индекса атерогенности составило 36,7%. Переносимость лечения пациентами с сопутствующей патологией печени в течение всего времени была хорошей. Достоверно значимые изменения активности АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина и билирубина отсутствовали.

Заключение. Длительное применение (в течение 1 года) симвастатина (Вазилип) в дозе 20 мг/сут. у больных с жировым гепатозом печени безопасно и позволяет добиться хорошего терапевтического эффекта.

Ключевые слова: атеросклероз, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, симвастатин, жировой гепатоз печени.

Aim. To assess effectiveness, safety, and tolerability of simvastatin (Vasilip) in patients with IIa and IIb dyslipidemia, as well as with hepatic disease.

Material and methods. The analysis included 30 patients receiving Vasilip (20 mg/d). At baseline and after 3, 6, and 14 months of the treatment, fasting levels of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein CH (HDL-CH), low-density lipoprotein CH (LDL-CH), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) activity, bilirubin and creatinine were measured. Vasilip lipid-lowering effectiveness and tolerability was assessed during 12 months of the therapy.

Results. After 12 months of Vasilip therapy, there was a significant reduction in TCH (17,5%), TG (26,3%), and LDL-CH (27,8%) levels; HDL-CH increase (23,3%) was not statistically significant. Atherogenicity index decreased by 36,7%. Vasilip therapy was well tolerated by individuals with hepatic pathology throughout the whole study. No significant increase in AST and ALT activity, glucose, creatinine or bilirubin levels was observed.

Conclusion. Long-term (one-year) simvastatin therapy (20 mg/d) in patients with lipid hepatosis was both safe and clinically effective.

Key words: Atherosclerosis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A-reductase inhibitors, simvastatin, lipid hepatosis.

Атеросклероз — одна из главнейших медицинских проблем современности. В Европе и Северной Америке это заболевание, его последствия и осложнения служат ведущей причиной смертности населения. На протяжении более чем 70 лет в развитых странах отмечалось прогрессирующие учащение и отягощение проявлений атеросклероза и их «омоложение». Лишь в 80-х годах прошлого столетия эту тенденцию благодаря успехам, достигнутым в изучении патофизиологии атеросклероза, и рационально организованной профилактике, удалось несколько затормозить [1,2].

Основными факторами риска, играющими существенную роль в повреждении эндотелия, являются курение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия (ГХС). Известно, что при повышении уровня ХС > 8,5 ммоль/л (> 330 мг/дл) в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при сочетании с АГ — в 9 раз, при наличии ГХС, курения и АГ — в 16 раз.

В последние годы убедительно показано, что гиполипидемическое лечение существенно снижает не только риск таких осложнений атеросклероза, как коронарная смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и стенокардия, но и общую смертность [3-6]. Это стало возможным благодаря применению нового класса гиполипидемических препаратов — статинов. Открытие и внедрение в широкую клиническую практику ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима-А-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) стало одним из самых ярких событий в области кардиологии в последнее десятилетие.

Выбор гиполипидемического препарата определяется степенью его доказанной эффективности по данным плацебо-контролируемых исследований, безопасностью при длительном применении, переносимостью, стоимостью.

Несмотря на то, что несколько групп препаратов, выписываемых врачом или отпускаемых без рецепта, способны благоприятно изменять липидный спектр, NCEP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panell III) рекомендует практически у всех пациентов, нуждающихся в медикаментозной коррекции уровня липидов, в качестве препаратов первого выбора использовать ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, или статины [7].

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы заняли ведущее место в лечении повышенного уровня

ХС плазмы крови, прежде всего благодаря выраженному гиполипидемическому действию, безопасности и хорошей переносимости [7-9].

Статины полностью подавляют ГМГ-КоА редуктазу — фермент, который катализирует этап, ограничивающий скорость биосинтеза ХС. В результате снижается концентрация ХС в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) в печени, которые удаляют ЛНП и их предшественников из циркулирующей крови.

Статины снижают также печеночный синтез и секрецию аполипопротеинов (апо) В-100 и липопротеинов (ЛП) с высоким содержанием триглицеридов (ТГ) [10]. Первичный механизм снижения ЛНП — это удаление их из крови посредством рецепторов к ним; тем не менее, уменьшение выработки ЛП в печени и их секреции может объяснить тот факт, что аторвастин и симвастин способны понижать ЛНП у тех больных, у которых наблюдается гомозиготная семейная ГХС, и которые не имеют функционирующих рецепторов к ЛНП [1,2]. Лечение статинами ведет к значительному, стабильному снижению уровня общего ХС (ОХС) на 25-40% и ХС ЛНП на 25-50% в зависимости от препарата и суточной дозы [11-14], причем каждое удвоение дозы снижает дополнительно содержание ХС ЛНП на 6-7%. Отмечается также значительное снижение апо В и Е в плазме на 15-25%. В результате такой важный показатель атерогенности плазмы крови, как отношение ХС ЛНП к ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) снижается почти на 50%. Влияние статинов на концентрацию ТГ зависит от их исходного уровня - наибольшее снижение наблюдается у больных с наиболее выраженной гипертриглицеридемией [15]. При фиксированной дозе статинов максимальный эффект наступает через 4-8 недель.

Целью гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является снижение и поддержание ХС ЛНП на уровне < 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л) [7], что может быть достигнуто лишь с помощью средств, способных снижать этот показатель на 20-35% и не вызывать серьезных побочных действий при длительном применении.

В обзорах исследований по вторичной и первичной профилактике у пациентов, рандомизированных в группы приема статинов, отмечалось снижение уровня ХС на 22% и ХС

ЛНП на 30%. Эти положительные изменения сопровождались достоверным снижением рисков ИМ, инсульта и сосудистой летальности, а также общей летальности [16].

Уникальность препаратов этого класса заключается не только в способности значимо снижать синтез ХС (для чего они были созданы), но и в наличии у них целого ряда других свойств, объединенных под названием плеотропных эффектов. Именно комплексность воздействия на различные звенья патогенеза ССЗ служит основой чрезвычайно высокой эффективности статинов не только для лечения дислипотеидемий (ДЛП), но и для профилактики и лечения, по сути, всех заболеваний, объединенных в сердечно-сосудистый континуум.

Таким образом, «в лице» статинов врачи получили эффективное и безопасное средство стационарного и амбулаторного применения, которое вошло в фармакопейные списки «обязательных» препаратов многих стран мира, а сами статины стали одними из наиболее популярных и назначаемых лекарственных средств. Отражением такого отношения к статинам, свидетельством понимания важности их более широкого использования стало феноменально быстрое их распространение.

По данным исследований EUROASPIRE I и II (**E**uropean **A**ction on **S**econdary **P**revention through **I**ntervention to **R**educe **E**vents II), выполненных в 1996 – 2001 гг., всего за 5 лет средняя частота назначения статинов в Европе выросла в 5 раз – с 10,5% до 55,3% соответственно [17].

К сожалению, имеющаяся статистика не позволяет точно оценить частоту назначения статинов российским пациентам. Однако даже скудные данные свидетельствуют о крайне неблагоприятной ситуации, сложившейся вокруг этого класса препаратов. По данным многоцентрового исследования VALIANT (**V**alsartan in **A**cute **M**yocardial **I**nfarction **T**rial), в котором принимала участие Россия, к 2001г только 0,6% наших соотечественников, перенесших острый ИМ, лечились статинами [17].

Одной из причин, по которой статины в России назначаются реже, чем необходимо, является их высокая стоимость. Естественный выход из этой ситуации связан со снижением стоимости, которое возможно благодаря широкому использованию более дешевых генерических препаратов. К сожалению, эффектив-

ность генерических статинов не всегда соответствует эффективности оригинальных препаратов. Примеры такого несоответствия описаны, есть они и в отечественной литературе [18].

Что же делать? Ответ один: использовать только проверенные, генерически эквивалентные статины. Проверка эквивалентности препаратов – свидетельство добросовестности фармацевтических компаний, выпускающих генерические препараты. Примеров такого подхода к вопросу не много, но тем они ценнее.

В повседневной практике для лечения и профилактики атеросклероза часто используется симвастатин (Вазилип, КРКА, Словения). Существуют многочисленные международные и одно российское исследования, доказавшие высокую эффективность и безопасность генериков при сравнении с оригиналом [19].

Еще одна из важных причин недостаточного назначения статинов в России – переоценка риска побочных эффектов и осложнений терапии.

Как всякое эффективное и действующее лекарство, статины при неумелом использовании, передозировке или непереносимости могут вызывать осложнения или оказывать побочные эффекты. Все они хорошо известны: в первую очередь это повышение печеночных ферментов и креатинфосфокиназы (КФК), рабдомиолиз, желудочно-кишечные расстройства и редкие случаи обострения желчно-каменной болезни, кожные проявления, изменения со стороны красной крови и прочие, рутинно перечисляемые в листке-вкладыше при описании действия любого препарата. Абсолютными противопоказаниями к назначению статинов в настоящее время являются:

- активные патологические процессы в печени,
- исходно повышенный уровень аспартаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), трехкратно превышающий верхнюю границу нормы,
- индивидуальная непереносимость препарата,
- беременность,
- грудное вскармливание.

Лечение статинами обычно хорошо переносится. Препараты действуют на ранних этапах синтеза ХС, и накопление токсичных промежуточных продуктов не происходит. Это

Таблица 1

Гиполипидемическая эффективность Вазилипа 20 мг/сут.				
	Исходно (n=30)	3 мес (n=30)	6 мес (n=28)	12 мес (n=28)
ОХС	6,30±0,78	5,61±1,14	5,50±1,04	5,20±1,14
ТГ	1,60±0,76	1,37±0,48	1,28±0,50	1,18±0,40
ХС ЛНП	5,57±1,72	4,15±0,20	3,11±0,30	4,02±0,32
ХС ЛВП	1,12±0,27	1,41±0,24	1,43±0,34	1,46±0,23
ИА	5,62±0,84	3,98±0,44	4,03±0,42	3,56±0,52

Примечание: ИА = ХС ХС ЛВП.

обуславливает низкую частоту побочных эффектов статинов. Прием их прекращают 1-3% пациентов, что сравнимо с данными в плацебо-контрольных группах [2-6]. Профессиональная обязанность врача – предупредить эти осложнения или вовремя их заметить и принять соответствующие меры.

Повышение печеночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов. Оно наблюдается в 0,5-2% случаев и зависит от дозы препарата. Другие признаки гепатотоксичности до настоящего времени на фоне статинов не регистрировались [2-6,20,21].

Часто задают вопрос, как использовать статины при заболеваниях печени, других сопутствующих болезнях. На основании клинического опыта, а в клинике наблюдается большое число пациентов с сопутствующей патологией печени, можно с высокой вероятностью констатировать достаточную безопасность статинов у таких пациентов, при этом необходимо соблюдать более строгий контроль лечения.

Хотя заболевания печени стоят в перечне противопоказаний к применению статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения печеночных заболеваний на фоне назначения статинов. У больных с гепатитом С и В, имеющих повышенное содержание трансаминаз, назначение статинов не приводит к ухудшению течения болезни. Лечение ГЛП у больных с жировым гепатозом может даже уменьшить уровень трансаминаз в крови [21].

Тем не менее, общепринято уменьшать дозы препарата при повышении уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормального значения. Если в исходном анализе крови фиксируется такое увеличение, следует начинать с меньших доз и более часто контролировать содержание ферментов [2,21]. Иногда нормализация уровня печеночных ферментов происходит со сменой препарата.

В качестве наблюдения за больными в амбулаторной, клинической практике решено

оценить эффективность, безопасность и переносимость симвастатина (Вазилипа) у пациентов с ДЛП Па и Пб типа по классификации Fredrickson D, имеющих сочетанную патологию печени.

Материал и методы

В анализ были включены 30 больных с жировым гепатозом печени и ДЛП Па и Пб типа, которым был назначен Вазилип 20 мг/сут. Средний возраст больных (18 мужчин, 12 женщин), включенных в исследование, составил 59,4±6,1 года. Из 30 пациентов подтвержденный диагноз ИБС был поставлен большинству больных (n=23); гипертоническая болезнь была у 24 из 30 пациентов. Во время первого визита в клинику больной был осмотрен врачом (жалобы, анамнез, оценка текущей терапии, оценка степени физической активности, соблюдение низкохолестериновой диеты), были измерены артериальное давление, частота сердечных сокращений, вес, проведено ультразвуковое исследование печени. Все пациенты соблюдали гиполипидемическую диету во время приема препарата. На первом визите в клинику, через 3, 6 и 12 месяцев терапии Вазилипом у больных исследовали кровь натощак для определения уровней ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, а также активности АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина. Гиполипидемическую эффективность Вазилипа и переносимость терапии оценивали в течение 12 месяцев приема этого препарата.

Результаты и обсуждение

К концу исследования из 30 человек, начавших прием препарата Вазилип 20 мг/сут., по разным причинам из исследования выбыли 2. Гиполипидемическая эффективность препарата представлена в таблице 1.

В настоящем исследовании исходно средние уровни ОХС, ТГ, ХС ЛВП и ЛНП составили 6,30; 1,60; 1,12; и 5,57 ммоль/л соответственно. Через 12 месяцев терапии Вазилипом уровень ОХС достоверно снизился на 17,5%, ТГ – на 26,3%, ХС ЛНП – на 27,8%; содержание ХС ЛВП недостоверно увеличилось на 23,3%. Снижение индекса атерогенности (ИА) составило 36,7% (p<0,001).

Симвастатин – один из наиболее изученных гиполипидемических препаратов. Анализ его липид-снижающей эффективности свиде-

Таблица 2

Средние показатели АСТ, АЛТ, креатинина и билирубина на фоне приема Вазилипа 20 мг/сут.

	Исходно (n=30)	3 мес (n=26)	6 мес (n=28)	12 мес (n=28)
АСТ, МЕ/л	19,1±5,34	21,5±2,9	21,4±5,4	22,4±3,9
АЛТ, МЕ/л	18,3±4,27	22,7±5,32	23,16±3,99	22,69±4,54
Билирубин, ммоль/л	12,8±4,70	13,5±6,7	14,6±5,8	15,5±6,8
Креатинин, мкмоль/л	84,6±17,2	86,2±16,8	86,5±17,4	88,5±18,8

тельствует о возможности снижения под влиянием лечения ОХС на 28-36% и ХС ЛНП – на 27-48% [3,19]. Липид-снижающее действие наблюдается уже после 3-дневного приема препарата, когда достигается его стабильная концентрация в плазме крови. Максимальный эффект регистрируется после 4-8-недельной терапии. Вазилип (симвастатин) – высокоэффективный препарат, который обеспечивает надежный контроль уровня липидов в крови при назначении в дозе 20-80 мг/сут.; целевого уровня ХС ЛНП достигают примерно у 9 из 10 пациентов в соответствии с европейскими (< 3 ммоль/л, или 115 мг/дл) и американскими (2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл) стандартами. Препарат обеспечивает значительное (42%) снижение риска коронарной смертности, на 30% – риска общей смертности, на 34% – риска основных кардиальных осложнений, на 37% – потребности в реваскуляризации миокарда [3].

Переносимость лечения Вазилипом пациентами с сопутствующей патологией печени в течение всего времени была хорошей. Достоверно значимые изменения в содержании АСТ, АЛТ, КФК, глюкозы, креатинина и билирубина отсутствовали (таблица 2). Через 3 месяца 2 пациента отказались от приема Вазилипа по экономическим причинам. У 4 больных через 3 месяца приема было зарегистрировано клинически бессимптомное повышение АЛТ в 2 раза от нормальных значений; прием препарата был продолжен. Ни в одном случае в этом исследовании не было зарегистрировано значительного повышения активности КФК, симптомов миалгии и миопатии.

Как показали многочисленные исследования, симвастатин хорошо переносится больными, безопасен при длительном применении – > 7 лет [3]. Миопатия возникла только у 1 из 1399 больных, которые применяли препарат в дозе 20 мг/сут., ее не наблюдали у 822 пациентов, использовавших 40 мг/сут. препарата в течение > 5 лет.

Для обеспечения безопасности лечения необходимо исследовать уровень печеночных

трансаминаз до назначения статинов и проводить ежемесячный биохимический контроль в период подбора дозы первые 2-3 месяца (мес). Во время поддерживающей терапии биохимические анализы можно делать 1 раз в 3-6 мес. Если АСТ или АЛТ увеличиваются не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы и не сопровождаются появлением клинических симптомов, отменять статины не следует. Более тщательный контроль функционального состояния печени необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя [2,21]. Необходимо помнить, что у пациентов с заболеваниями печени к терапии статинами нельзя добавлять фибраты.

Таким образом, «в лице» статинов врачи получили эффективное и безопасное средство стационарного и амбулаторного применения, которое вошло в фармакопейные списки «обязательных» препаратов многих стран мира, а сами статины стали одними из наиболее популярных и распространенных лекарственных средств. В настоящее время доказана высокая эффективность статинов при первичной – исследования WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), AF/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) и вторичной – 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) профилактики ИБС в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и коронарной смертности. Липид-снижающие препараты по сути являются патогенетическими антиатеросклеротическими средствами, стабилизирующими атеросклеротическую бляшку. Наряду с антитромбоцитарными препаратами они должны стать базовыми при постоянном лечении пациентов с ИБС. Статины рекомендуют назначать всем пациентам с подтвержденной ИБС или другими формами атеросклероза при отсутствии противопоказаний или побочного действия препаратов. Для ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, несомнен-

но, получено наибольшее число веских доказательств, указывающих на благоприятные изменения профиля липидов, включая положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых событий и стоимость лечения. Увеличение использования статинов для первичной и

вторичной профилактики ежегодно сможет предотвратить десятки тысяч преждевременных смертей. Осторожное, контролируемое назначение статинов у пациентов с заболеваниями печени (в неактивной фазе) принесет скорее пользу, чем вред.

Литература

1. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине. Ж практ врача 1996; 5: 34-8
2. Аронов Д.М. Лечение и практика атеросклероза. Москва «Триада-Х» 2000; 411 с.
3. 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.
4. 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.
5. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
6. Shepherd J, Cobble SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
7. 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 (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
8. Wood D, Durrington PN, Poulter N, et al. Joint British Recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice on behalf of the British Cardiac society, British Hyperlipidemia Association, British Hypertension Society and endorsed by the British Diabetic Association. Heart 1998; 80(Suppl. 2): S1-29.
9. Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва 2004.
10. Grundy SM. Consensus statement: role of the therapy with statins in patients with hypertriglyceridemia. Am J Cardiol 1998; 81(Suppl. 4A): 1B-6.
11. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein JL, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 1996; 275: 128-33.
12. Illingworth DR, Erkelens DW, Keller U, et al. Defined daily doses in relation to hypolipidemic efficacy of lovastatin, pravastatin, and simvastatin. Lancet 1994; 343: 1554-5.
13. Davidson MH, Bakker-Arkema RG, Goldstein JL, et al. Efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. Am J Cardiol 1997; 79: 38-42.
14. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet, 1994, 344: 633 - 638. [Erratum. Lancet 1994; 344: 762].
15. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Effect of statins on triglyceride level. Am J Cardiol 1998; 81(Suppl. 4A): 27B-31.
16. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. JAMA 1997; 278: 313-21.
17. VALIANT. Nippon Rinsho. 2002; 60(10):2034-8; Am Heart J 2003;145(5): 754-7.
18. Сусиков А.В., Соловьева Е.Ю. Симвастатин (Зокор) 20 мг и ловастатин (Холетар) 40 мг у больных ИБС и первичной гиперхолестеринемией. Исследование эквивалентных доз. Клин фармакол тер 2001; 10(4): 1-4.
19. Final study report. The multiple-dose bioequivalence of two simvastatin oral formulations in healthy volunteers. Novo mesto 1998; 1-49.
20. Pasternak RC, Smith SC, Bairey CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. JACC 2002; 40(3): 567-72.
21. Denus S, Spinler SA, Miller K, et al. Statins and Liver Toxicity: A Meta-Analysis. Pharmacotherapy 2004; 24(5): 584-91.

Поступила 01/06-2007

Эффективность применения аторвастатина для коррекции дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Э.В. Минаков, Н.И. Бабенко, Ю.В. Поповская¹

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Росздрава, ¹ГУЗ Воронежская областная клиническая больница № 1, межтерриториальный кардиологический центр. Воронеж, Россия

Atorvastatin effectiveness in dyslipidemia correction among coronary heart disease and arterial hypertension patients with high risk of cardiovascular complications

E.V. Minakov, N.I. Babenko, Yu.V. Popovskaya¹

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development, ¹Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Inter-Regional Cardiology Center. Voronezh, Russia

Цель. Изучить эффективность действия российского генерика аторвастатина (Липтонорм) на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы. Обследованы 30 больных (17 мужчин и 13 женщин), средний возраст – 52,37 лет, ИБС (n=21) и ГБ (n=9) с высоким риском ССО. Уровень общего холестерина (ОХС) плазмы крови обследованных > 5,2 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) > 3,0 ммоль/л. Исследование показателей липидного обмена и трансаминаз проводили до начала лечения, через 2 и 4 недели терапии Липтонормом в дозе 10 мг/сут.

Результаты. Через 4 недели терапии отмечено статистически достоверное снижение показателей ОХС, ХС ЛНП на 22% от исходного уровня по каждому из них. Снижение содержания триглицеридов (ТГ) менее значимо (8,8%). Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) не изменился. Не отмечено увеличения показателей трансаминаз.

Заключение. Отечественный препарат Липтонорм в дозе 10 мг/сут. статистически достоверно снижает ОХС, ХС ЛНП через 4 недели терапии, и не изменяет ХС ЛВП; уменьшает содержание ТГ. Липтонорм безопасен, хорошо переносится больными, не имеет значимых побочных действий. Больные считают режим назначения Липтонорма удобным, что может увеличивать их приверженность лечению, тем более что 90% больных считают стоимость препарата приемлемой для их уровня дохода.

Ключевые слова: коррекция дислипидемии, аторвастатин, липтонорм.

Aim. To study the Russian atorvastatin generic (Liptonorm) effects on lipid metabolism in patients with coronary heart disease (CHD), essential arterial hypertension (EAH), and high risk of cardiovascular complications (CVC).

Material and methods. In total, 30 patients (17 men, 13 women; mean age 52,37 years) with CHD (n=21), EAH (n=9), and high CVC risk were examined. Plasma levels of total cholesterol (TCH) were >5,2 mmol/l, low-density lipoprotein CH, LDL-CH - >3,0 mmol/l. Lipid metabolism parameters and transaminase levels were measured at baseline, as well as after 2 and 4 weeks of Liptonorm treatment (10 mg/d).

Results. After 4 weeks of the therapy, TCH and LDL-CH levels were significantly reduced, by 22% from the baseline. Triglycerides (TG) concentration decreased to a lesser extent (8,8%); high-density lipoprotein CH (HDL-CH) and transaminase levels remained the same.

Conclusion. Four-week therapy with the Russian medication Liptonorm (10 mg/d) significantly reduced TCH, LDL-CH levels, decreased TG concentration, without affecting HDL-CH level. Liptonorm was safe, well tolerated, without any serious adverse effects. Patients iotens regarded Lipronotm therapy regimen as "convenient", that might increase their therapy compliance. Moreover, 90% of the patients regarded the medication price as "adequate" for their income levels.

Key words: Dyslipidemia correction, atorvastatin, liptonorm.

В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2,5 раза выше, чем в странах Европы. Ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ). Значительное число смертей приходится на возраст 25-64 лет [1].

В ряде крупномасштабных исследований доказана четкая связь между концентрацией холестерина (ХС) в крови и уровнем смертности от ССЗ. Коррекция нарушений липидного обмена является важным звеном первичной и вторичной профилактики атеросклероза [2].

В настоящее время статины рассматриваются как основная группа препаратов для лечения атеросклероза. Это обусловлено их непосредственным влиянием на липидный спектр крови, а также многочисленными плейотропными эффектами.

Недостаточно частое назначение статинов в России можно объяснить высокой стоимостью оригинальных препаратов. Появление в стране современных статинов-эквивалентов (генериков) позволяет применять их у большинства больных, которым они показаны [3].

Целью работы явилось изучение эффективности действия российского статина-генерика Липтонорма (аторвастатина) на показатели липидного обмена у больных с верифицированной ИБС и/или ГБ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и наличием атерогенной дислипидемии.

Материал и методы

Обследованы 30 пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении ГУЗ №1 Воронежской областной клинической больницы с диагнозом ИБС и/или ГБ с высоким риском ССО в возрасте 34-71 лет (средний возраст – 52,3); мужчин – 17, женщин – 13.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование, включавшее в себя: сбор и анализ данных анамнеза, наследственности, выявление факто-

ров риска (ФР), определение антропометрических и основных витальных показателей. Индивидуальная оценка фатального риска производилась по таблице SCORE. Биохимическое исследование крови, с обязательной регистрацией уровней сывороточных трансаминаз и параметров стандартной липидограммы, осуществлялось до начала лечения, через 2 и 4 недели терапии, соответственно.

Все обследованные пациенты удовлетворяли следующим критериям:

- уровень общего ХС (ОХС) > 5,2 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) > 3,0 ммоль/л.
- возраст пациентов – 34-75 лет.
- верифицированная ИБС и/или ГБ с высоким риском ССО.
- способность к адекватному сотрудничеству с лечащим врачом.

После обследования пациентам назначали Липтонорм (аторвастатин) производства «Фармстандарт-Лексредства» РФ, в дозе 10 мг/сут. однократно; также было рекомендовано соблюдение гиполлипидемической диеты. Для оценки приверженности и доступности гиполлипидемической терапии выполнено анкетирование. Статья написана по результатам 4-недельного наблюдения.

Анализ полученных результатов проводили с помощью общепринятых методов статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

При оценке данных анамнеза выявлено, что большая часть больных имеет несколько ФР: курение – 70,5% мужчин, избыточную массу тела – 56,6%, отягощенный анамнез по ССЗ – 60% больных.

Наличие сахарного диабета 2 типа (СД-2) отмечено у 13,3%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 6,6%, острый инфаркт миокарда (ИМ) – 10%, нарушения ритма сердца в виде мерцательной аритмии (МА) – у 6,6% больных.

У 21 больного диагностирована ИБС, причем в 90% в сочетании с ГБ. У 9 больных (30%) отмечена ГБ с высоким риском ССО.

Основная масса больных попадала в категорию с доказанной ИБС. Уровень показателей

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Количество больных (n)	% от общего количества
Пол: мужчины	17	56,6
женщины	13	43,4
Курение (муж.)	12	70,5
Ожирение	17	56,6
Семейный анамнез ССЗ	18	60
ИБС	21	70
ИБС + ГБ	19	63,3
ГБ	9	30
ИМ в анамнезе	3	10
ОНМК в анамнезе	2	6,6
СД-2	4	13,3
Нарушения сердечного ритма	2	6,6

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена при 4-недельном приеме Липтонорма в дозе 10 мг/сут.

Показатели	ОХС	ЛНП	ЛВП	ТГ	АСТ	АЛТ
	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	нмоль/л	нмоль/л
Исходно	6,3±0,8	4,5±0,8	0,99±0,15	2,17±0,8	95,4±9,2	147,4±14,6
Через 2 недели	5,4±0,7	3,9±0,6	1,0±0,18	1,81±0,6	95,1±8,6	139,6±13,8
	p<0,05					
Через 4 недели	4,9±0,7	3,4±0,6	1,01±0,2	1,98±0,7	85,4±7,9	156,1±12,5
	p<0,001	p<0,05	нд	нд	нд	нд

Примечание: нд – статистически недостоверно; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ХС ЛНП у них > 3,0, что является показанием для медикаментозной терапии статинами.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика обследованных больных.

В таблице 2 отражена динамика показателей липидного обмена при лечении Липтонормом.

Снижение ОХС отмечено уже через 2 недели терапии на 14%, а через 4 недели – на 22% от исходного уровня и было статистически достоверным. Достаточно значительно уменьшились показатели ЛНП – на 13,3% через 2 недели и на 22% – через 4 недели терапии (p<0,05). Показатели ЛВП за время лечения достоверно не изменились. Уровень ТГ снизился к 4 неделе терапии на 8,8% (статистически недостоверно).

Показатели трансаминаз изменялись статистически недостоверно, не превышая нормальных пределов. Переносимость препарата у всех обследованных была хорошей, режим дозирования (1 раз в сутки после ужина) все-

ми больными оценен как удобный. Одна больная жаловалась на метеоризм, не потребовавший отмены препарата и прошедший самостоятельно.

Выводы

Отечественный препарат Липтонорм в дозе 10 мг/сут. статистически достоверно снижает уровни ОХС, ХС ЛНП через 4 недели терапии.

Выявленное увеличение содержания ХС ЛВП в ходе 4-недельной терапии статистически незначимо.

В ходе 4-недельной терапии Липтонормом не отмечено статистически достоверного увеличения уровней трансаминаз.

Липтонорм хорошо переносится больными, значимые побочные действия препарата отсутствовали.

Анкетирование показало, что 90% больных считают стоимость препарата приемлемой для их уровня дохода.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007; 47(1): 4-7.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Приложение к журналу «Кардиоваск тер профил. Москва 2004; 36 с.
3. Бубнова М.Г. Как правильно лечить атерогенные гиперлипидемии, чтобы улучшить профилактику атеросклероза. Врач 2006; 10: 61-6.

Поступила 30/05-2007

Цитокины и аутологичные моноклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда

В.В. Рябов^{1,2}, В.А. Марков^{1,2}, Ю.С. Попонина¹, Т.Е. Суслова¹, А.Л. Крылов¹, С.В. Попов¹, Р.С. Карпов^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, ²Сибирский государственный медицинский университет. Томск, Россия

Cytokines and autologous bone marrow mononuclears in post-myocardial infarction regeneration

V.V. Ryabov^{1,2}, V.A. Markov^{1,2}, Yu.S. Poponina¹, T.E. Suslova¹, A.L. Krylov¹, S.V. Popov¹, R.S. Karpov^{1,2}

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

Цель. Изучить безопасность, эффективность трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга (МККМ) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В открытое, рандомизированное, контролируемое исследование включены 44 пациента с ОИМ по 22 в основную (I) и контрольную (II) группы. Реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) выполняли с помощью стентирования. 100 млн аутологичных МККМ на 7-21-й день ОИМ в I группе вводили в ИСКА. Распределение МККМ изучали методом радионуклидной индикации ^{99m}Tc-НМРАО. Оценивали клиническое состояние, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, выполняли эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, перфузионную скintiграфию миокарда с ¹⁹⁹Tl и аденозинтрифосфатом. Определяли содержание в плазме крови белка, связывающего жирные кислоты, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), основного фактора роста фибробластов (ФРФ).

Результаты. Внутрикоронарное введение МККМ обеспечивало их проникновение и фиксацию в миокарде. Анализ объемных показателей, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) не выявил различий между группами. В основной группе раньше улучшалась локальная сократимость ЛЖ. Через 6 месяцев только в контрольной группе сохранялся переходящий дефект перфузии. В основной группе был достоверно меньше уровень ИЛ-1 β , ФНО- α на 1 и 5 сутки после процедуры. На 5 и 12 сутки после вмешательства отмечено достоверное повышение содержания ИПФР-1 у больных I группы. Получена прямая корреляция между количеством введенных МККМ и содержанием основного ФРФ.

Заключение. Клеточная кардиомиопластика обеспечивает фиксацию клеток в миокарде, не вызывает повреждения миокарда, не провоцирует злокачественные аритмии, снижает уровень ИЛ-1 β , ФНО-0 α , увеличивает содержание ИПФР-1, основного ФРФ, не влияет на глобальную сократительную функцию ЛЖ.

Ключевые слова: аутологичные моноклеарные клетки костного мозга, цитокины, острый инфаркт миокарда.

Aim. To study safety and effectiveness of autologous bone marrow mononuclears (BMM) transplantation in acute myocardial infarction (AMI) patients.

Material and methods. This open, randomized, controlled study included 44 AMI patients: 22 in intervention group (I) and 22 in control group (II). AMI-related coronary artery (AMI-CA) recanalization was performed by stenting. At Day 7-21 of AMI, 100 millions of autologous BMM were infused into AMI-CA in Group I. BMM distribution was studied by radionuclide ^{99m}Tc-НМРАО indication method. Clinical status, physical stress tolerance, quality of life were assessed; echocardiography, 24-hour electrocardiography monitoring, myocardial perfusion scintiography with ¹⁹⁹Tl and ATP were performed. Plasma levels of fatty acid-binding protein, tumor necro-

sis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin 1-beta (IL-1beta), insulin-like growth factor (ILGF), and basic fibroblast growth factor (FGF) were measured.

Results. Intracoronary BMM infusion resulted in myocardial BMM fixation. There was no inter-group difference in volume parameters and left ventricular (LV) ejection fraction. In intervention group, local LV contractility improved earlier. Transient perfusion defect remained at 6 months in control group only. In Group I, at Days 1 and 5, the levels of IL-1-beta and TNF-alpha were significantly lower, and ILGF-1 - significantly higher than in controls. BMM quantity directly correlated with basic FGF levels.

Conclusion. Cell cardiomyoplastics facilitates myocardial cell fixation, without damaging myocardium, triggering malignant arrhythmias or affecting global LV contractility, reduces IL-1-beta and TNF-alpha levels, increases ILGF-1 and basic FGF concentration.

Key words: Autologic bone marrow mononuclears, cytokines, acute myocardial infarction.

Клеточная кардиомиопластика (ККМП) – новое направление в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) и профилактике ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Обнадешивающие результаты получены в различных экспериментальных моделях ишемической и неишемической болезней сердца, в которых установлены благотворные эффекты трансплантированных клеток, обусловленные как участием клеток в сокращении миокарда, улучшением механических свойств сердца, так и паракринными эффектами трансплантации, выражающимися в индукции неоангиогенеза [1]. В проведенных исследованиях для ККМП использовали эмбриональные стволовые клетки (СК), СК костного мозга, скелетные миобласты. Подтверждена возможность выживания клеток после трансплантации, интеграции их в миокард реципиента, улучшения функции сердца [1]. В исследованиях на животных показано, что мононуклеарные клетки костного мозга (МККМ) способны вызывать не только регенерацию зоны ИМ, но и мио- и ангиогенез с последующим улучшением функции сердца [2]. Более подробную информацию по этой проблеме можно найти в ранее опубликованных обзорах [3,4]. В то же время результаты первых клинических, рандомизированных исследований поставили под сомнение безусловную эффективность терапии аутологичными МККМ; все чаще обсуждается вопрос о поспешности данных выводов: ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction), REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Prognitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction), BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration trial) [5,6].

Таким образом, в настоящий момент вопросы, касающиеся безопасности и эффективности применения аутологичных МККМ у

больных ИМ, механизмы их воздействия на миокард и систему цитокинов остаются открытыми.

Цель работы – изучить безопасность и эффективность трансплантации аутологичных МККМ у больных ОИМ, а также оценить влияние трансплантации МККМ на процессы восстановительной регенерации при ОИМ.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, параллельное, контролируемое исследование включены 44 пациента с первичным трансмуральным ОИМ. По 22 больных вошли в основную (I) и контрольную (II) группы (рисунок 1). Диагноз ОИМ устанавливали на основе критериев ВОЗ [7].

Условия включения пациентов в исследование: возраст < 75 лет, первичный трансмуральный ОИМ, время реперфузии инфаркт связанной коронарной артерии (ИСКА) не ранее 4 часов после начала первичного трансмурального ОИМ. Критериями исключения были: постоянная форма фибрилляции предсердий, клапанные пороки сердца, тяжелая сопутствующая патология, отказ пациента от проведения необходимых исследований.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

По параметрам, определяющим ближайший и отдаленный прогнозы заболевания, группы пациентов были сопоставимы (таблица 1). У 12 пациентов: 5 и 7 основной и контрольной групп, соответственно, выполнена первичная баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование места окклюзии коронарной артерии (КА) с использованием ангиографического комплекса Coroskop+, Siemens; стенты PentaGM, Guidant. Остальным больным при поступлении выполняли системную тромболитическую терапию стрептокиназой 750000 ЕД. В этом случае о времени восстановления антеградного кровотока в ИСКА судили по косвенным критериям реперфузии миокарда [8].

ККМП выполняли во время коронароангиографии на 7-21 день болезни. За 4-6 часов до процедуры ККМП для получения 100 млн аутологичных МККМ пунктировали крыло подвздошной кости, забирали 100 мл аспирата костного мозга в два 60-миллилитровых шприца. Затем методом градиентного центрифугирования (градиент плотности «HISTORAQUE-1077») выделяли МККМ. Подсчитывали жизнеспособность клеток после окраски витальным красителем – трипановым синим, которая составляла 98-99%. После этого готовили суспензию МККМ

Таблица 1

Основные клиничко-демографические показатели больных. М±SD, n (%)

Показатели	Основная группа (I)	Контрольная группа (II)	p
Количество больных (n)	22	22	
Средний возраст, года	55,2±8,6	52,1±9,2	0,3
Мужчины (n)	20 (90)	16 (73)	0,08
Время реканализации ИСКА, ч	6,7±4,7	5,5±3,9	0,4
Количество больных в зависимости от ИСКА, ПНА/ПКА/ОА (n)	14(63)/5(23)/3(14)	14(64)/7(32)/1(5)	0,8
Количество больных в зависимости от поражения коронарного русла, 1-/2-/3- сосудистое поражение	2(5)/14(74)/4(21)	8(47)/6(35)/3(18)	0,3
QRS индекс (n)	9,5±4,1	7,9±4,0	0,2
Количество выделенных МККМ, 10 ⁶	88,5±49,2		
Острая СН по классификации Т. Killip, I /II /III /IV ФК (n)	10(45)/8(36)/2(9)/2(9)	11(47)/8(38)/3(14)	0,3
Постинфарктная стенокардия (n)	5(23)	5(23)	0,7

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия.

2–4 • 10⁶ в 1 мл гепаринизированного раствора (20 Ед гепарина в 1 мл), которую вводили в стентированную КА. В случае применения тромболитика отсроченную БАП и стентирование КА осуществляли в эти же сроки болезни.

Кроме интервенционного эндоваскулярного вмешательства всем больным была назначена медикаментозная терапия: аспирин, плавикс, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы β-адренорецепторов в подобранных дозировках.

Распределение МККМ изучали методом радионуклидной индикации клеточной взвеси 40–60 мКи 99mTc-НМРАО, «Сeretec». Сцинтиграфическую индикацию распределения меченых МККМ проводили через 30 мин, 2,5 часа и 24 часа после их введения.

Исходно, через 3 и 6 месяцев после ОИМ оценивали клиническое состояние, выполняли тест 6-минутной ходьбы (6 МХ), оценивали качество жизни (КЖ) с помощью Миннесотского опросника КЖ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [9]. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили исходно, через 3 и 6 месяцев после ОИМ на ультразвуковой системе GE Vivid 3,0.

Суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ), нагрузочную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) с 199Тl и аденозином выполняли через 2 недели и 6 месяцев после ОИМ.

Иммуноферментным методом определяли содержание в сыворотке крови белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) (маркер повреждения миокарда), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) и основного фактора роста фибробластов (ФРФ) до трансплантации клеток, на 1, 5 и 12 сутки после их трансплантации.

Полученные данные анализировали с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows ver 6,0». Во всех процедурах статистического анализа данных различия считали достоверным при p<0,05.

Результаты

Все больные прошли 6-месячный период наблюдения. Процедуры, связанные с протоколом исследования, переносились хорошо, не зарегистрировано осложнений, как во время забора аспириата костного мозга, так и во время и после введения МККМ в ИСКА. При анализе частоты летальных исходов, повторных ИМ, рестеноза ИСКА, микрососудистой ангиопатии, злокачественных аритмий, по функциональному классу (ФК) ХСН согласно классификации

Таблица 2

Клинические события в течение 6 месяцев после ИМ. М±SD, n (%)

Конечная точка	Основная группа	Контрольная группа	p
Смерть (n, %)	1 (4,5)	0	нд
Повторный ИМ (n, %)	2 (9,1)	1 (4,5)	нд
Рестеноз ИСКА (n, %)	2 (9,1)	3 (13,6)	нд
Микрососудистая ангиопатия (n, %)	2 (9,1)	0	нд
Злокачественные аритмии (n, %)	0	0	нд
ХСН исходно, ФК I/II/III/IV (n, %)	14(64%)/7(32%)/0/1(4%)	19(87%)/3(13%)/0/0	0,1
ХСН 3 месяцев, ФК I/II/III/IV (n, %)	18(82%)/4(18%)/0/0	18(86%)/2(10%)/1(4%)/0	0,4
ХСН 6 месяцев, ФК I/II/III/IV (n, %)	16(76%)/5(24%)/0/0	18(82%)/2(9%)/2(9%)/0	0,18
Тест 6 МХ исходно; м	471,5	511,3	0,33
Тест 6-МХ через 3 месяцев; м	529,6	585,7	0,2
Тест 6-МХ через 6 месяцев; м	537,7	573	0,44
КЖ исходно, баллы	16,9	22,9	0,17
КЖ через 3 месяца, баллы	21,7	14,9	0,18
КЖ через 6 месяцев, баллы	25,1	17	0,2



Рис. 1 Схема исследования.

Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), по КЖ, толерантности к физическим нагрузкам в течение 6 месяцев после острого ИМ достоверных различий между группами не выявлено (таблица 2). По содержанию БСЖК в плазме крови после интервенционных вмешательств различия между группами отсутствовали.

Жизнеспособность меченых радионуклидом МККМ составляла $96 \pm 4\%$. Внутрикоронарное введение взвеси клеток обеспечивало их фиксацию в миокарде больных: $7,8\%$ ($9,4 \cdot 10^6$ клеток) через 30 минут, $6,8\%$ ($8,2 \cdot 10^6$ клеток) через 2,5 часа и $3,2\%$ ($3,8 \cdot 10^6$ клеток) через 24 часа после введения. Наибольшее количество меченых клеток после внутрикоронарного введения мигрировало в печень – $29,3 \pm 4,2\%$ через 30 минут после введения. С течением времени часть клеток перераспределялась в селезенку – $14,1 \pm 2,1\%$ через 2,5 часа после введения. В 90% случаев наблюдали повышенную аккумуляцию меченых МККМ в месте пункции подвздошной кости – $7,2 \pm 1,2\%$ через 24 часа после введения.

Из анализа результатов функционального состояния сердца исключены 10 пациентов – 6 и 4 в основной и контрольной группах, соответ-

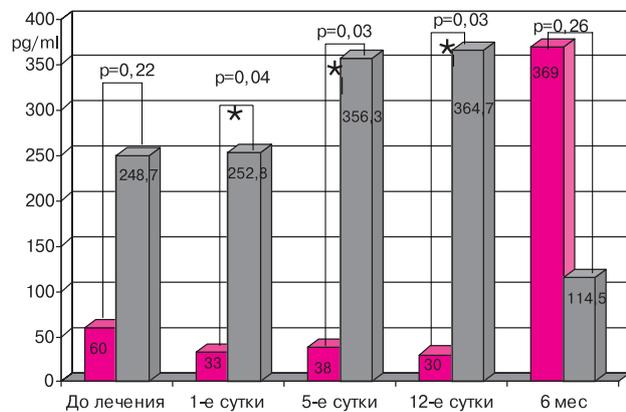


Рис. 3 Динамика содержания ФНО-α в плазме крови.

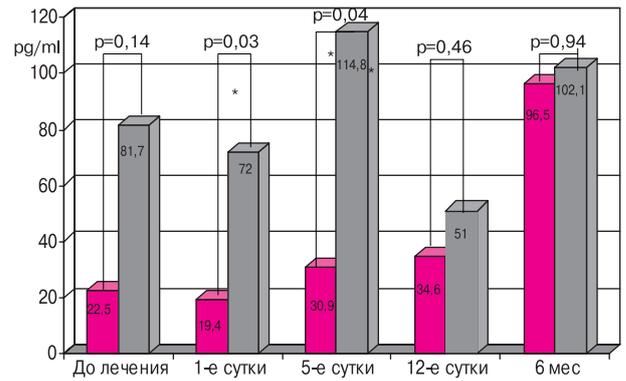


Рис. 2 Динамика содержания ИЛ-1β.

ственно, из-за развития повторного ИМ, рестеноза ИСКА и наличия микрокоронарной ангиопатии. В основной и контрольной группах анализ конечного диастолического индекса – исходно $61,4$ и $54,2$ соответственно ($p=0,12$), через 3 месяца $64,7$ и $58,8$ соответственно ($p=0,25$), через 6 месяцев $66,3$ и $58,9$ соответственно ($p=0,2$); конечного систолического индекса – исходно $32,4$ и $27,1$ соответственно ($p=0,12$), через 3 месяца $32,8$ и $29,7$ соответственно ($p=0,43$), через 6 месяцев $34,1$ и $28,9$ соответственно ($p=0,22$); фракции выброса (ФВ) ЛЖ – исходно $46,9$ и $51,1$ соответственно ($p=0,19$), через 3 месяца $51,1$ и $51,6$ соответственно ($p=0,86$), через 6 месяцев $50,4$ и $52,8$ соответственно ($p=0,46$), не выявил каких-либо различий между группами.

У больных основной группы несколько раньше происходило улучшение локальной сократимости ЛЖ, чем в контрольной группе: через 3 месяца после ОИМ – $1,4 \pm 0,34$ vs $1,7 \pm 0,34$ соответственно ($p < 0,05$); однако к 6 месяцу различие исчезало – $1,4 \pm 0,35$ vs $1,6 \pm 0,4$ соответственно (разница недостоверна).

У всех больных на 3 неделе ОИМ по данным ОЭКТ с 199Тl и аденозином были выявлены стабильные – $30,0 \pm 14,0$ в I и $28,5 \pm 9,0$ во II груп-

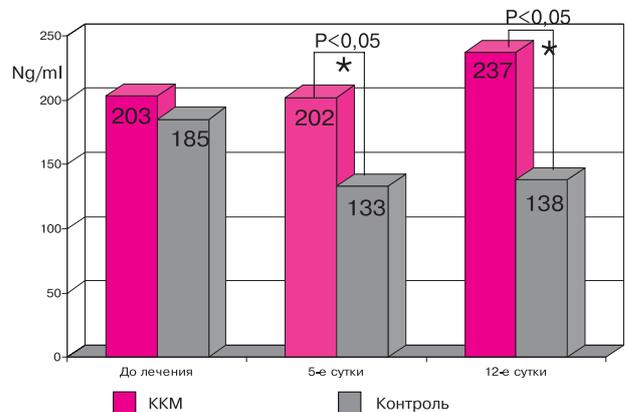


Рис. 4 Динамика содержания ИПФР-1.

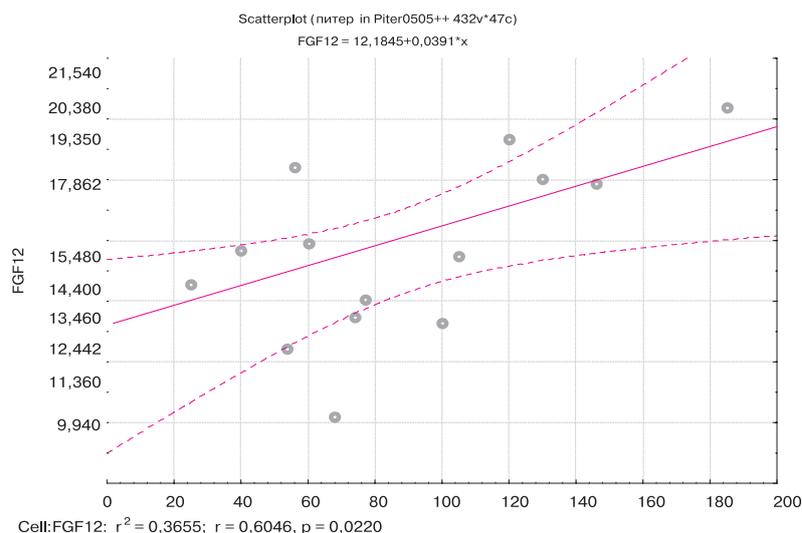


Рис. 5 Взаимосвязь содержания основного ФРФ и количества аутологичных МККМ.

пах ($p=0,6$) и преходящие — $4,5 \pm 4,3$ в I и $3,9 \pm 3,7$ во II группах ($p=0,9$) дефекты перфузии миокарда. Через 6 месяцев в обеих группах уменьшалась величина стабильного дефекта перфузии миокарда — $19,4 \pm 12,0$ и $12,3 \pm 10,0$ в I и II группах, соответственно ($p=0,4$). У больных II группы сохранялся преходящий дефект перфузии $8,7 \pm 6,0$, чего не наблюдали в I группе $0,6 \pm 0,2$ ($p=0,02$). Динамика преходящего дефекта перфузии в I и II группах составила $0,2 \pm 0,1$ и $11,8 \pm 11,0\%$ соответственно ($p=0,01$).

У больных I группы в сравнении с контрольной был достоверно меньше уровень ИЛ-1 β в плазме крови на 1 и 5 сутки после процедуры (рисунок 2). Установлена аналогичная динамика в отношении содержания ФНО- α (рисунок 3). На 5 и 12 сутки после вмешательства было отмечено достоверное повышение содержания в плазме крови ИПФР-1 у больных I группы (рисунок 4). Была выявлена прямая корреляция между количеством введенных МККМ и содержанием основного ФРФ (рисунок 5).

Обсуждение

Представленные результаты по эффективности трансплантации МККМ позволяют сделать вывод, что ККМП является безопасным методом лечения. Что касается эффективности проводимой терапии, не обнаружено достоверного улучшения сократимости миокарда через 6 месяцев в группе, где проводилась ККМП. Этот факт можно объяснить по крайней мере несколькими причинами. Вероятнее всего, это связано с малым количеством пациентов, включенных в

исследование. Хотя, с другой стороны, в уже выполненных более крупных, рандомизированных исследованиях также не было отмечено достоверного улучшения сократимости миокарда при длительном наблюдении [5,6]. Очевидно, что в представленной фракции МККМ было сравнительно небольшое количество мезенхимальных СК костного мозга, что могло явиться основной причиной отсутствия или незначительного увеличения кардиомиогенеза при введении МККМ.

В настоящем исследовании получено уменьшение содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови на 1 и 5 сутки после ККМП. ФНО- α и ИЛ-1 β относятся к основным провоспалительным цитокинам, которые оказывают отрицательное инотропное действие, способствуют ремоделированию сердца, вызывают нарушение зависимой от эндотелия дилатации артериол, усиливают процессы апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) и клеток периферической мускулатуры, что ведет к возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза у данной группы больных [10]. Концентрация ФНО- α повышается в раннем постинфарктном периоде, существует прямая корреляция между уровнем ФНО- α и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [11]. ФНО- α образуется вскоре после ишемического повреждения миокарда, влияет на выживание КМЦ и апоптоз и стимулируют дополнительный клеточный воспалительный ответ; показано, что ФНО- α и ИЛ-1 β оказывают наиболее значимое влияние на процессы ремоделирования сердца при ОИМ

[12]. Эффекты провоспалительных цитокинов могут вести к разрыву сердца, к дилатации его камер и ХСН [13]. Соответственно, ККМП способствует уменьшению отрицательного влияния ФНО- α и ИЛ-1 β на процессы ремоделирования сердца после ОИМ. Макрофаги, тучные клетки, миофибробласты секретируют протеазы и ростовые факторы, необходимые для неоангиогенеза и оптимального восстановления, в т.ч. ФРФ, усиливающий ангиогенез [14]. Полученные результаты указывают на то, что введение аутологичных МККМ ведет к повышению уровня ФРФ, что, вероятно, способствует ангиогенезу у больных основной группы. По данным литературы ИПФР-1 препятствует апоптозу клеток; в раннем постинфарктном периоде отмечается значимое снижение уровня ИПФР-1, предшествующее выбросу маркеров некроза миокарда, что способствует росту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. Более высокий уровень ИПФР-1 при ОИМ ассоциируется с более благоприятным вариантом постинфарктного ремоделирования миокарда и более высокой сократимостью [16]. В настоящем исследовании было отмечено повышение уровня ИПФР-1 после ККМП, что, возможно, внесло свой вклад

в плане более благоприятного ремоделирования миокарда. Проявлением паракринных эффектов вводимых клеток, а именно, стимулирующей процессов неоангиогенеза, можно объяснить преходящий дефект перфузии к 6-му месяцу наблюдения в контрольной группе и его отсутствие в основной, а также более раннее улучшение локальной сократимости ЛЖ – через 3 месяца после ОИМ.

Выводы

- ККМП является безопасным методом лечения, не вызывает дополнительного повреждения миокарда, не провоцирует развитие злокачественных аритмий.
- Внутрикoronарное введение МККМ при ОИМ приводит к проникновению и фиксации клеток в миокарде.
- Трансплантация аутологичных МККМ снижает содержание в плазме крови провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , увеличивает содержание ИПФР-1 и основного ФРФ.
- Внутрикoronарное введение МККМ больным ОИМ не влияет на глобальную сократительную функцию ЛЖ по результатам 6-месячного наблюдения.

Литература

1. Chierchia S, Deferrari L. Cell transplantation: a novel perspective in the treatment of heart failure. *Ital Heart J* 2004; 5(Suppl 6): 108S-15.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant* 2003; 7(Suppl 3): 86-8.
3. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Клеточная трансплантация в лечении инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. *Вест трансплант искусств орг* 2003; 4: 78-86.
4. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Регенерация миокарда. *Успехи физиолог наук* 2004; 3: 50-60.
5. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113(10): 1272-4.
6. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction), ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction), JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(1): 105-10.
7. World Health Organisation criteria for the diagnosis of myocardial infarction. Geneva: WHO 1981.
8. Zeymer U, Schruder R, Tebbe U, et al. Non-invasive detection of early infarct vessel intency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction. Results of the angiographic substudy of the Hirudin fir Improvement of Thrombolysis (HIT) – 4 trial. *Eur Heart J* 2001; 22: 769-75.
9. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В., Сторожаков Г.И. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения. *Серд недостат* 2000; 1(2): 44-54.
10. Ю.Б. Белоусов, А.Г. Чучалин, Е.Л. Насонов и др. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы. *РМЖ* 2001; 9(12): 487-503.
11. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of Tumor Necrosis Factor- α and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
12. Frangogiannis N, Smith C, Entman M. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1): 31-47.
13. Hwang M, Matsumori A, Furukawa Y, et al. Neutralization of interleukin-1beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling. *JACC* 2001; 38: 1546-53.
14. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory Cytokines and Postmyocardial Infarction Remodeling. *Circul Res* 2004; 94: 1543-53.
15. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *JACC* 2001; 38(1): 26-32.
16. Lee W, Chen J, Ting C, et al. Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1575-81.

Поступила 04/07-2006

Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте: 22-летнее проспективное наблюдение

В.Б. Розанов, А.А. Александров, Н.В. Перова, Е.Н. Шугаева, Е.Ю. Зволинская

ФГУ «Научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава». Москва, Россия

Lipid profile stability and prognostic value in adolescents: 22-year prospective study

V.B. Rozanov, A.A. Alexandrov, N.V. Perova, E.N. Shugaeva, E.Yu. Zvolinskaya

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

Цель. Оценить в ходе длительного, проспективного наблюдения за подростками динамику, устойчивость и прогностическое значение показателей липидного спектра (ЛС) крови для обоснования подходов к ранней профилактики ишемической болезни сердца.

Материал и методы. В исследование изначально вошли 347 мальчиков и 332 девочки. За 22-летний период наблюдения проведено 6 повторных обследований в возрасте: 13-14, 15-16, 19-20, 21-22, 26 и 34-35 лет с определением ЛС. Обследование включало: определение общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ), а также измерение массы (МТ) и длины тела (ДТ), толщины кожных складок под лопаткой (КСЛ), на животе (КСЖ) и над трицепсом (КСТ), оценку полового созревания (ПС).

Результаты. Значительная доля различий в показателях ЛС крови между лицами мужского и женского пола, особенно в пубертатном возрасте, оставалась необъясненной. Увеличение атерогенности ЛС крови и частоты дислипидемий (ДЛП) у мужчин в молодом взрослом возрасте было сопряжено с увеличением МТ и ее жировой компоненты. Умеренно повышенные и нормальные уровни ХС, ХС ЛВП и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у мальчиков и девочек пубертатного возраста имели одинаковую устойчивость и не ассоциировались с повышенным риском атерогенных ДЛП в зрелом взрослом возрасте. ОХС у подростков в периоде ПС имел прогностическое значение в отношении его уровня в возрасте 34-35 лет только в сочетании с показателями физического развития. Избыточная МТ у мальчиков пубертатного возраста являлась независимым предиктором будущей гиперхолестеринемии в зрелом взрослом возрасте.

Заключение. Особенности возрастной динамики показателей ЛС крови служат основанием для начала профилактического вмешательства в детском возрасте – в препубертатном или раннем пубертатном периодах не только в группах риска, но и на популяционном уровне.

Ключевые слова: подростки, липидный спектр, холестерин, трекинг, проспективное наблюдение.

Aim. To prospectively assess dynamics, stability, and prognostic value of blood lipid profile (LP) in adolescents, for identifying early coronary heart disease prevention approaches.

Material and methods. This prospective study included 347 boys and 332 girls. During 22-year follow-up, six clinical examinations were performed (at the age of 13-14, 15-16, 19-20, 21-22, 26 and 34-35 years). Examination program included measuring levels of total cholesterol (TCH), high-density lipoprotein CH (HDL-CH), and triglycerides (TG), body weight (BW) and height (BH), subscapular, abdominal, and triceps skin fold thickness (SST, AST, and TST), pubescence assessment.

Results. Gender differences in LP, especially in pubescence, could not be completely explained. Increased LP atherogeneity and dyslipidemia (DLP) rates in young males were associated with increased BW and fat tissue percentage. Mildly increased and normal TCH, HDL-CH, low-density lipoprotein CH (LDL-CH) in pubescent boys and girls were equally stable and not associated with increased risk of atherogenic DLP in adult age. In pubescent adolescents, TCH predicted its level in 34-35 year-olds only in combination with physical development parameters.

Overweight in pubescent boys was an independent predictor of future hypercholesterolemia in adult age.

Conclusion. The observed age LP dynamics points to the need for early preventive measures in risk groups and general population, starting in pre-pubertal or early pubertal periods.

Key words: Adolescents, lipid profile, cholesterol, tracking, prospective follow-up.

Многочисленные исследования, проведенные среди взрослого населения, показали, что высокий уровень холестерина (ХС) является важным фактором риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) [1-4]. ХС участвует в развитии атеросклеротических изменений в артериальной стенке, начинающихся в раннем возрасте, даже у явно здоровых детей и подростков [1-3]. Однако не ясно, в каком возрасте формируются устойчивые атерогенные изменения липидного спектра (ЛС) крови, связанные с риском развития дислипидемии (ДЛП) или ИБС во взрослой жизни. Исследование этой проблемы на основе длительных проспективных наблюдений необходимо не только для выявления детей и подростков, угрожаемых по развитию во взрослой жизни атерогенных ДЛП и ИБС, но и для создания системы ранней их профилактики.

Цель этого исследования – в ходе длительного проспективного наблюдения за подростками оценить динамику, устойчивость и прогностическое значение показателей ЛС крови для обоснования подходов к ранней профилактике ИБС.

Материал и методы

Проспективное наблюдение за динамикой показателей ЛС крови у детей и подростков проводилось в рамках международного кооперативного исследования по ювенильной артериальной гипертензии (АГ), которое было начато в 1977г [5,6]. В данное проспективное исследование вошли 347 мальчиков и 332 девочки из первоначальной случайной выборки. За 22-летний период наблюдения проведено 6 повторных обследований в возрасте: 13-14, 15-16, 19-20, 21-22, 26 и 34-35 лет.

Обследование включало трехкратное измерение АД ртутным сфигмоманометром по стандартной методике, определение частоты сердечных сокращений (ЧСС) по пульсу на лучевой артерии. Учитывали среднее значение систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) (5 фаза) из 3 измерений. Массу тела (МТ) измеряли с точностью до 0,1 кг, длину тела (ДТ) – с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела (индекс Кетле – ИК) рассчитывали как отношение МТ (кг) к ДТ (м²). Оценивалась толщина кожных складок (КС) над трицепсом (КСТ) и под лопаткой (КСЛ) калипером Харпендена с точностью до 0,1 мм. Для оценки избыточной МТ (ИМТ) и ожирения у детей и взрослых использовали значения ИК, соответствующие возрастнo-половым критериям ИМТ и ожирения [7]. Все измерения выполнялись стандартизованными методами с регулярным контролем качества измерений. Половое созревание (ПС) определялось по наличию вторичных половых признаков, выраженность которых оценивали баллами [8]: А – оволосение в

подмышечной впадине (0-4 балла); Р – оволосение лобка (0-4 балла); Ма – развитие грудных желез (0-4 балла); М – менструация (0-3 балла); Ф – развитие усов (0-4 балла). Для оценки степени ПС вычисляли суммарное количество баллов для девочек – А, Р, Ма, М; для мальчиков – А, Р и Ф; максимально возможное число баллов для девочек составило 15, для мальчиков – 12. Стандартный подход к обследованию соблюдался на всех этапах проспективного наблюдения.

Забор крови осуществляли натощак (через 12 часов и более после последнего приема пищи) из локтевой вены левой руки с помощью вакуум-контейнера фирмы «Бектон-Диккинсон» (США). Содержание в сыворотке крови общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли на автоанализаторе «Техникон-АА-II» (США). Концентрацию ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли на том же автоанализаторе в надосадочной жидкости после осаждения марганец-гепариновой смесью липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛОНП). Уровни ХС ЛОНП, ХС ЛНП (ммоль/л) и индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формулам Friedewald WT, et al. 1972:

$$\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 2,2; \text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ХС ЛОНП}); \text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}.$$

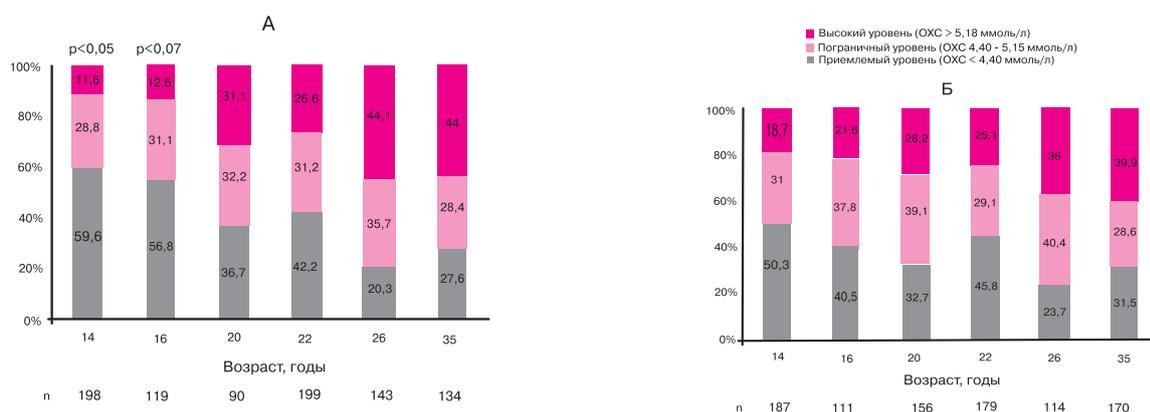
Липидные исследования, стандартизацию и контроль качества осуществляли в отделе стандартизации ГНИЦ ПМ (руководитель – д.б.н., проф. В.Н.Малахов). Для включения в группу с атерогенными ДЛП применяли единые критерии для подростков и взрослых: ОХС $\geq 5,17$ ммоль/л, ХС ЛВП $< 1,03$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л и ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л [9].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SAS (Версия 8.2 для Windows) и SPSS (Версия 13.0 для Windows). Результаты представлены в виде средних значений со стандартным отклонением или 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Межгрупповые различия для непрерывных и категориальных переменных проверяли с помощью ковариантного анализа и χ^2 -теста. Для оценки влияния независимых переменных на межгрупповые различия показателей ЛС крови использовали многомерный дисперсионный анализ. Критерием достоверности различий было выбрано значение $p < 0,05$. Для оценки трекинга рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона, называемые ниже трекинг-коэффициентами. Связь исходных значений с будущими уровнями липидов оценивали с помощью множественного регрессионного анализа (рассчитывался коэффициент детерминации – R²). Относительные риски (ОР) развития ДЛП во взрослом состоянии определяли с помощью логистического регрессионного анализа в группах подростков с ДЛП. Вычисляли отношения шансов (ОШ) с 95%ДИ.

В группу сравнения вошли дети и подростки без указанных ФР (ОШ = 1,00).

Результаты

В таблице 1 представлены результаты, характеризующие две сравниваемые группы (мужско-



Примечание: ‡ – сравнение в распространенности высоких уровней ОХС проводится между лицами мужского и женского пола.

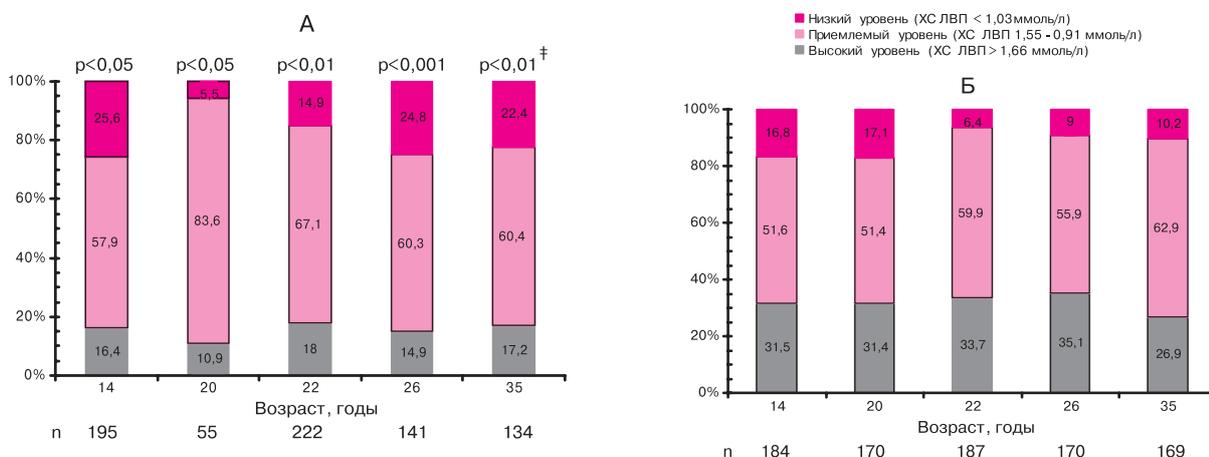
Рис. 1 Возрастная динамика распространенности различных уровней ОХС в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.

го и женского пола) по основным переменным в возрасте 13-14 лет (1-е определение липидов) и 34-35 лет. Проведенный многомерный дисперсионный анализ показал, что переменные, по которым различались мальчики и девочки в возрасте 13-14 лет: ДТ, КСТ, КСЛ, ДАД и ЧСС, объясняли лишь 4% межгрупповой дисперсии ХС ($R^2=0,04$), 4,6% – ХС ЛВП ($R^2=0,046$) и 1,3% – ХС ЛНП ($R^2=0,013$). Статистически значимое влияние на межгрупповые различия ОХС в возрасте 13-14 лет оказывали ДТ и КСТ, а на межгрупповые различия ХС ЛВП и ХС ЛНП – гендерный фактор. Переменные, по которым различались те же лица мужского и женского пола в возрасте 34-35 лет: МТ, ДТ, КСТ САД и ДАД, объясняли 4,8% межгрупповой дисперсии ОХС ($R^2=0,048$), 12,2% – ХС ЛВП ($R^2=0,122$) и 22,9% – ТГ ($R^2=0,229$). На межгрупповые различия ОХС в этом возрасте ни одна из указанных переменных не оказывала статистически значимого влияния. Статистически достоверный вклад в межгрупповые различия ХС ЛВП в возрасте 34-

35 лет вносили МТ, ДТ, САД и гендерный фактор, а в межгрупповые различия ТГ – МТ и также гендерный фактор.

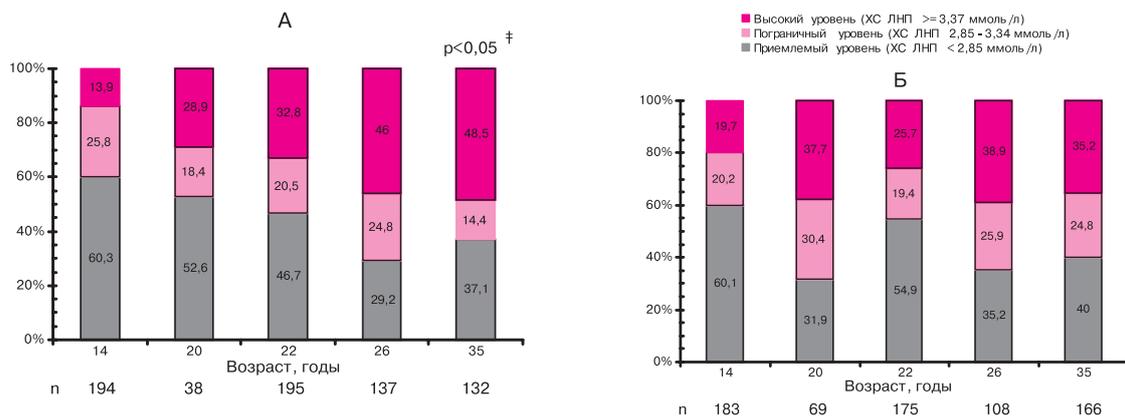
На каждом этапе обследования анализировали распространенность атерогенных ДЛП, динамика которых отражена на рисунках 1-4. Распространенность атерогенных ДЛП у лиц обоего пола быстро увеличивалась с возрастом, начиная с постпубертатного периода. Обращает на себя внимание высокая распространенность низких уровней ХС ЛВП в возрасте от 13-14 до 15-16 лет, особенно у мальчиков: 25,6% и 16,8% соответственно. Во взрослом состоянии атерогенные ДЛП – низкий уровень ХС ЛВП, высокий ХС ЛНП и гипертриглицеридемия (ГТГ), также чаще были распространены в группе лиц мужского пола.

На рисунке 5 показана динамика средних показателей ЛС крови у лиц мужского и женского пола, начиная с подросткового и до зрелого взрослого возраста. Средние уровни ОХС и ХС ЛНП в группе девочек были выше в возрасте от



Примечание: ‡ - сравнение в распространенности низких уровней ХС ЛВП проводится между лицами мужского и женского пола.

Рис. 2 Возрастная динамика распространенности различных уровней ХС ЛВП в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.



Примечание: \ddagger - сравнение в распространенности высоких уровней ХС ЛНП проводится между лицами мужского и женского пола.

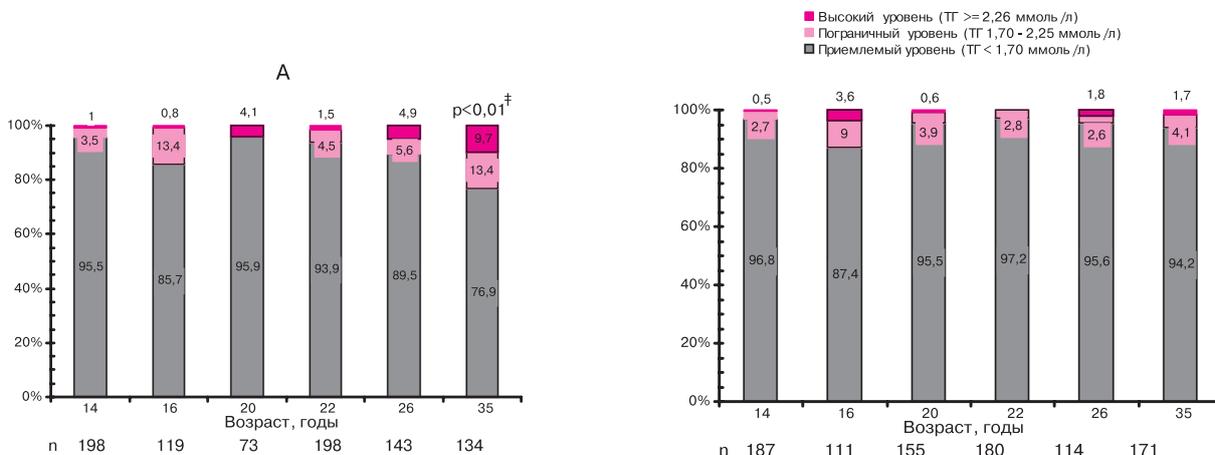
Рис. 3 Возрастная динамика распространенности различных уровней ХС ЛНП в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.

13-14 до 15-16 лет. Уровни ХС ЛВП у мужчин почти во всех возрастах были достоверно ниже, чем у женщин. В группе лиц мужского пола после 20-летнего возраста ХС ЛНП и ИА, а после 16-летнего возраста и ТГ прирастали более быстрыми темпами, чем у женщин – 0,35 vs (-0,16) ммоль/л ($p < 0,05$); 0,02 vs 0 ($p < 0,01$); 0,2 vs (-0,2) мг/дл соответственно ($p < 0,01$), так что изменения в ЛС крови у них приобрели устойчивую атерогенную направленность (рисунок 6). Многомерный дисперсионный анализ показал, что межгрупповые различия в изменениях (приростах) ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ИА в возрастной категории 20–34-35 лет на 71,8% ($R^2=0,718$), 70,1% ($R^2=0,701$), 24,8% ($R^2=0,248$) и 90,1% ($R^2=0,901$), соответственно, объяснялись изменениями (приростами) МТ и толщины КС.

Корреляционный анализ был использован для оценки взаимосвязи между ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в подростковом возрасте и их уровнями в последующих периодах жизни. Все значения трекинг-коэффициентов (коэффици-

ентов корреляции Пирсона) для ОХС у лиц обоего пола были статистически достоверными до 26-летнего возраста, но с устойчивой тенденцией к снижению их абсолютных значений от первого обследования к последнему (таблица 2). Сила трекинга у лиц обоего пола уменьшалась с увеличением продолжительности наблюдения от умеренно сильной – в возрасте 15-16 лет, до статистически незначимой в возрасте 34-35 лет. Исходные уровни ХС ЛНП и ТГ у мальчиков и ХС ЛВП и ТГ у девочек в возрасте 13-14 лет были статистически значимо связаны с аналогичными показателями в возрасте 34-35 лет. Устойчивую статистически значимую зависимость ХС в возрасте 34-35 лет от его предыдущих уровней наблюдали только в возрастном промежутке от 20 до 34-35 лет (в таблице не представлено).

Проанализирована взаимосвязь исходного содержания липидов, показателей физического (МТ, ДТ, ИК, КСТ, КСЛ и их приростов от 13-14 до 34-35 лет) и полового развития (суммарная оценка ПС) подростков с их будущими уровня-



Примечание: \ddagger - сравнение в распространенности высоких уровней ТГ проводится между лицами мужского и женского пола.

Рис. 4 Возрастная динамика распространенности различных уровней ТГ в сыворотке крови у лиц мужского (А) и женского (Б) пола.

Таблица 1

Средние значения (М) и стандартные отклонения (SD) антропометрических параметров, величины АД и показателей ЛС у лиц мужского и женского пола в возрасте 13-14 лет и 34-35 лет

Переменные	Мужской пол			Женский пол			p
	n	М	SD	n	М	SD	
13-14 лет							
МТ, кг	347	52,9	10,6	332	53,0	10,6	н/д
ДТ, см	349	161,2	8,0	340	159,6	6,3	0,004
ИК, кг/м ²	347	20,2	3,2	332	20,7	3,6	н/д
КСТ, мм	343	13,8	7,5	340	18,3	8,5	0,001
КСЛ, мм	343	10,6	7,3	340	13,8	8,4	0,001
ПС, баллы	204	9,7	2,0	320	10,3	6,2	н/д
САД, мм рт. ст.	353	111,8	15,1	344	109,7	14,3	н/д
ДАД, мм рт. ст.	353	62,3	11,8	342	57,4	10,8	0,001
ЧСС, уд./мин.	295	75,3	11,1	261	78,9	10,5	0,001
ОХС, ммоль/л	198	4,28	0,69	187	4,54	0,95	0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	195	1,26	0,32	184	1,38	0,36	0,001
ТГ, ммоль/л	196	0,78	0,38	186	0,78	0,36	н/д
ХС ЛНП, ммоль/л	193	2,61	0,66	181	2,77	0,84	0,045
ИА	193	2,5	0,9	183	2,5	1,1	н/д
34-35 лет							
МТ, кг	138	84,4	15,7	177	68,9	16,0	0,001
ДТ, см	138	179,1	5,9	177	165,3	6,0	0,001
ИК, кг/м ²	138	26,4	4,7	177	25,3	5,7	н/д
КСТ, мм	138	10,8	5,5	177	20,6	8,6	0,001
КСЛ, мм	138	19,6	10,3	177	21,5	10,2	н/д
САД, мм рт. ст.	138	129,2	16,2	177	115,2	16,9	0,001
ДАД, мм рт. ст.	138	87,1	11,1	177	77,1	12,1	0,001
ЧСС, уд./мин.	138	74,5	10,9	177	75,9	10,8	н/д
ОХС, ммоль/л	138	5,14	0,99	177	4,89	0,82	0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	138	1,23	0,31	177	1,38	0,30	0,001
ТГ, ммоль/л	138	1,31	0,65	177	0,91	0,42	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	138	3,30	0,89	177	3,13	0,83	н/д
ИА	138	3,4	1,4	177	2,7	1,1	0,001

ми ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ и ИА в возрасте 34-35 лет. Из показателей ЛС в возрасте 13-14 лет у мальчиков только ХС ЛНП, ТГ и ИА были связаны с их уровнями в возрасте 34-35 лет: $r=0,43$; $0,31$ и $0,38$ соответственно ($p<0,01$ для всех коэффициентов корреляции); у девочек – ХС ЛВП и ТГ: $r=0,41$ и $0,43$ соответственно ($p<0,001$). Содержание ОХС у мужчин и женщин в возрасте 34-35 лет не зависело от показателей их физического и полового развития в возрасте 13-14 лет. Что касается других липидов, то наблюдалась отрицательная корреляция между ХС ЛВП в возрасте 34-35 лет и исходными значениями МТ, ИК, КСЛ, КСТ в возрасте 13-14 лет, приростом КСЛ в возрасте от 13-14 до 34-35 лет: $r=-0,20$; $-0,25$; $-0,20$; $-0,24$ и $-0,20$ соответственно ($p<0,05$) – у мальчиков; приростом МТ и ИК – у девочек: $r=-0,28$; $-0,28$ соответственно ($p<0,01$). Уровни ТГ в зрелом возрасте у мужчин были связаны с приростом МТ, ИК и КСЛ: $r=0,33$, $0,29$ и $0,33$ соответственно ($p<0,01$) в возрасте от 13-14 до 34-35 лет, у женщин – с ИК: $r=0,22$ соответственно ($p<0,01$) в возрасте 13-14 лет; приростом МТ, ИК, КСТ и КСЛ: $r=0,39$, $0,39$, $0,26$ и $0,33$ соответственно ($p<0,01$) в возрастном пери-

оде от 13-14 до 34-35 лет. Содержание ХС ЛНП в возрасте 34-35 лет только у мужчин коррелировало с КСТ: $r=0,23$ ($p=0,02$) в подростковом возрасте. ИА в возрасте 34-35 лет у мужчин зависел от их ИК, КСТ, КСЛ: $r=0,23$, $0,26$ и $0,21$ соответственно ($p<0,05$) в возрасте 13-14 лет, а также прироста МТ, ИК и КСЛ: $r=0,24$, $0,24$ и $0,21$ соответственно ($p<0,05$); у женщин – от прироста МТ и ИК: $r=0,22$ и $0,23$ соответственно ($p<0,01$) в возрасте от 13-14 до 34-35 лет.

Следующий подход в исследовании феномена «трекинга» показателей ЛС крови основывался на оценке воспроизводимости их исходных процентильных рангов. Из числа тех, кто по уровню ОХС (4,5 и 4,7 ммоль/л и выше, соответственно для мальчиков и девочек) находился в верхних 33% (в верхнем терциле) кривой распределения по прошествии 22 лет 41,2% (7 из 17) мужчин и 40,6% (13 из 32) женщин оставались в том же процентильном ранге. Следует отметить, что 35% мужчин и 48,1% женщин с гиперхолестеринемией (ГХС) в возрасте 35 лет имели ГХС в подростковом возрасте. Для сравнения, доля лиц с нормальным уровнем ОХС (2-й терциль), сохранивших свои уровни спустя 22 года, соста-

Трекинг-корреляции между исходными показателями ЛС крови (в возрасте 13-14 лет) и их значениями в последующих возрастах: 22-летнее проспективное исследование

возраст	Возраст 13-14 лет							
	ОХС, ммоль/л		ХС ЛВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛНП, ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
15-16 лет	0,567 *** (105)‡	0,621 *** (96)	0,567 ** (18)	0,682 *** (21)	0,312 *** (104)	0,192 (95)	0,327 (18)	0,498 * (20)
19-20 лет	0,459 ** (43)	0,315 * (93)	-	-	0,050 (42)	0,210 * (92)	-	-
22-23 года	0,342 *** (91)	0,506 *** (76)	0,334 *** (101)	0,348 ** (80)	0,100 (90)	0,431 *** (76)	0,347 *** (88)	0,206 (73)
26-27 лет	0,439 *** (65)	0,294 * (46)	0,288 * (62)	0,290 * (45)	0,126 (64)	0,209 (100)	0,342 ** (61)	0,266 (43)
34-35 лет	0,206 (58)	0,186 (73)	0,188 (58)	0,411 *** (69)	0,433 *** (58)	0,431 *** (74)	0,312 * (58)	0,097 (69)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; ‡ - в скобках указано количество корреляционных пар.

вила 36,8% (7 из 19) и 25% (5 из 20) соответственно. Установлено, что 42,9% (6 из 14) мальчиков и 47,6% (10 из 21) девочек 14 лет с ХС ЛВП в I терциле $< 1,09$ и $1,24$ ммоль/л соответственно, сохранили свои уровни ХС ЛВП в том же процентильном ранге по прошествии 22 лет. Сопоставимое количество подростков сохранило нормальный ХС ЛВП за тот же временной промежуток – 52% (13 из 25) и 41,7% (10 из 24), соответственно. Изменения в исходных процентильных рангах ХС ЛНП практически не отличались от ОХС и ХС ЛВП. 42,9% (9 из 21) мальчиков и 48,3% (14 из 29) девочек 14 лет с исходным ХС ЛНП в III терциле (2,92 и 2,97 ммоль/л и выше, соответственно) оставались в том же процентильном ранге спустя 22 года. 42,9% (6 из 14) и 40,9% (9 из 22) подростков с уровнем ХС ЛНП во II терциле, оставались в том же процентильном ранге по завершении 22-летнего периода наблюдения. Уровни ТГ в подростковом возрасте оказались более устойчивыми. 44% (11 из 25) мальчиков и 47,6% (10 из 21) девочек с уровнем ТГ в III терциле (0,87 и 0,86 ммоль/л и

выше, соответственно) пребывали в том же процентильном ранге по прошествии 22 лет. Количество их сверстников, сохранивших исходные значения ТГ во II терциле, составило 15,2% (10 из 66) и 30,4% (14 из 46), соответственно.

Для того чтобы выяснить, имеют ли самостоятельное прогностическое значение исходные уровни ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в отношении аналогичных показателей в последующих возрастах был выполнен линейный регрессионный анализ. Коэффициенты линейной регрессии, представленные в таблице 3, показывают, что исходные значения почти всех показателей ЛС в возрасте 13-14 лет, за исключением ТГ, являлись предикторами их будущих уровней в возрасте 26-27 лет. Исходные уровни ОХС и ХС ЛВП у мальчиков, а также ОХС и ХС ЛНП у девочек в возрасте 13-14 лет не имели предсказательного значения в отношении этих показателей в возрасте 34-35 лет.

Множественный регрессионный анализ был предпринят для поиска в подростковом возрасте других предикторов параметров ЛС

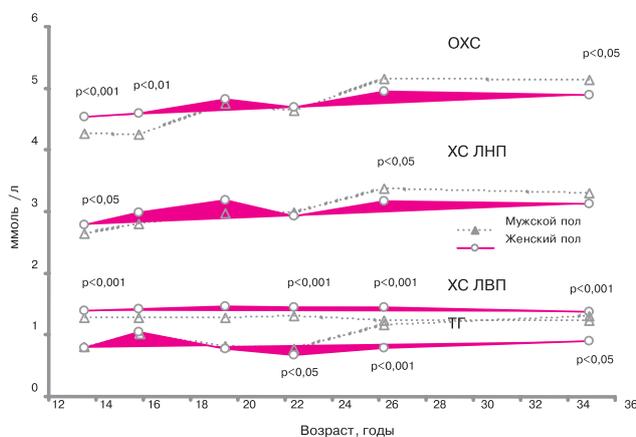


Рис. 5 22-летняя динамика показателей ЛС крови у лиц мужского и женского пола.

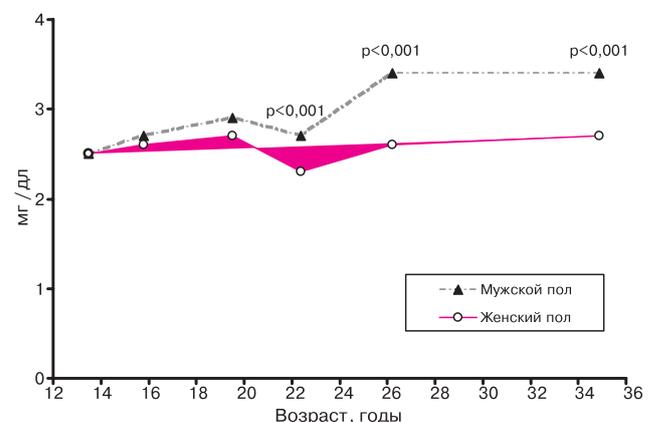


Рис. 6 22-летняя динамика ИА у лиц мужского и женского пола.

Таблица 3

Прогностическая значимость исходных уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП

Зависимая переменная в возрасте:	Независимая переменная в возрасте 13-14 лет							
	ХС, ммоль/л		ХС ЛВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ХС ЛНП, ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
15-16 лет	0,55 (0,57)*	0,48 (0,62)*	-	-	0,41 (0,31)*	0,27 (0,19)	-	-
19-20 лет	0,54 (0,46) ⁺	0,27 (0,31) ⁺	0,58 (0,57)*	0,72 (0,68)*	0,06 (0,07)	0,19 (0,21)•	0,43 (0,33)	0,48 (0,50)•
22-23 года	0,49 (0,34)*	0,47 (0,51)*	0,31 (0,33) ⁺	0,29 (0,35) ⁺	0,11 (0,10)	0,32 (0,43)*	0,46 (0,35)*	0,23 (0,21)
26-27 лет	0,60 (0,44)*	0,26 (0,29)•	0,28 (0,29)•	0,11 (0,29)•	0,17 (0,13)	0,27 (0,21)	0,44 (0,34) ⁺	0,27 (0,27)•
34-35 лет	0,25 (0,21)	0,17 (0,19)	0,21 (0,19)	0,34 (0,41)*	0,63 (0,43)*	0,44 (0,43)*	0,40 (0,31)•	0,09 (0,10)

Примечание: • - значения коэффициентов регрессии (стандартизованные коэффициенты регрессии); • - p<0,05; * - p<0,01; ⁺ - <0,001.

крови во взрослом состоянии. В прогностическую модель в качестве независимых переменных с помощью пошаговой процедуры были введены исходные показатели ЛС: МТ, ДТ, ИК, КСТ, КСЛ, показатель ПС (суммарная оценка) и изменения (приросты) показателей физического развития в возрасте от 13-14 до 34-35 лет. В таблице 4 представлены только значимые предикторы взрослых уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП. Результаты регрессионного анализа показывают, что исходные значения ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП, показатели физического и ПС у мальчиков и девочек пубертатного возраста объясняли от 12,2% до 35,8% дисперсии показателей ЛС крови в возрасте 34-35 лет.

ОР развития атерогенных ДЛП во взрослом состоянии оценивали с помощью логистической регрессии в группах подростков 13-14 лет с атерогенной направленностью показателей ЛС в сравнении с группой сверстников без указанных изменений. В группу лиц с атерогенной направленностью уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ включили тех подростков и взрослых, чьи значения указанных показателей находились в III терциле, в группу с пониженным ХС ЛВП – тех лиц, чьи уровни ХС ЛВП попали в I терциль. Оценки ОР, выраженные через ОШ, показывают

(таблица 5), что атерогенные ДЛП в зрелом взрослом возрасте чаще встречались у тех подростков, кто в возрасте 13-14 лет имел атерогенную направленность изменений в ЛС крови по сравнению с их сверстниками. Однако оценки ОР (ОШ) были статистически значимыми только для мальчиков и девочек-подростков с ГТГ и для мальчиков с низким уровнем ХС ЛВП. ГХС в возрасте 34-35 лет была связана с ИМТ у подростков в возрасте 13-14 лет. ОР развития ГХС в возрасте 34-35 лет у мальчиков с ИМТ в возрасте 13-14 лет был в 2,3 раза выше (ОШ: 2,3 и 95%ДИ: 1,1-4,9; p<0,037), чем у сверстников с нормальной МТ. У девочек с ИМТ ОР возникновения ГХС в зрелом взрослом возрасте не отличался от сверстниц с нормальной МТ (ОШ: 1,2 и 95%ДИ: 0,5-2,8; p=0,625). Другие атерогенные ДЛП у взрослых в возрасте 34-35 лет не были связаны с ИМТ в возрасте 13-14 лет.

Обсуждение

Этот фрагмент работы выполнен в рамках международного, кооперативного исследования по ювенильной АГ, которое было начато в 1977г. Это самое продолжительное отечественное исследование ФР сердечно-сосудистых заболеваний у подростков.

Таблица 4

Предикторы взрослых уровней ОХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП в подростковом возрасте

Независимые переменные в возрасте 13-14 лет	Зависимые переменные в возрасте 34-35 лет							
	ХС		ХС ЛВП		ТГ		ХС ЛНП	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Исходный уровень#	0,32 (0,38)• ⁺	-	0,30 (0,27)• ⁺	0,33 (0,39)х	0,64 (0,44)х	0,44 (0,44)х	0,44 (0,37)х	-
Половое развитие	0,12 (0,41)*	-	-	-	-	-	0,13 (0,43)х	-
МТ	0,07 (0,80)х	-	-	-	-	-	-	-
ДТ	-0,09 (-0,90)х	-	-	-	-	-	-0,05 (-0,45)х	-
КСЛ	-0,06 (-0,57)*	-	-	-	-	-	-	-
КСТ	-	-	-0,01 (-0,34)•	-	-	-	-	-
ΔМТ [^]	-	-	-	-0,01 (-0,24) ⁺	-	0,01 (0,28)*	-	-
ΔКСЛ [^]	-	-	-	-	0,02 (0,29) ⁺	-	-	-
ΔКСТ [^]	-	-	-	-	-	-	-	-
R ²	0,358	-	0,122	0,216	0,238	0,240	0,270	-

Примечание: • - значения коэффициентов регрессии (стандартизованные коэффициенты регрессии); R² - стандартизованный коэффициент детерминации; ⁺ - p<0,05; * - p<0,01; х - p<0,001; # - исходный уровень ХС, ХС ЛВП, ТГ и ХС ЛНП; [^] - ΔМТ, ΔКСЛ и ΔКСТ (прирост этих показателей за период от 13-14 до 34-35 лет).

Оценки риска (ОШ) развития атерогенных ДЛП в возрасте 34-35 лет у подростков с повышенным содержанием ОХС, ХС ЛНП, ТГ и пониженным ХС ЛВП

Отношение шансов	Мужской пол				Женский пол			
	ОШ	95 % ДИ		р	ОШ	95 % ДИ		р
		нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница	
Группа подростков с повышенным ОХС	1,5	0,5	4,9	н/д	1,3	0,5	3,4	н/д
Группа подростков с пониженным ХС ЛВП	3,1	1,0	9,6	0,05	2,6	0,9	7,5	н/д
Группа подростков с повышенными ТГ	10,7	3,8	30,4	<0,001	9,8	3,3	29,3	<0,001
Группа подростков с повышенным ХС ЛНП	2,3	0,7	7,3	н/д	1,6	0,6	4,1	н/д

В другом исследовании [10], также как и в настоящем, было установлено, что, несмотря на значимые ассоциации, показатели роста, ПС и ожирения объясняли небольшую долю вариации ОХС сыворотки крови и его фракций у подростков. Возможно, что различия в уровнях ОХС между мальчиками и девочками в возрасте от 13-14 до 15-16 лет в значительной степени обусловлены его межиндивидуальной вариабельностью. Снижение ОХС между 9 и 16 годами жизни, более значительное у мальчиков, наблюдалось во многих ранее проведенных одномоментных и проспективных исследованиях [11-13]. Эти изменения в динамике ОХС связывают с биологическим созреванием [13-15] и снижением ХС ЛВП [16]. Снижение ХС ЛВП у мальчиков в пубертатном периоде ассоциируется с повышением содержания тестостерона. Однако связь между соотношением половых гормонов у подростков и изменениями ХС ЛНП и ТГ в крови во время ПС отсутствовала [17].

Умеренный трекинг ОХС наблюдали лишь в возрасте от 13-14 до 26-27 лет. Аналогичные результаты были получены в Amsterdam Growth and Health Study [18] – 14-летнее проспективное наблюдение за 181 подростком 13-летнего возраста, и Cardiovascular Risk in Young Finns Study – 12-летнее проспективное наблюдение за 883 лицами в возрасте от 3 до 18 лет [20]. Однако значения трекинговых коэффициентов в указанных исследованиях были значительно выше (0,71 vs 0,44 соответственно), возможно по причине различий в методах их вычисления. Тот факт, что в настоящем наблюдении ОХС у мальчиков и девочек-подростков в возрасте 13-14 не был связан с его уровнем в возрасте 34-35 лет, свидетельствует об отсутствии его трекинга в этом возрастном интервале.

Установлено, что у мальчиков-подростков на фоне устойчивой пубертатной гипоальфахо-

лестеринемии (низкое содержание ХС ЛВП) усиливалась атерогенность ЛС крови в молодом взрослом возрасте за счет повышения ОХС и ТГ, которая в свою очередь была сопряжена, как отмечалось ранее, с увеличением и централизацией ожирения [21]. Является ли эта ассоциация причинной, предстоит выяснить, но она важна с профилактической точки зрения.

Устойчивость (воспроизводимость) повышенных уровней ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП, т.е. процент лиц, сохранивших свои исходные значения (в возрасте 13-14 лет) липидных показателей в том же процентильном ранге по прошествии 22 лет, была сопоставима с данными других исследований различной продолжительности [21] и значительно ниже, чем в 27-летнем проспективном исследовании – Busselton study [22]. Однако, устойчивость повышенных значений ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП в настоящей работе не отличалась от устойчивости нормальных значений этих показателей.

Уровень ОХС у мальчиков и девочек в периоде ПС сам по себе не имел статистически достоверного прогностического значения в отношении содержания ОХС в зрелом взрослом возрасте. Возможно, это связано с естественной вариабельностью ОХС у подростков. В других исследованиях отмечалось, что ОХС имеет более высокую прогностическую ценность в постпубертатном периоде [24].

Настоящее 22-летнее проспективное наблюдение за подростками, начиная с 13-14 лет, показало, что мальчики с ИМТ в периоде ПС даже без атерогенных изменений ЛС крови являются более угрожаемыми, чем девочки, по развитию атерогенных ДЛП в зрелом взрослом возрасте.

Выводы

Значительная доля необъясненных различий между подростками мужского и женского пола в показателях ЛС крови требует дальнейшего изучения.

Увеличение атерогенности ЛС крови и частоты ДЛП у мужчин в молодом взрослом возрасте сопряжено с увеличением МТ и ее жировой компоненты.

Умеренно повышенные уровни ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП у мальчиков и девочек пубертатного возраста не отличаются более высокой устойчивостью от нормальных значений и слабо ассоциируются с повышенным риском атерогенных ДЛП в зрелом взрослом возрасте.

ОХС у подростков в периоде ПС имеет прогностическое значение в отношении его

уровня в возрасте 34-35 лет только в сочетании с показателями их физического развития.

ИМТ у мальчиков пубертатного возраста является независимым предиктором будущей ГХС в зрелом взрослом возрасте.

Выявленные особенности возрастной динамики показателей ЛС крови служат основанием для начала профилактического вмешательства в детском возрасте – в препубертатном или раннем пубертатном периодах, и не только в группах риска, но и на популяционном уровне.

Литература

1. Клиорин А.И. Атеросклероз в детском возрасте. Ленинград «Медицина» 1981; 192 с.
2. Vikhert AM, Alexandrov AA, Maslennikova GYa, et al. Atherosclerosis precursors in children and adolescents: opportunities for their correction. Preventive Cardiology. Proceedings of the International Conference on Preventive Cardiology Moscow, June 23-26, 1985. Vol. 1. Eds. R.G. Oganov and N.V. Perova. Soviet Medical Reviews. Supplement series Cardiology 1985; 179-92.
3. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr 2000; 72(Suppl): 1307S-15.
4. Hardy R, Langenberg C. Commentary: The association between height growth and cholesterol levels during puberty: implications for adult health. Int J Epidemiol 2003; 32: 1110-1.
5. International Collaborative study on juvenile Hypertension. Torok E., Csukas M. Gyarfás I., eds. Budapest: Hungarian Institute of Cardiology 1987; 287 p.
6. Александров А.А., Шамарин В.М., Петросян К.Ю. и др. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди детей и подростков (8-летнее проспективное наблюдение). Cor Vasa, Ed. ross 1987; 29: 412-9.
7. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-3.
8. Ставицкая А.Б., Арон Д.И. Методика исследования физического развития детей и подростков. Москва «Медгиз» 1959; 75 с.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. Pediatrics 1998; 101(1 Pt 1): 141-7.
10. Gillum RF. Correlates and Predictors of Serum Total Cholesterol in Adolescents Aged 12-17 Years: the National Health Examination Survey. Pub Health Rep 1989; 104: 256-65.
11. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6.
12. Cresanta JL, Srinivasan SR, Foster TA, et al. Serum lipoprotein levels in children: epidemiologic and clinical implications. J Chronic Dis 1982; 35: 41-51.
13. van Stiphout W-A HJ, Hofman A, De Bruijn AM, Valkenburg H. Distributions and determinants of total and high-density lipoprotein cholesterol in Dutch children and young adults. Prev Med 1985; 14: 169-80.
14. Heiss G, Tamir I, Davis CE, et al. Lipoproteincholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. Circulation 1980; 61: 302-15.
15. Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. Am J Epidemiol 1981; 113: 157-70.
16. Stein EV, Glueck CJ, Morrison JA. Coronary risk factors in the young. Ann Rev Med 1981; 32: 601-13.
17. Wickman S, Saukkonen T, Dunkel L. The role of sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty: a prospective study with a P450-aromatase inhibitor. Eur J Endocrinol 2002; 146: 339-46.
18. Twisk JW, Kemper HC, van Mechelen W, Post GB. Tracking of risk factors for coronary heart disease over a 14-year period: a comparison between lifestyle and biologic risk factors with data from the Amsterdam Growth and Health Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 888-98.
19. Porkka KV, Raitakari OT, Leino A, et al. Trends in serum lipid levels during 1980-1992 in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Am J Epidemiol 1997; 146: 64-77.
20. Розанов В.Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение). Росс вест перинатол педиат 2006; 5: 27-41.
21. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol 1991; 133: 884-99.
22. Adams C, Burke V, Beilin LJ. Cholesterol tracking from childhood to adult mid-life in children from the Busselton study. Acta Paediatr 2005; 94: 275-80.
23. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. Pediatrics 1988; 82: 309-18.

Поступила 15/11-2007
Принята к печати 18/12-2006

Возможности улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Е.В. Шляхто, А.В. Панов, М.Л. Гордеев, Б.А. Татарский, А.А. Тотолян¹

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова Росмедтехнологий, ¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

Improving prognosis in coronary heart disease patients after coronary bypass surgery

E.V. Shlyakhto, A.V. Panov, M.L. Gordeev, B.A. Tatarsky, A.A. Totolyan*

V.A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, *I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg, Russia

В статье представлены существующие и возможные перспективные способы улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ). Увеличение количества операций КШ в России сопряжено с необходимостью активного внедрения методов, улучшающих ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств. В механизмах развития стенозирующего процесса в шунтирующем материале опосредованную роль играет система хемокинов. Вторичная профилактика ИБС включает борьбу с факторами риска, применение антиагрегантов, β -адреноблокаторов (β -АБ), гиполипидемических средств и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. В последние годы проведен целый ряд исследований, позволяющих рассматривать ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты в качестве дополнительного средства для улучшения исходов оперативного лечения ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, хемокины.

The article contains present and possible promising methods for improving prognosis in coronary heart disease (CHD) patients after coronary bypass surgery (CBS). Increasing CBS rates in Russia requires active implementation of methods improving short and long-term prognosis. Bypass stenosis mechanisms involve chemokine system. Secondary CHD prevention includes risk factor control, anti-aggregant, beta-adrenoblocker, lipid-lowering, and ACE inhibitor therapy. Recent studies have demonstrated beneficial ω -3 polyunsaturated fatty acid role in improving surgery outcomes and prognosis in CHD patients.

Key words: Coronary heart disease, coronary bypass surgery, ω -3 polyunsaturated fatty acids, chemokines.

Одним из важнейших способов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда (РВМ). Между тем, хирургическая РВМ у больного ИБС не приводит к его излечению. Сам факт выполнения коронарного шунтирования (КШ) отражает наличие выраженного и часто распространенного атеросклероза. Хирургическая РВМ сопряжена с риском как операционных, так и послеоперационных осложнений. Госпитальный послеоперационный период нередко осложняется неврологическими расстройствами, постперикардотомным синдромом, фибрилляцией предсердий

(ФП) [6]. Частота возникновения послеоперационной ФП достаточно широко варьирует и составляет от 10% до 65%. Такой широкий разброс объясняется различной организацией исследований, неоднородной выборкой пациентов, типом хирургического вмешательства, методами диагностики и трактовки ФП. Чаще в работах последнего десятилетия упоминаются цифры 20-40%, при этом частота возникновения послеоперационной ФП не меняется, несмотря на улучшение анестезиологического пособия и хирургической техники. Послеоперационная ФП нередко сопровождается гемодинамическими нарушениями,

может способствовать возникновению послеоперационных инсультов, удлинению госпитального периода, что увеличивает стоимость лечения [13].

В отдаленном периоде после КШ нередко ввиду продолжения действия модифицируемых факторов риска (ФР) атеросклероза, генетической предрасположенности к развитию заболевания, у пациента сохраняется риск возобновления симптоматики ИБС и ее осложнений. Приблизительно у 10% больных, перенесших КШ, происходит окклюзия венозных шунтов в течение 2 месяцев после операции и еще у 10% – в течение 1 года после операции. В одном из недавних зарубежных проспективных наблюдений после КШ в течение 5 лет возврат стенокардии наблюдался у 15% больных, у 10% – острые коронарные события (ОКС) [5]. Рецидив стенокардии у российских пациентов через год после операции КШ достигает 20% [1]. Отличительной особенностью этих пациентов, подвергающихся КШ, является сочетание множественных ФР, низкая приверженность рекомендациям в послеоперационном периоде. Учитывая рост числа операций КШ, достаточно высокое число негативных непосредственных и отдаленных последствий оперативного вмешательства, связанных с этим существенных экономических затрат, актуальным представляется активное внедрение методов вторичной профилактики ИБС после хирургической РВМ, изучение механизмов развития стенозирующего процесса в шунтирующем материале, разработка новых способов улучшения исходов операций КШ.

Вторичная профилактика ИБС после КШ

Наряду с обязательной коррекцией модифицируемых ФР – прекращение курения, коррекция артериальной гипертензии (АГ), повышение физической активности, достижение идеальной массы тела, устранение гипергликемии при сахарном диабете (СД), пациенты, несмотря на отсутствие симптоматики ИБС, должны принимать целый ряд лекарственных препаратов.

Антиагрегантная терапия. Аспирин значительно снижает частоту окклюзий венозных шунтов в течение первого года после операции. При этом аспирин практически не действует на проходимость артериальных шунтов. Прием препарата следует начинать в раннем послеоперационном периоде [17]. В проспективных, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано, что оптимальное время для начала его приема – это 1-й, 7-й, либо 24-й час после операции [11]. Если прием аспирина начат позже 48 часов после окончания операции, он теряет свои свойства в отношении влияния на проходимость венозных шунтов. Эффективные дозировки аспирина колеблются от 100 мг/сут. и более. Увеличение диаметра шунтируемой артерии снижает частоту окклюзии венозных шунтов, при этом положительное влияние аспирина, в сравнении с плацебо, ослабевает [7]. Тиклопидин и клопидогрель – достаточно эффективные препараты, но сегодня нет доказательств их до-

полнительных преимуществ после планового КШ по сравнению с аспирином, за исключением, когда они назначаются пациентам с доказанной аллергией на аспирин. Варфарин не обладает постоянным положительным эффектом, предупреждающим окклюзию венозных шунтов, его назначение может быть связано с повышенным риском кровотечения по сравнению с антиагрегантными препаратами.

Таким образом, аспирин является препаратом выбора для профилактики ранних тромботических окклюзий венозных шунтов и признан стандартным препаратом для назначения в первые часы после операции [6]. В дальнейшем, пациенты продолжают прием аспирина неопределенно долго с позиций вторичной профилактики ИБС.

β-адреноблокаторы (β-АБ). Целесообразность применения β-АБ в составе комплексной терапии больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), при отсутствии противопоказаний, считается абсолютно доказанной. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований показал, что длительное применение β-АБ после ИМ достоверно снижает заболеваемость и смертность, в т.ч. на фоне препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз: тромболитики, аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [6]. Учитывая высокую эффективность этой группы лекарств, в настоящее время проведение сравнительных исследований медикаментов у больных ИБС без перенесенного ИМ в отсутствие β-АБ невозможно по этическим соображениям. У больных ИБС, перенесших хирургическую РВМ, дополнительным поводом для назначения является антиаритмическая активность β-АБ. Возобновление терапии β-АБ в раннем послеоперационном периоде позволяет достоверно уменьшить вероятность развития пароксизмов ФП. Дальнейшая терапия β-АБ определяется их безусловными показаниями в качестве средств вторичной профилактики ИБС.

ИАПФ. Назначение ИАПФ в комплексной терапии больных ИБС после КШ имеет клиническое и патогенетическое обоснования. Известно, что ангиотензин II (АТ II) является одним из важнейших модуляторов пролиферации клеток. Хирургическая РВМ способствует непривычному повышению давления на стенки венозных шунтов, которое приводит к феномену up-регуляции пролиферативного эффекта АТ II [15], что сопровождается увеличением восприимчивости сосудистой стенки к факторам роста и гиперплазией интимы [2]. Следует подчеркнуть, что активность АПФ в венозных шунтах в 3 раза выше, чем во внутренней грудной и лучевой артериях [3]. Таким образом, протективный эффект ИАПФ в отношении окклюзии шунтов вследствие гиперплазии интимы касается преимущественно венозного материала.

Результаты многочисленных, многоцентровых исследований: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study), AIRE (Acute Infarction Ramipril

Efficacy study), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), AIREX (AIRE Extension study), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) показали, что ИАПФ у больных ИБС улучшают прогноз, уменьшают количество таких событий, как ИМ, госпитализации по поводу стенокардии, необходимость в РВМ, в т.ч. у пациентов без дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Исследованиями, давшими достаточно определенный ответ на вопрос о необходимости использования ИАПФ после КШ, стали испытания QUO VADIS (QUinapril On Vascular Ace and Determinants of Ischemia) [14] и APRES (The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post – Revascularization Study) [10]. Рекомендации ACC/AHA (2004) определяют необходимость длительного (по сути пожизненного) приема ИАПФ после КШ не только больными СД, симптомной сердечной недостаточностью и дисфункцией ЛЖ, но и при наличии ФР: АГ, курение, гиперхолестеринемия (ГХС), микроальбуминурия.

Гипохолестеринемическая терапия. Эффективность лечения статинами после операции КШ была впервые продемонстрирована в Post Coronary Bypass Graft Trial 1997 [6]. Ангиографически подтвержденное прогрессирование атеросклероза венозных шунтов было существенно замедлено ловастатином (иногда, в целях усиления гиполипидемического эффекта в комплекс лечения включали холестерамин. В течение 4 лет в группе интенсивной гиполипидемической терапии, в которой удалось добиться снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) до $< 2,6$ ммоль/л, зарегистрировано прогрессирование заболевания в 29% венозных шунтов по сравнению с 39% прогрессирования в группе менее активного лечения (ЛНП $< 3,6$ ммоль/л) ($p < 0,001$). Агрессивное лечение привело к снижению количества повторных операций в сравнении с группой умеренной тактики: 6,5% и 9,2% соответственно (29% снижение, $p = 0,03$). Результаты клинических исследований с участием > 50 тыс. человек по изучению эффектов снижения содержания липидов, опубликованные в последнее время, привели к необходимости создания в новой редакции руководства Национальной Образовательной Программы по Холестерину 2004 (АТР III) с указанием целевого уровня холестерина (ХС) ЛНП у больных ИБС и высокого риска $< 2,6$ ммоль/л. Уже после выхода новой редакции АТР III, появились обоснования для снижения этого показателя у больных ИБС и с любым другим проявлением атеросклероза $< 1,8$ ммоль/л (к этой категории, безусловно, следует отнести больных после КШ).

Биологическое значение хемокинов

В последние годы установлена важная роль хемокинов (хемотаксических цитокинов) и хемокиновых рецепторов в поддержании гомеостаза организма. На уровне клетки биологическая активность хемокинов

проявляется хемотаксисом лейкоцитов, активацией респираторного взрыва. Одновременно на уровне целостного организма хемокины участвуют в самых различных процессах в физиологических и патологических условиях: циркуляции лимфоцитов, дифференцировке Т-лимфоцитов (Th1/Th2), ангиогенезе и ангиостазе, развитии лимфоидных органов, рекрутировании клеток, воспалении, заживлении ран [19]. Хемокины и их рецепторы слабо экспрессированы на эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках (ГМК) различных сосудистых областей. В настоящее время идет процесс накопления экспериментальных данных, свидетельствующих об активации хемокинов и их рецепторов при развитии атеросклероза [9,12,16]. Установлена опосредованная роль системы хемокинов в трансформации сократительного фенотипа ГМК в синтетический [18]. Все это может иметь прямое отношение к механизмам развития стенозирующих процессов в артериальных и венозных кондуитах после операции КШ. Исходя из этого, представляется актуальным исследование, позволяющее уточнить принадлежность хемокиновой активности непосредственно к коронарному атеросклерозу при ИБС. В случае выявления у пациентов ИБС экспрессии хемокинов и их рецепторов, требует разрешения вопрос, в какой мере обнаруживаемые изменения влияют на дальнейшее течение заболевания после хирургической РВМ. Изучение состояния системы хемокинов позволит не только лучше понимать роль этих молекул в развитии физиологических и патологических процессов при ИБС, но и является перспективным с позиций создания на их основе новых лекарственных препаратов.

Хемокины представляют в настоящее время большое семейство цитокинов (> 50 различных молекул) преимущественно с 4 консервативными цистеинами. Три из них (СС, СХС и СХХС) содержат по 4 цистеина, а четвертый класс (С) – только 2, соответствующие первому и третьему цистеинам в других группах [19]. Изучение роли хемокинов в механизмах развития и прогрессирования атеросклероза на основе определения их активности представляет собой чрезвычайно трудоемкую и дорогостоящую процедуру в связи с многообразием форм атеросклероза и многочисленностью семейства изучаемых молекул. С этих позиций, наиболее рациональным представляется исходное определение экспрессии хемокиновых рецепторов на тканевых клетках. Выполнение подобного исследования у больного ИБС возможно во время операции КШ. С одной стороны, это повышает информативность предполагаемых данных, поскольку при хирургической РВМ возможен забор гистологического материала как аорты, так артерий и вен, используемых в качестве кондуита. С другой стороны, определение хемокиновой активности в шунтирующем материале представляется перспективным с позиций изучения механизмов развития сужения и окклюзии шунтов.

Значение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) у больных ИБС

Одним из многообещающих направлений в лечении ИБС является применение ω -3 ПНЖК. В начале 80-х годов была обнаружена взаимосвязь низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Гренландии с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием ω -3 ПНЖК. Было установлено, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, регистрировались более высокие концентрации эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой. Позже эти данные были подтверждены в многоцентровом исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Prevenzione). Проспективное, рандомизированное, открытое, со слепой оценкой конечных точек (RN) исследование ω -3 ПНЖК (1 г/сут. на протяжении в среднем 3,5 лет) у 11 324 больных, перенесших ИМ, показало, что даже при использовании рациональной диеты, современного лечения (аспирин, ИАПФ, β -АБ, статины) включение в терапию ω -3 ПНЖК сопровождалось снижением смертности от всех причин и смерти от некоторых видов ССЗ, в особенности внезапной смерти (ВС). Появилось сообщение о сниженном ω -3-индексе (суммарное содержание ЭПК и ДГК) в эритроцитах у пациентов, переносящих ОКС [8]. В только что законченном, крупном, рандомизированном исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) с участием 18 645 пациентов установлено, что дополнительное назначение к статинам ЭПК (1,8 г/сут. в течение 4,6 лет) при ГХС привело к снижению числа ВС, фатального ИМ и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что эффект ЭПК не зависел от его влияния на уровень ЛНП [20]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о противовоспалительных свойствах ω -3 ПНЖК [9]. В плацебо-контролируемом исследовании OCEAN (Omacor Carotid EndArterectomy iNtervention) показано, что назначение ω -3 ПНЖК (Омакора®, СОЛВЕЙ ФАРМА, Германия) – лекарственный препарат, в состав которого входят высокоочищенные ω -3 ПНЖК, в т.ч. ДГК и ЭПК, в дозе 2 г/сут. до операции эндартерэктомии сонных артерий приводило к снижению активности интерлейкина-6 и уровня металлопротеаз в удаленных бляшках. В 2005г были опубликованы результаты пилотного исследования по применению ω -3 ПНЖК в профилактике ФП после КШ. Установлено, что назначение ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. во время госпитализации пациентов, перенесших КШ, существенно снижало частоту послеоперационной ФП (54,4%) и сокращало срок пребывания в стационаре [4].

Благоприятные влияния ω -3 ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых событий при ИБС, возможное противовоспалительное действие, антиаритмогенные свойства позволяют предполагать возможность использования созданные на основе ω -3 ПНЖК лекарственные препараты для улучшения исходов хирургической РВМ – оперативного лечения больных ИБС.

В этой связи, в ФГУ ФЦ сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова совместно с СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова запланировано и в настоящее время стартовало исследование АКСИОМА (Аорто-Коронарное шунтирование С Использованием ОМакора).

Цель исследования – оценить клиническую эффективность Омакора® у пациентов с ИБС при КШ.

Дизайн исследования: параллельное, рандомизированное, открытое исследование с оценкой КТ независимой экспертной комиссией (PROBE-дизайн).

В исследование планируется включить 300 пациентов, готовящихся к операции КШ. Пациенты-участники распределяются на две группы по принципу компьютерной рандомизации: I контрольная группа (обычное лечение) и II группа обычного лечения плюс Омакор®. Терапия Омакором® в дозе 2 г/сут. начинается непосредственно после рандомизации и продолжается в течение, как минимум, 7 дней перед операцией. Лечение Омакором® возобновляется в раннем послеоперационном периоде (24-36 часов) и продолжается в дозе 2 г/сут. весь госпитальный период. После выписки пациент продолжает прием Омакора® в дозе 1 г/сут. до 12 месяца со дня КШ.

Оцениваемые показатели. Первичными критериями оценки являются развитие ФП в послеоперационном периоде, продолжительность пребывания больного в стационаре, любые сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев после КШ. Вторичные критерии – экспрессия хемокинов и хемокиновых рецепторов в биоптатах аорты, внутренней грудной артерии, лучевой артерии, большой подкожной вены.

Предварительные результаты. Статистический анализ результатов исследования в связи с продолжающимся включением пациентов не проводили. По предварительной оценке назначение Омакора® в дооперационном периоде снижает риск возникновения послеоперационной ФП и сопровождается меньшей выраженностью гемодинамических нарушений. Побочных эффектов при применении Омакора® не зарегистрировано.

Заключение

Все пациенты, подвергшиеся КШ, должны соблюдать рекомендации по коррекции ФР, получать аспирин, β -АБ, гиполипидемическую терапию, а при высоком риске – ИАПФ.

Есть основания предполагать вовлеченность системы хемокинов в патологические процессы при сосудистом атеросклерозе, в т.ч. у больных, перенесших КШ.

Литература

1. Кулешова Э.В., Казенов П.А., Лоховина Н.Л. и др. Влияние операции коронарного шунтирования на ишемию миокарда (по данным холтеровского мониторирования). Вест аритм 2000; 20: 44-8.
2. Bishop J, Kirnan L, Butt R. Mechanical load enhances the stimulating effect of angiotensin II on human cardiac fibroblast procollagen synthesis. Circulation 1996; 94: 1657-61.
3. Borlan J, Chester A, Crabbe S, et al. Differential action of angiotensin II and activity of angiotensin-converting enzyme in human bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 206-12.
4. Calo L, Bianconi L, Collivicchi F, et al. Prevention of atrial fibrillation by n-3 polyunsaturated fatty acids after coronary artery bypass grafting. JACC 2005; 45: 1723-8.
5. Carlson M, Waynelson O. Five-year results after coronary bypass surgery. N Engl J Med 2003; 348: 1456-63.
6. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. AHA – www.americanheart.org
7. Goldman S, Copeland J, Moritz T. Internal mammary artery and safenous vein graft patency: effects of aspirin. Circulation 1990; 82(Suppl IV): 273, 42.
8. Harris W, Reid K, Sands S, Spertus J. Red blood cell omega-3 fatty acids in acute coronary syndrome patients. Circulation 2007; 115(8): P267.
9. Belperio J, Keane M, Arenberg D, et al. CXC chemokines in angiogenesis. J Leukoc Biology 2000; 68:123-6.
10. Knoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post-Revascularization Study (APRES). JACC 2000; 35: 8881-8.
11. Lorenz R, Schacky C, Weber M. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily): effects on platelet aggregation and thromboxane formation. Lancet 1984; 1: 1261-4.
12. Mori T, Beilin L. Omega-3 fatty acids and inflammation. Curr Atheroscl Rep 2004; 6 (6): 461-7.
13. Ommen S, Odell J, Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med 1997; 336: 1429-34.
14. Oosterga M, Voors A, Pinto V, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary bypass grafting (the QUOVADIS study). JACC 2001; 87: 542-6.
15. Predel H, Yang Z, von Segesser L, et al. Implications of pulsatile stretch on growth of saphenous vein and mammary artery smooth muscle. Lancet 1992; 340: 878-82.
16. Reape J, Groot H. Chemokines and inflammation. Atherosclerosis 1999; 147: 213-25.
17. Sethi G, Copeland J, Goldman S, et al. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. JACC 1990; 15: 15-20.
18. Sheikine Y, Hansson G. Chemokines and atherosclerosis. Ann Med 2004; 36: 98-118.
19. Wang J, Su S, Gong W, Oppenheim J. Chemokines, receptors and their role in cardiovascular pathology. Int J Clin Lab Res 1998; 28: 83-90.
20. Yokoyama M, Suma H, Takeuchi A, et al. Fish oil bolsters statin reduction of coronary events. Lancet 2007; 369: 1090-8.

Поступила 28/05-2007

Особенности фармакологии современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (на примере моэксиприла)

Д.П. Хлопонин, Ю.Н. Кротова, И.В.Иванов

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Pharmacology of modern ACE inhibitors: moexipril example

D.P. Khloponin, Yu.N. Krotova, I.V. Ivanov

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – группа препаратов, нашедших широкое применение при лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. Статья посвящена фармакологии ИАПФ и их рациональному применению в клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, моэксиприл.

ACE inhibitors are widely used in the treatment of arterial hypertension, chronic heart failure, and other cardiovascular pathology. The article is devoted to ACE pharmacology and their optimal use in clinical practice.

Key words: Cardiovascular disease, ACE inhibitors, moexipril.

За последнюю четверть XX века ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) остаются самым большим достижением в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эпоха ИАПФ началась в 1971 г с создания на основе яда бразильской змеи *Bothrops Jaraguá* первого представителя этой группы – тепротида. Этот препарат, несмотря на устойчивое антигипертензивное действие, широкого применения в клинической практике не нашел. Причинами этому стали его высокая токсичность, кратковременность действия и возможность исключительно внутривенного введения. В результате дальнейших изысканий Cushman D и Ondetti M в 1975 г синтезировали первый пероральный ИАПФ, получивший название «каптоприл». В настоящее время этот класс препаратов насчитывает более десятка различных по химической структуре представителей, общим свойством которых является способность ингибировать ангиотензин I-превращающий фермент.

Сегодня в мире не существует общепринятой градации ИАПФ. Их можно классифицировать по самым разным критериям – по химической структуре, особенностям фармакокинетики (таблица 1), по поколениям, наличию/отсутствию тканеспецифичности и т.д. По строению ИАПФ могут быть разделены на 4 группы в зависимости от вида цинк-лиганда-хи-

мической группировки в их молекуле, связывающей с ионом цинка в активном центре АПФ [12,13]:

- препараты, содержащие сульфгидрильную (SH) группу (каптоприл);
- препараты, содержащие карбоксильную (COOH) группу: беназеприл, квинаприл, лизиноприл, моэксиприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, цилазаприл, эналаприл;
- препараты, содержащие фосфонильную группу (фозиноприл);
- препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

В зависимости от фармакокинетических особенностей и активности ИАПФ можно классифицировать на следующие классы [13]:

Первый – липофильные ИАПФ, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени (каптоприл);

Второй – липофильные пролекарства, приобретающие активность после биотрансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, моэксиприл, трандолаприл, фозиноприл);

Третий – гидрофильные препараты, обладающие фармакологической активностью, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизменном виде (лизиноприл).

Различают ИАПФ с короткой (2-8 ч), средней (9-14 ч) и большой (> 20 ч) длительностью периода полураспада.

Большая часть вышеуказанных фармакокинетических свойств ИАПФ оказывает непосредственное влияние на их фармакодинамику и особенности клинического применения. Ряд параметров этой группы и их значение иллюстрирует таблица 2.

Одни и те же характеристики препаратов могут играть как положительную, так и отрицательную роль. Таким образом, для достижения наилучшего эффекта при подборе схемы фармакотерапии необходимо сопоставлять преимущества и недостатки не группы ИАПФ в целом, а отдельно взятого их представителя в конкретной клинической ситуации, приводя к оптимальному показателю польза/риск.

Рассмотрим фармакологическую характеристику ИАПФ на примере одного из последних ИАПФ моэксиприла (Моэкс®, ШВАРЦФАРМА, Германия).

Фармакодинамика

Первичная фармакологическая реакция, являющаяся пусковым звеном молекулярного механизма действия моэксиприла и других современных ИАПФ, заключается в конкурентной блокаде АПФ и торможении активности гуморальной и тканевых (сердечной, сосудистой, почечной и др.) ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) организма [10,22,31].

АПФ (ангиотензин-превращающий фермент, кининаза-II, дипептидил-карбоксипептидаза и т.д.) представляет собой цинк-содержащую протеазу, ген которой картирован в хромосоме 17q23. По локализации АПФ может быть как мембранно-связанным, ассоциированным с мембранами клеток многих тканей и органов, так и растворимым в разнообразных биологических жидкостях организма (кровь, лимфа, ликвор и т.д.) [34].

В результате снижения активности АПФ на фоне моэксиприла в системном кровотоке и, особенно в тканях (сердце, эндотелий и др.), нарушается образование важного нейрогуморального регулятора многих физиологических функций ангиотензина-II (АТII), в спектре действия которого следует особо отметить мощный вазоконстрикторный эффект [22, 23,34].

Известно, по меньшей мере, четыре типа рецепторов АТII – АТ₁, АТ₂, АТ₃ и АТ₄, из которых хорошо изучены только первые два. Большинство известных физиологических эффектов АТ II и III опосредовано через АТ₁-рецепторы (рисунок 1).

РААС организма включает в себя циркуляторное и локальные (тканевые) звенья, обладающие определенными функциональными различиями. Циркуляторное звено РААС выступает как система «быстрого реагирования», основной целью которой является поддержание системного артериального давления (АД) и кровотока достаточного уровня в жизненно важных органах – головном мозге, серд-

це, почках и печени. Это достигается за счет многообразия эффектов АТII:

- мощного вазоконстрикторного действия на вены и артерии;
- стимуляции в коре надпочечников биосинтеза и секреции альдостерона;
- регуляции баланса жидкости путем влияния на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев и изменения тонуса клубочковых артериол;
- увеличения объема циркулирующей крови за счет стимуляции жажды и повышения секреции гипоталамического вазопрессина (АДГ);
- стимуляции высвобождения катехоламинов (КА) из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний.

Активация тканевых РААС вызывает хронические, неблагоприятные и трудноустраняемые последствия. В миокарде локально синтезирующийся АТII активирует протоонкогены (факторы, регулирующие процессы клеточного деления и роста), вызывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов и изменение миокардиальной цитоархитектоники, способствуя кардиососудистому ремоделированию. На уровне сосудов АТII также принимает активное участие в атерогенезе (подробнее его роль в этом процессе будет рассмотрена ниже), тем самым создавая предпосылки для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [22,23,32,34].

Таким образом, тормозя выработку АТII, моэксиприл обуславливает не только антигипертензивный, но и реализацию долговременных эффектов ИАПФ, результатом которой является положительное влияние на прогноз кардиологических больных [22,28].

Однако, благотворное воздействие моэксиприла на динамику ССЗ нельзя объяснить только с позиции блокады синтеза АТII, поскольку доказано, что существенную роль в преобразовании АТI в АТII на уровне локальных РААС играет ряд других, отличных от АПФ ферментов. На долю АПФ-зависимого образования приходится только ~ 10%-15% пептида ответственны химазы, катепсин G, тонин, пептидилдипептидаза эндотелиоцитов и почечная карбоксипептидаза. С учетом вышеизложенного логично предположить, что существует еще и другая точка приложения ИАПФ [34].

Известно, что АПФ не является исключительно АТII-специфическим ферментом. Участие этого фермента необходимо для инактивации брадикинина. Способность влияния на метаболизм калликреин-кининовой системы наряду с модуляцией синтеза АТII рассматривается в настоящее время в качестве основного механизма действия ИАПФ [22,34].

В последнее время кининам отводится особая роль в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС). Брадикинин, образующийся из ки-

Таблица 1

Фармакокинетические свойства основных ИАПФ [12 с изменениями]

Международное непатентованное название	Наличие про-лекарства	Цинк-лиганд	Степень липофильности	Биодоступность при пероральном приеме, %	Основной путь элиминации	Tmax, ч	T1/2, ч
Беназеприл	+	COOH	+	28-37	Печень	1,5	11,0
Каптоприл	-	SH	+	70	Печень	1,0	2,0
Квинаприл	+	COOH	++	60	Печень	1,0-2,0	3,0
Лизиноприл	-	COOH	0	25	Печень	6,0-7,0	10,0-13,0
Моэксиприл	+	COOH	+	70	Почки (85%) Печень (15%)	1,5	12
Периндоприл	+	COOH	+	75	Печень	2,0-6,0	7,0-9,0
Рамиприл	+	COOH	+	30	Печень (60%) Почки (40%)	2,0-3,0	10,0-16,0
Спирраприл	+	COOH	+	40-50	Печень (15%) Почки (85%)	2,5	30,0
Трандолаприл	+	COOH	+	11	Печень (34%) Почки (66%)	4,0-8,0	16-24
Фозиноприл	+	Фосфо- нильная группа	+++	25-29	Печень (50%) Почки (50%)	3,0	12,0
Цилазаприл	+	COOH	+	45-75	Печень	1,0-2,0	1,0-2,0
Эналаприл	+	COOH	++	40-60	Печень	3,0-4,0	11,0

Примечание: Tmax - время достижения максимальной концентрации в плазме крови; T1/2 - период полувыведения препарата.

ниногена под действием фермента калликрейна, обладает целым рядом благоприятных кардиоваскулярных эффектов. В первую очередь, следует отметить его прямое вазодилатирующее действие, опосредованное через активацию β_2 -рецепторов и увеличение продукции оксида азота (NO). Как стимулятор синтеза простаглицина (PGI_2), NO и тканевого активатора плазминогена брадикинин играет важную роль в поддержании фибринолитического равновесия крови и торможении агрегации тромбоцитов. Следует отметить, что вазодилатирующий потенциал кининов, по всей видимости, может быть также связан со стимуляцией синтеза фактора гиперполяризации эндотелия, представляющего собой по современным данным H_2O_2 . Не стоит забывать о способности брадикинина тормозить процесс гипертрофии кардиомиоцитов и вызывать регресс кардиофиброза, повышать натрий и диурез, оказывая за счет этого позитивное влияние на динамику тканевого ремоделирования в ССС [34].

Таким образом, в контексте вышеизложенного следует подчеркнуть, что эффективность моэксиприла обусловлена не только блокадой РААС, но и накоплением брадикинина со всеми вытекающими из этого позитивными последствиями [22,23].

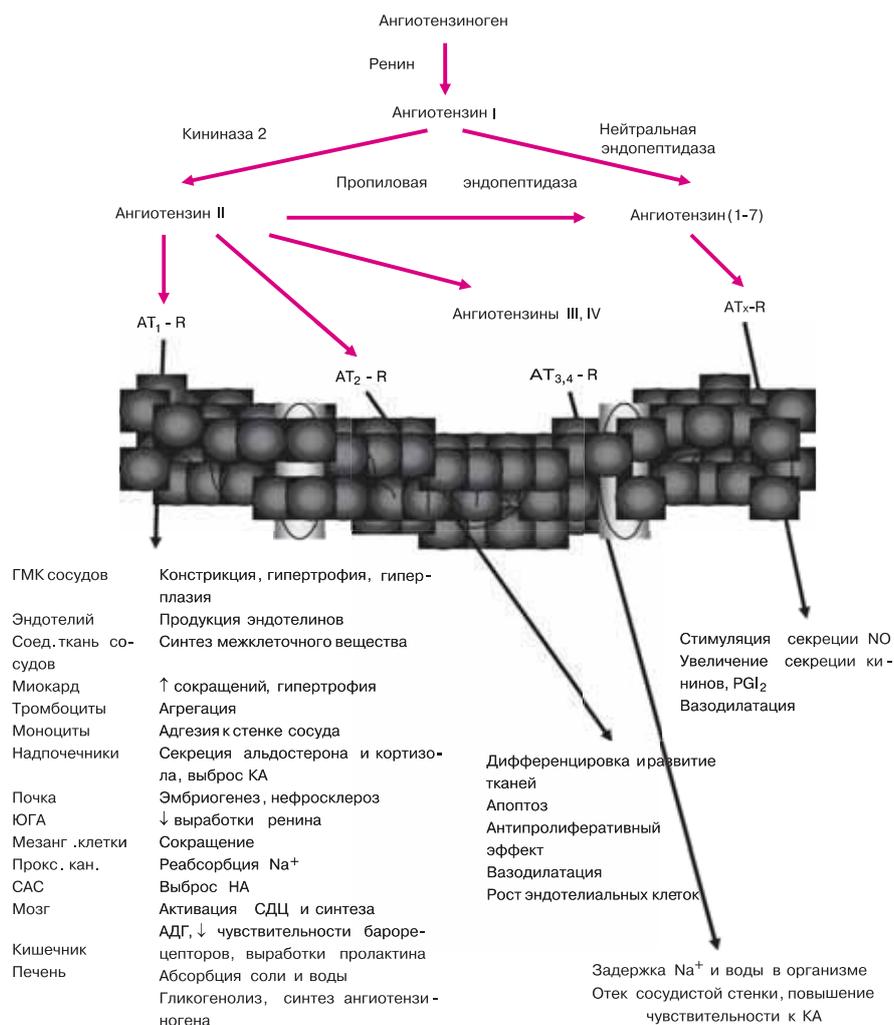
Согласно последним данным, ИАПФ определяют содержание не только АПГ и кининов в организме, но и влияют на метаболизм предсердных натрийуретических пептидов (НУП), субстанции Р, энкефалинов, β -цепи инсулина, β -липотропина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гонадотропин-рилизинг-фактора [22,23,28].

Можно сделать вывод, что эффекты ИАПФ, в т.ч. моэксиприла, опосредуются двумя основными механизмами – торможением активности РААС на уровне образования АПГ и угнетением метаболизма брадикинина, что и лежит в основе высокой клинической эффективности этой группы лекарственных средств [22].

Таблица 2

Клиническое значение ряда свойств ИАПФ [12 с изменениями]

Характеристика	Клинические последствия	
	Благоприятные	Неблагоприятные
Наличие SH-группы	Антиокислительный эффект (способность к захвату свободных радикалов)	Повышение токсичности Нарушение вкуса Протеинурия
Наличие пролекарства	Улучшение всасывания Увеличение продолжительности действия	Замедление развития эффекта Индивидуальная вариабельность эффекта Дисфункции печени Торможение биотрансформации
Особенности тканевой абсорбции	Возможность конкуренции между пролекарством и активным метаболитом за связывание с АПФ	
Особенности элиминации	Индивидуальный подход к выбору препарата при поражении печени и почек	



Примечание: ЮГА – юктагломерулярный аппарат; Прокс. кан. – проксимальные каналцы; САС – симпатoadренальная система; НА – нордреналин; СДЦ – сосудодвигательный центр.

Рис. 1 Физиология РААС.

Гемодинамические эффекты

Влияние моэксиприла на гемодинамику состоит в снижении тонуса резистивных сосудов, что уменьшает величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и, соответственно, АД. Антигипертензивное действие препарата не сопровождается значительным изменением частоты сердечных сокращений. В отличие от большинства вазодилаторов ИАПФ не вызывают рефлекторной тахикардии, что, видимо, обусловлено снижением симпатического тонуса и чувствительности барорецепторов. Сердечный выброс у больных, принимающих ИАПФ, при отсутствии у них сердечной недостаточности (СН) почти не изменяется [17,18,20,22].

Моэксиприл приводит к артериальной и венозной вазодилатации. Снижение тонуса вен и венул сопровождается повышением емкости венозного русла, ограничением венозного возврата крови и, соответственно, уменьшением преднагрузки на сердце. Это, в свою очередь, способствует снижению давления в правом предсердии и в легочной артерии, уменьшению давления заклинивания в легочных ка-

пиллярах, объемов и давления наполнения в левом желудочке (ЛЖ). Снижение тонуса артерий и артериол уменьшает ОПСС и, соответственно, постнагрузку на сердце. Вышеописанные гемодинамические изменения создают благоприятные условия для увеличения сердечного выброса. За счет уменьшения преднагрузки и ослабления симпатических влияний на сердце моэксиприл способствует улучшению диастолической функции сердца [14,17,22,26].

Органопротективные свойства ИАПФ

Вазопротективный эффект. Поскольку содержание АПФ в интиме сосудов намного превышает его уровень в циркулирующей крови, основной точкой приложения действия ИАПФ, по всей видимости, является эндотелий [21,22].

В настоящее время известно, что помимо барьерной эндотелий выполняет еще ряд других важных функций, в частности, участвует в регуляции тонуса сосудов, росте их гладких миоцитов, в тромбообразовании и фибринолизе. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса осуществляется посредством высво-

бождения сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модуляции сократительной активности гладкомышечных клеток (ГМК). К эндотелиальным вазодилатирующим факторам относятся, прежде всего, NO, фактор гиперполяризации эндотелия, PGI₂, кардиальные НУП, адренемедуллин. В качестве основных вазоконстрикторных факторов ныне рассматриваются эндотелины, тромбоксан А₂, простагландин F₂, компоненты локальной РААС и др. [21,22].

В норме в системе эндотелиальных вазоактивных регуляторов сохраняется равновесие. Однако в условиях ССЗ начинают преобладать вазоконстрикторные влияния, что приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации, т.е. к формированию эндотелиальной дисфункции. Длительный прием моэксиприла способствует восстановлению баланса между уровнем вазоконстрикторов и вазодилататоров в крови. В основе этого, с одной стороны, лежит уменьшение активности локальной РААС и образования эндотелинов (ЭТ), а с другой – накопление кининов с последующим увеличением высвобождения NO и PGI₂ [6,18,22].

Следует отметить, что длительное применение препаратов этой группы способствует торможению развития атеросклероза. Связано это со способностью ИАПФ оказывать защитное действие на эндотелий сосудов, а также с антимитогенным, антиромботическим и антиокислительным эффектами [11,18,22,24,25].

Теоретические предпосылки антиатеросклеротического действия ИАПФ складываются, прежде всего, из снижения синтеза АПФ, который, помимо всех ранее перечисленных эффектов, принимает непосредственное участие в атерогенезе и способствует [9,18]:

- высвобождению молекул клеточной адгезии;
- трансформации моноцитов в макрофаги;
- развитию окислительного стресса;
- модификации липопротеидов низкой плотности (ЛНП);
- формированию «пенистых клеток»;
- миграции и пролиферации ГМК сосудов.

В эндотелиальных клетках за счет стимуляции АТ₁-рецепторов АПФ вызывает повышение продукции свободных радикалов, инактивирующих NO и стимулирующих окисление атерогенных фракций липопротеидов (ЛП) крови. АПФ также индуцирует экспрессию LOX-1 рецепторов, участвующих в захвате модифицированных, окисленных ЛНП эндотелиальными клетками. Повышенный захват данных ЛП приводит к повреждению и, возможно, апоптозу эндотелиоцитов сосудов. Усиливая окисление ЛНП и захват их макрофагами, АПФ вносит свой вклад в формирование «пенистых клеток». В гладких миоцитах стенки сосудов АПФ активирует факторы роста фибробластов, тромбоцитов и трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β) [6,9,11].

Недавно было установлено, что АПФ посредством АТ₁- и АТ₂-рецепторов активирует транскрипционный фактор NF-κB. Последний регулирует экспрессию целого ряда провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-6 и -8, а также хемокинов и молекул клеточной адгезии, что играет важную роль в процессах атерогенеза и кардиососудистого ремоделирования. NF-κB также является одним из регуляторов индуцибельной NO-синтазы, активация которой приводит к синтезу чрезмерного количества NO, который в таких концентрациях проявляет негативные эффекты. Таким образом, применение моэксиприла позволяет не только нормализовать функцию эндотелия, но и уменьшить последствия системного воспалительного ответа при ССЗ [9,22,23].

Кардиопротективный эффект. Влияние на ремоделирование ЛЖ. Известно, что за счет своих нейрогормональных и гемодинамических эффектов ИАПФ благотворно влияют на ремоделирование ЛЖ и повышают его сократительную способность [11].

Моэксиприл предотвращает пролиферативные действия АПФ как прямые, так и опосредованные стимуляцией синтеза ЭТ-1 и ЭТ-3, ТФР-β, активацией протоонкогенов c-fos, c-jun и c-myc. На фоне ИАПФ уменьшаются явления фиброза миокарда, т.к. АПФ наряду с ЭТ и альдостероном служит сигнальной молекулой, индуцирующей усиленное коллагенообразование фибробластами. Следует отметить, что на фоне моэксиприла возникают теоретические предпосылки (гемодинамическая разгрузка, а также снижение уровней АПФ и провоспалительных цитокинов) для торможения процесса апоптоза – одного из важнейших компонентов кардиососудистого ремоделирования [3,18,22,23,33].

С другой стороны, влияние ИАПФ на цитоархитектонику стенки сердца и кровеносных сосудов реализуется через накопление брадикинина, который непосредственно и через повышение продукции простагландинов и NO, проявляет антипролиферативную активность [11, 22].

Антиишемическое действие. Механизм антиишемического действия ИАПФ складывается из нескольких компонентов. Во-первых, предупреждая положительный инотропный эффект АПФ, моэксиприл уменьшает потребность миокарда в O₂. Снижение активности РААС на фоне ИАПФ отражается на активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что также способствует экономии работы сердца. Во-вторых, он способен увеличивать доставку O₂ к миокарду. С одной стороны, это связано с предупреждением мощного вазоконстрикторного действия АПФ и коррекцией гиперальдостеронизма, а с другой – с накоплением брадикинина и субстанции P, а также высвобождением NO и других релаксирующих факторов из эндотелия, что сопровождается улучшением коронарного кровотока и падением ОПСС [4,11,16,17,22,23].

Антиаритмическое действие. Не являясь истинным антиаритмиком, моэксиприл, тем не менее, действует противоаритмически. Основой для этого служат улучшение функционального состояния сердца, повышение содержания ионов K^+ и Mg^{2+} , а также снижение уровня КА в сыворотке крови [18,22].

Нефропротективный эффект. ИАПФ являются не только эффективными антигипертензивными препаратами, но и оказывают благотворное действие на внутривисцеральную гемодинамику. Моэксиприл и другие представители этой группы ослабляют вазоконстрикторные влияния АПГ на эфферентные артериолы почечных клубочков, что способствует снижению повышенного внутривисцерального давления. Скорость клубочковой фильтрации может снижаться в начале терапии ИАПФ, однако при длительном применении возвращается к прежним значениям или даже несколько повышается [18,19,33].

Моэксиприл и другие современные ИАПФ уменьшают экскрецию альбумина с мочой, что объясняется не только снижением внутривисцерального давления, но и проницаемости стенки клубочковых капилляров [22].

Моэксиприл обладает натрийуретическим действием, которое объясняется улучшением кровоснабжения почек и уменьшением прямого торможения канальцевого транспорта ионов Na^+ и угнетением его дистальной реабсорбции. По некоторым данным, ИАПФ способны тормозить метаболизм кардиальных НУП — мощных диуретических и натрийуретических факторов [22,23].

Наконец, нефропротективное действие этой группы препаратов может быть связано с уменьшением реализации ими пролиферативных и профиброгенных эффектов АПГ [16,18].

Антитромботический эффект. Моэксиприл оказывает антитромботический эффект, который наряду с антиатерогенным важен для поддержания нормальных реологических свойств крови, предотвращения стенозирования сосудов, ишемических и тромбоземболических поражений органов. Антитромботическое действие ИАПФ связано, с одной стороны, с активацией синтеза PGI_2 в эндотелии, торможением адгезии и агрегации тромбоцитов, а с другой — с преобладанием образования тканевого активатора плазминогена над образованием его ингибитора, что способствует повышению фибринолитической активности крови [11,16,18,22,23].

Метаболические эффекты. Среди фармакологических эффектов ИАПФ необходимо отметить влияние этой группы препаратов на обмен липидов, углеводов и пуринов.

Лечение моэксиприлом снижает ИР, что связывают с увеличением образования брадикинина и улучшением микроциркуляции. Однако оптимизация транспорта инсулина и глюкозы в ткани с повышением чувствительности клеток к инсулину и увеличением утилизации глюкозы под влиянием фарма-

котерапии ИАПФ может быть настолько выраженной, что требует гликемического контроля [19,22,23].

Положительное влияние моэксиприла на липидный обмен у больных АГ с сахарным диабетом (СД), при лечении пациентов с постменопаузальной АГ проявляется тенденцией к умеренному уменьшению уровня холестерина, триглицеридов при снижении индекса атерогенности. ИАПФ могут способствовать метаболическому обеспечению транспорта O_2 , активизируя процессы синтеза макроэргических соединений в эритроцитах [22].

ИАПФ увеличивают почечную экскрецию уратов, поэтому являются препаратами первого выбора у больных АГ в сочетании с подагрой. Однако особенности индивидуальной реакции на их прием у отдельных пациентов могут, тем не менее, приводить к образованию подагрических камней [16,18,23].

Влияние на центральную нервную систему. Замечено, что на фоне приема ИАПФ возможны изменения настроения и поведения пациентов, появление ощущений благополучия. Такой эффект может быть объяснен с позиции способности некоторых ИАПФ, проникающих через гематоэнцефалический барьер, влиять на активность дипептидилкарбоксилазы — фермента, участвующего в обмене энкефалинов [18].

Применение ИАПФ

Показания к назначению ИАПФ отражены в таблице 3.

Противопоказания к назначению ИАПФ. Список противопоказаний к назначению моэксиприла и других ИАПФ непрерывно уточняется и пополняется. Не рекомендуется использовать эту группу препаратов в качестве антигипертензивных средств при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, тяжелой почечной недостаточности (уровень креатинина в сыворотке > 300 мкмоль/л, или 3,5 мг/дл), выраженной гиперкалиемии ($> 5,5$ ммоль/л), во время беременности и в детском возрасте, а также при индивидуальной гиперчувствительности к ИАПФ [12,22].

С большой осторожностью моэксиприл и другие ИАПФ следует назначать больным облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (из-за частого сочетания стенозирующего поражения периферических и почечных артерий), умеренной почечной недостаточностью, умеренной гиперкалиемией (5,0-5,5 ммоль/л), циррозом печени или хроническим активным гепатитом, а также у женщин детородного возраста, учитывая возможное неблагоприятное влияние препаратов на внутриутробное развитие плода [12,23].

У больных ХОБЛ кашель, нередко вызываемый ИАПФ, может затруднять своевременную диагностику обострения заболевания [1,22].

У страдающих подагрой ИАПФ, обладающие урикозурическим действием, могут ускорять рост уратных камней. Следует учитывать нежелательное

Показания к назначению ИАПФ

Традиционные показания	Новые показания
1. АГ [2,5,7,8,15,22,23,30]	1. Ишемическая болезнь сердца
2. СН различной этиологии на всех стадиях [4,18,19,23,27]	а) острый ИМ (профилактика СН и реперфузионных аритмий) [4,11,19,35]
	б) стенокардия [11,19]
	2. Заболевания, ассоциированные с гипертрофией ЛЖ [11,19,22,23,29,30]
	3. Гипертонический криз [2,5]
	4. Диабетическая нефропатия [11,19]
	5. «Летальный квартет» - ожирение, СД, гиперлипидемия, АГ [19]
	6. Реноваскулярная гипертензия [19]

взаимодействие этой группы препаратов с используемыми при лечении подагры аллопуринолом и пробенецидом. При наличии достаточного выбора антигипертензивных препаратов нет необходимости использовать именно ИАПФ для лечения АГ у больных с сопутствующими ХОБЛ или подагрой [18,22].

Нежелательные эффекты ИАПФ и врачебная тактика при их появлении. Нежелательные эффекты при приеме ИАПФ, в т.ч. мозексиприла, встречаются сравнительно редко. Возможно выраженное снижение АД. После первых приемов ИАПФ могут развиваться головокружение, рефлекторная тахикардия, особенно при использовании препаратов I поколения [18].

У некоторых пациентов имеет место диспепсия в виде незначительной сухости во рту, изменения вкусовых ощущений, чаще в пожилом возрасте. Иногда встречается повышение активности печеночных трансаминаз [18,22].

Сухой кашель, не поддающийся коррекции, наблюдается у 5-10% пациентов; его появление объясняется накоплением брадикинина и субстанции Р, сенсibiliзирующих кашлевые рецепторы [18].

При приеме мозексиприла и других ИАПФ изредка имеют место аллергические реакции, в т.ч. отек Квинке, кожная сыпь, зуд, набухание слизистой оболочки носа (преимущественно на каптоприл). Ангионевротический отек может быть связан с накоплением брадикинина и его метаболитов, угнетением ингибитора комплемент-1-эстеразы [18,19,22,23].

В начале лечения мозексиприлом возможны переходящие гиперкалиемия, одна из существенных причин которой – уменьшение уровня альдостерона в крови; особенно вероятна гиперкалиемия в пожилом возрасте, при поражении почек, СД; повышение концентрации креатинина в плазме крови и протеинурия при исходном нарушении функции почек. Особенно вероятно нарушение функционального состояния почек при сочетании ИАПФ с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), препаратами калия, калий-сберегающими диуретиками, гепарином. Иногда отмечается такое опасное осложнение, как острая почечная недостаточность (ОПН) [18,22].

При беременности, особенно во втором и третьем триместрах, ИАПФ способны уменьшить количество амниотической жидкости, замедлить рост плода, вызвать гипоплазию легких, аномалии развития почек, анурию в неонатальном периоде. Возможна даже гибель плода. И у экспериментальных животных, и у человека ИАПФ легко проникают в грудное молоко и создают в нем значительные концентрации [18,19].

Взаимодействия с другими препаратами. Рациональные комбинации. ИАПФ хорошо сочетаются с блокаторами кальциевых каналов, β -адреноблокаторами, фуросемидом и тиазидными диуретиками (в малых дозах), с α -адреноблокаторами. Можно комбинировать их с сердечными гликозидами, особенно в случаях недостаточной эффективности ИАПФ, но при этом важно учитывать, что плазменная концентрация дигоксина в таких случаях имеет тенденцию к повышению [12,18,19,22].

Нерациональные и опасные комбинации. Нельзя сочетать мозексиприл и другие ИАПФ с любыми препаратами калия; опасны комбинации с калий-сберегающими диуретиками, т.к. возникает риск развития гиперкалиемии. Лишь у отдельных больных в условиях тщательного лабораторного контроля в стационаре комбинируют ИАПФ со спиронолактоном. Опасно сочетать мозексиприл с высокими дозами петлевых и тиазидных диуретиков, поскольку вызываемые ими гиповолемия и обезвоживание повышают риск развития ОПН. Он возрастает при комбинировании мозексиприла и других ИАПФ с такими нефротоксичными препаратами, как циклоспорин, аминогликозидные антибиотики. Нерационально одновременно с ИАПФ назначать препараты глюкокортикоидов и НПВС [12,18,19,23].

Заключение

Среди большого числа сердечно-сосудистых средств ИАПФ оправданно занимают лидирующую позицию по частоте назначения врачами терапевтического профиля. Это объясняется не только наличием у них высокой клинической эффективности и относительно малым числом нежелательных эффектов и противопоказаний, но и способностью положительно влиять на прогноз кардиологических больных. Несмотря на то, что прошло всего ~

30 лет с момента создания первого ИАПФ эта группа препаратов прочно вошла в отечественные и зарубежные стандарты лечения ряда ССЗ. В настоящее время проводится большое количество исследований, которые создают теоретическую базу для

регистрации новых показаний к применению этой группы, а почти повсеместное внедрение ИАПФ в клиническую практику позволило кардиологам назвать конец XX века началом «эры ингибиторов АПФ».

Литература

- Архипов В.В. Применение ИАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции. *Качеств клин практ* 2003; 2: 101-7.
- Барт Б.Я., Беневская В.Ф., Бороненков Г.М. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: медико-социальная значимость и результаты терапии моэксиприлом в поликлинических условиях. *Кардиология* 2004; 9: 92-6.
- Драпкина О.М., Клименко А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. *РКЖ* 2003; 1(39): 81-6.
- Дунаев В.В., Березин А.Е. Сопоставление клинической эффективности аналогов эналаприла малеата у больных сердечной недостаточностью с ишемической болезнью сердца. *Экспер клин фармакол* 1998; 61(4): 20-2.
- Ивлева А.Я. Изучение эффективности сердечно-сосудистых лекарственных средств у женщин. *Кардиология* 2006; 3: 92-6.
- Карпов Ю.А. Эндотелий — новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Тер архив* 2004; 6: 94-6.
- Кириченко А.А., Демельханова Т.С., Рязанцев А.А. и др. Терапия моэксиприлом женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе и его влияние на остеопороз. *Кардиология* 2005; 7: 40-3.
- Литвинович Е.Ф. Моэксиприл для лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(2): 44-8.
- Лутай М.И. Ангиопротекторное, противоатеросклеротическое действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Укр кардиол ж* 2002; Дб: 4-12.
- Маколкин В.И., Голикова Е.П., Николаева Н.Ю. Динамика активности ангиотензинпревращающего фермента сыворотки крови под действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с гипертонической болезнью. *Кардиология* 2001; 10: 34-7.
- Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 12: 4-14.
- Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс-Практик* 2005; 7: 21-31.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.Б., Савина Н.М. О современной классификации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Кардиология* 1998; 6: 82-5.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диапазон клинического применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла. *Кардиология*, 1998 3: 85-90.
- Сидоренко Б.А., Сополева Ю.В. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента моэксиприл в лечении артериальной гипертензии у женщин в период после менопаузы. *Кардиология* 1997; 6: 87-92.
- Стуров Н.В. Плейотропные эффекты ИАПФ. *Трудный пациент* 2006; 7: 18-21.
- Тепляков А. Т., Пчельников А. В., Гарганеева А. А., Кривоногов Н. Г. Гемодинамическая и антиишемическая эффективность моэксиприла у больных с постинфарктной дисфункцией сердца и умеренно выраженной левожелудочковой сердечной недостаточностью. *Клин мед* 2005; 1: 50-4.
- Штрыголь С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечной недостаточности. *Провизор* 2005; 17: 25-9.
- Bicket DP. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician* 2002; 66(3): 461-8.
- Blacher J, Raison J, Amah G, et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 12(4): 409-14.
- Chrysant SG. Vascular remodeling: The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *AHJ* 1998; 135(2).
- Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological and clinical profile of moexipril: a concise review. *J Clin Pharmac* 2004; 44: 827-36.
- Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological profile and clinical use of moexipril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(3): 345-52.
- Eickels M, Vetter H, Grohe C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition attenuates insulin-like growth factor-I (IGF-I) induced cardiac fibroblast proliferation. *Br Pharmacology* 2000; 131: 1592-6.
- Erturk S, Cetin SM, Atmaca S. Simultaneous determination of moexipril hydrochloride and hydrochlorothiazide in tablets by derivative spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic methods. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33(3): 505-11.
- Lucas CP, Darga LL, Fox AA, Stimpel M. A study of the efficacy and safety of moexipril in mild to moderate hypertension. *Am J Ther* 2002; 2(11): 886-92.
- Mulder P, Devaux B, Vincent R, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental chronic heart failure effects on survival, hemodynamics, and cardiovascular remodeling. *Circulation* 1997; 95: 1314-9.
- Pines A, Fisman E.Z. ACE Inhibition with Moexipril: a review of potential effects beyond blood pressure control. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3(5): 351-60.
- Sayegh F, Topouchian J, Hlawaty M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy with moexipril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in hypertensive patients. *Am J Ther* 2005; 12(1): 3-8.
- Spinar J, Vitovec J, MORE Investigators. MORE—MOexipril and REgression of left ventricle hypertrophy in combination therapy. A multicentric open label clinical trial. *Int J Cardiol* 2005; 100(2): 199-206.
- Stanisz B. The influence of relative humidity and temperature on stability of moexipril hydrochloride in solid phase. *Acta Pol Pharm* 2004; 61(2): 91-6.
- Stimpel M, Jee WS, Ma Y, et al. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril, 17beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. *J Hypertens* 1997; 13(12 Pt 2): 1852-6.
- Torsello A, Locatelli V, Cella SG, et al. Moexipril and quinapril inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the rat: evidence for direct effects in heart, lung and kidney and stimulation of prostacyclin generation. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(1): 79-83.
- Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *AHJ* 2000; 139(1) part 2.
- Zhu Yi Zhun, Lee How Sung. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000; 8: 85-90.

Поступила 18/04-2007

Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств

Ю.А. Шувалова, А.Н. Мешков, А.И. Каминный, Г.Ф. Пиксина, В.В. Кухарчук

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

Restenosis pathophysiological mechanisms and genetic markers after percutaneous coronary interventions

Yu.A. Shuvalova, A.N. Meshkov, A.I. Kaminsky, G.F. Piksina, V.V. Kukharchuk

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

Рестенозирование коронарных артерий (КА) остается главным ограничением эффективности чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) и коронарного стентирования (КС). Цель обзора – рассмотреть механизмы патогенеза рестенозирования КА после ЧТКА и КС; проанализировать различные полиморфизмы кандидатных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез развития рестеноза после баллонной ангиопластики (БАП) и рестеноза в стенке, как потенциальные генетические маркеры развития рестеноза после ЧТКА и КС.

Патофизиологические механизмы, генетический базис развития рестеноза в стенке и после БАП без стентирования различаются. Существуют гены, которые могут быть использованы как генетические маркеры риска развития рестеноза в стенке. С другой стороны, есть гены, которые служат генетическими маркерами риска развития рестеноза после ЧТКА. Генетическое тестирование перед выполнением ЧТКА, в ближайшем будущем позволит определять пациентов с высоким риском развития рестеноза, что вместе с разработкой новых фармакологических подходов будет способствовать снижению частоты рестенозирования КА после БАП и КС.

Ключевые слова: полиморфизмы генов, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, рестеноз.

Coronary restenosis remains the main problem for effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCA) and coronary stenting (CS). The aim of this review is to analyze pathogenetic mechanisms of coronary restenosis after PCA and CS, as well as various polymorphisms of relevant candidate genes as potential genetic markers of post-PCA and post-CS restenosis.

Both pathophysiological mechanisms and genetic basis are different for stent restenosis and post-PCA, stent-free restenosis. There are genes, which could be used as genetic markers of stent restenosis risk. For PCA restenosis risk, there are genes, also used as genetic markers. Genetic testing before percutaneous coronary interventions could identify patients with high restenosis risk, that, combined with new pharmaceutical approaches, will decrease coronary restenosis rates after PCA and CS.

Key words: Gene polymorphisms, percutaneous transluminal balloon angioplasty, coronary stenting, restenosis.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смертности и заболеваемости среди взрослого населения развитых стран. Шунтирование коронарных артерий (КА) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ): чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и

коронарное стентирование (КС) получили широкое распространение в лечении ИБС. С момента введения в практику в 1977г ЧТКА быстро развивалась и успешно использовалась у пациентов с ИБС. Однако рестенозирование КА оставалось главным ограничением эффективности этого метода и встречалось в 32 – 57% случаев через полгода после

успешной ЧТКА [1, 2]. Несмотря на значительные усилия, фармакологический подход к уменьшению рестеноза в большинстве случаев безуспешен. Имплантация стента в человеческие КА предпринята в 1986г Sigwart U, с намерением уменьшить развитие рестеноза [3]. Использование интракоронарных стентов сократило количество рестенозов в КА по сравнению с ЧТКА, что показано в исследованиях STRESS (Stent Restenosis Study) [1] и BENESTENT (Belgium – Netherlands Stent Study) [2]. Тем не менее, рестенозирование в стенте встречается в 10 – 40% случаев [4].

Известно, что в результате повреждения сосудистой стенки в ходе ЧТКА или КС развивается острое локальное воспаление и раннее формирование тромба. Однако имеются существенные различия в механизмах возникновения рестеноза после обычной ЧТКА и после КС. Эластическая отдача (recoil), артериальное ремоделирование и неоинтимальная гиперплазия: пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и синтез экстрацеллюлярного матрикса – основные компоненты повторного сужения просвета сосуда после ЧТКА [3]. КС предотвращает «recoil» и артериальное ремоделирование, но не ингибирует интимальную гиперплазию. Морфологические исследования после имплантации стента показывают, что позднее уменьшение просвета в стентированном сегменте – результат неоинтимальной гиперплазии, которая является практически единственным механизмом формирования рестеноза после КС [3].

При выработке стратегии по уменьшению частоты развития рестенозирования важно знать, что обуславливает его возникновение. Факторы, предрасполагающие к развитию рестеноза можно разделить на три группы: [3]

- зависящие индивидуально от пациента;
- зависящие от имеющегося поражения КА;
- зависящие от процедуры интракоронарного вмешательства.

Возраст пациента, наличие у него артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), гиперлипидемии (ГЛП), нестабильной стенокардии (НС), многосудистость, степень и обширность поражения, ассоциированы с увеличением риска развития рестеноза после ЧТКА [5]. Предикторами рестеноза в стенте являются СД, длина поражения и минимальный диаметр (D) просвета сосуда после имплантации [6]. Однако эти предрасполагающие факторы не могут объяснить все случаи развития рестеноза после интракоронарных вмешательств. Отмечено развитие рестенозов после повторных коронарных вмешательств у одних и тех же пациентов. Поэтому в последнее время активно изучается гипотеза о генетических факторах развития рестеноза [7].

Цель этого обзора – рассмотреть механизмы патогенеза рестенозирования КА после ЧТКА и КС

и проанализировать различные полиморфизмы кандидатных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез развития рестеноза после баллонной ангиопластики (БАП) и рестеноза в стенте: гены системы гемостаза, гены воспалительной системы, гены ренин-ангиотензиновой системы (РАС), гены антиокислительных ферментов, как потенциальные генетические маркеры развития рестеноза после ЧТКА и КС.

Кандидатные гены системы гемостаза

Свертывающая система крови участвует не только в раннем формировании тромба, но и в развитии позднего сужения просвета сосуда после ЧТКА и КС. Считается, что при повреждении эндотелия, первыми реагируют тромбоциты. Стабилизация тромбов зависит от появления тромбина, который вызывает образование нитей нерастворимого фибрина из фибриногена, стабилизирующих тромбоцитарные агрегаты. После артериального повреждения, тромбоциты прикрепляются к участку повреждения и склеиваются между собой посредством различных рецепторов адгезии, приводя в последствии к агрегации и активации тромбоцитов, а также продуцируются и секретируются биологически активные вещества.

Фибрин и продукты его деградации стимулируют пролиферацию ГМК и моноцитов, обеспечивая матрикс для роста клеток [8]. Ферментом, непосредственно расщепляющим фибрин, является плазмин, который образуется из неактивного предшественника плазминогена. Тканевой активатор плазминогена (ТАП), обеспечивающий лизис внутрисосудистых тромбов, синтезируется клетками эндотелия. Его функция подавляется ингибитором активатора плазминогена-1 (РАI-1), которому принадлежит ведущая роль в регуляции начальных стадий фибринолиза и определении утренней «гиперкоагуляции». РАI-1 является белком острой фазы: его активность резко увеличивается после оперативных вмешательств и в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ). Основным источником РАI-1 в плазме служит эндотелий сосудов, также он содержится в α - гранулах тромбоцитов и секретируется из них при активации.

Тромбоциты играют важную роль в процессе рестенозирования после ЧКВ. Обнаружено, что тромбоциты имеют отношение непосредственно к пролиферации интимы после артериального повреждения, и выраженная тромбоцитопения ингибирует утолщение интимы. Этот эффект коррелировал со степенью тяжести тромбоцитопении [9]. В каскаде событий после индуцированного баллоном повреждения сосуда адгезия, секреция и агрегация тромбоцитов вызывают миграцию и пролиферацию ГМК и формирование неоинтимы [10]. Эти механизмы могут быть даже более активны после КС, которое вызывает более высокую активность тром-

Таблица 1

Аллель/генотип компонентов системы гемостаза и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
-455G/A гена β -фибриногена	Нет ассоциации [16]	Нет ассоциации [18]
PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa	Нет ассоциации [16, 17]	PIA 2 аллель [19]
4G/5G гена PAI-1	Нет ассоциации [5, 16]	Нет ассоциации [20] 5G/5G генотип [21]
1691G/A гена фактора V Лейдена	Нет ассоциации [5, 16]	Нет данных
C807T гена GP Ia	Нет данных	Нет ассоциации [22]

боцитов [11] и более выраженный гиперпластический ответ [12], чем после простой БАП.

Ключевую роль в формировании тромба играет образование на поверхности тромбоцитов активированных рецепторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa (интегрин $\alpha_{IIb} \beta_3$), фиксирующих фибриноген (связывает между собой активированные тромбоциты) или фактор фон Виллебранда (связывает тромбоциты с субэндотелиальными структурами), что является конечным этапом адгезии и агрегации тромбоцитов [7]. Другой рецептор тромбоцита участвует в прямом взаимодействии тромбоцитов с коллагеном – комплекс Gr Ia/IIa (интегрин $\alpha_2 \beta_1$). Этот комплекс непосредственно участвует в связывании тромбоцитов с поврежденными участками сосудов. Плотность в тромбоците комплекса Gr Ia/IIa ассоциирована с полиморфизмами гена GP Ia [8].

Продуцируемый активированными тромбоцитами, среди других факторов, тромбоцитарный фактор роста (ТФР) является потенциальным митогеном ГМК. Связь между ТФР и пролиферацией сосудистых ГМК продемонстрирована в экспериментах на животных, в которых повышение и увеличение уровней ТФР после артериального повреждения коррелировали с пролиферацией неоинтимы. Помимо индукции пролиферации, основным эффектом ТФР на сосудистые ГМК является индукция их миграции, т. к. ТФР сильный хемоаттрактант сосудистых ГМК. Тромбоциты могут неблагоприятно воздействовать на процесс артериального ремоделирования после ЧТКА, который является важным механизмом развития рестеноза при вмешательствах без КС. Длительное введение ТФР показало индукцию негативного ремоделирования в КА свиней, и увеличение активности ТФР вносило вклад в развитие рестеноза после коронарной атерэктомии у людей [9].

Тромбоциты в активизированном состоянии могут вызывать 5-6-кратное увеличение продукции тромбина. Тромбин, мощный митоген, вносит вклад в пролиферацию ГМК, вызывая секрецию ТФР тромбоцитами. Тромбин может также оказывать прямое митогенное действие на сосудистые ГМК. В процессе организации тромба, тромбин связывается с внеклеточным матриксом, оставаясь в активной форме, и секретируется постепенно, оказывая длительный эффект на пролиферацию ГМК [9].

К настоящему времени идентифицированы следующие полиморфизмы генов, влияющие на гемостаз: -455G/A гена β -фибриногена; C807T гена GP Ia; PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa; 4G/5G гена PAI-1 и 1691G/A гена фактора V Лейдена. Полиморфизмы -455G/A гена β -фибриногена; PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa и 4G/5G гена PAI-1 были ассоциированы с ИБС и ИМ [8, 13]. Установлено, что повышение уровней в плазме фибриногена и PAI-1 является предиктором рестеноза после ЧТКА [14, 15].

Не удалось показать ассоциацию между полиморфизмами -455G/A гена β -фибриногена; PIA 1/PIA 2 гена GP IIIa; 4G/5G гена PAI-1 и 1691G/A гена фактора V Лейдена и рестенозом как после ЧТКА, так и рестенозами после повторных ЧТКА [16]. Эти данные подтверждаются другими исследованиями [5, 17].

Отсутствовала ассоциация полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 и повышения риска рестенологических событий после КС [20]. Были получены противоречивые результаты в отношении связи между генотипом 5G/5G этого полиморфизма и риском рестеноза после КС. В то время как имела место высокая ассоциация между генотипом 5G/5G гена PAI-1 и наименьшим минимальным

Таблица 2

Аллель/генотип компонентов системы воспаления и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
IL-1ra	2 аллель [25]	1 аллель [26]
-889C/T гена IL-1A	Нет ассоциации [16,25]	Нет данных
-511C/T гена IL-1B	Нет ассоциации [15,25]	Нет данных
-174G/C гена IL-6	Нет данных	Нет ассоциации [27]
-819C/T гена IL-10	Нет ассоциации [5]	Нет ассоциации [28]
-592C/A гена IL-10	Нет ассоциации [5]	Нет ассоциации [28]
-863C/A гена TNFa_	Нет ассоциации [5]	Нет ассоциации [28]
-308 G/A гена TNFa_	Нет ассоциации [16]	Нет ассоциации [28]
5A/6A гена MMP-3	6A/6A генотип [29] Нет ассоциации [5,31]	6A/6A генотип [30] Нет ассоциации [29,31]

Аллель/генотип компонентов PAC и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
I/D гена АПФ	Нет ассоциации [5, 39,40]	D/D генотип [41, 42] Нет ассоциации [43]
M235T гена ангиотензиногена	T аллель [39, 40]	Нет ассоциации [42,43]
T174M гена ангиотензиногена	Нет ассоциации [39]	Нет ассоциации [43]
A1166C гена рецептора к АТ II тип-1	Нет ассоциации [39, 40]	C/C генотип [43]

D KA при контрольной коронароангиографии (КАГ) в подгруппе курящих, противоположный результат, а именно связь этого генотипа с наибольшим минимальным D KA, была обнаружена у некурящих [21].

Полиморфизм -455GA гена β -фибриногена не был ассоциирован с риском клинического рестеноза у пациентов после КС [18]. Несколько исследований, включающих в себя пациентов после имплантации стентов, показали ассоциацию между P1A 2 аллелем гена GP IIIa и риском развития рестеноза после КС [19].

Не была обнаружена ассоциация полиморфизма C807T гена GP Ia и рестеноза в стенке [22]. У пациентов после ЧТКА этот полиморфизм не исследовался. Данные по полиморфизмам системы гемостаза и их ассоциациям с рестенозами представлены в таблице 1.

Кандидатные гены системы воспаления

В патогенезе развития рестеноза после ЧТКА и после КС присутствует компонент воспаления. Баллонная дилатация артериальной стенки вызывает ее деэндотелизацию, и слой тромбоцитов и фибрина депонируется на поврежденном участке. P-селектин – GP, находящийся в α -гранулах тромбоцитов, экспрессирующихся при их активации. Это основной патофизиологический субстрат, связывающий воспаление с тромбозом после повреждения артериальной стенки. Он вовлечен во взаимодействие тромбоцит–лейкоцит, обеспечивая слипание активированных тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами; уменьшение формирования неоинтимы было продемонстрировано у мышей с недостатком P-селектина [9]. Тромбоциты секретируют также интерлейкины (IL), которые являются важными медиаторами воспаления на участке сосудистого повреждения.

Активация цитокинов увеличивает миграцию лейкоцитов через слой тромбоциты – фибрин в ткань. Есть различия между БАП и КС в патофизиологическом механизме развития интимальной гиперплазии; воспалительная реакция после КС более выражена. В стентированных артериях отмечается обильная инфильтрация макрофагов в пределах неоинтимы, в то время как в модели баллонного повреждения КА, была зарегистрирована только ранняя инфильтрация нейтрофилов [23]. Эти данные позволяют предположить, что тип и степень артери-

ального повреждения по-разному воздействуют на активацию местного воспаления.

Наиболее убедительное свидетельство роли воспаления в процессе развития рестеноза явилось результатом изучения сегментов человеческих артерий. В образцах атерэктомии после ЧКВ выявлено увеличение белка хемоаттрактанта моноцитов-1 в рестенозических повреждениях. Образцы атерэктомии показали увеличение числа макрофагов в рестенозических повреждениях. Эти результаты указывают, что локальная экспрессия активированных макрофагов может быть связана с механизмами интимальной гиперплазии [23].

Цитокины играют основную роль в регулировании процесса воспаления, который вовлечен в развитие рестеноза после ЧКВ. IL-1 – один из цитокинов, который регулирует множество процессов, таких как митогенез ГМК и продукцию экстрацеллюлярного матрикса, тромботический ответ эндотелиальных клеток, адгезию лейкоцитов и сосудистую проницаемость [23]. Антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra) оказывает действие противоположное этому цитокину. Измерение нескольких факторов в образцах крови дает важную информацию относительно роли воспаления после ЧКВ. Увеличение экспрессии IL-1A и IL-1B показано у пациентов с рестенозами после ЧТКА [24]. Минимальный D через 6 месяцев после вмешательства коррелировал с изменениями концентраций IL-6 после ЧКВ и активацией белка хемоаттрактанта моноцитов-1 в крови коронарного синуса.

Недавние исследования продемонстрировали, что КС ассоциировано с увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ), при этом уровни СРБ были более значительно и длительно повышены у пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза. В последнее время показано, что воспалительная реакция после КС может быть оценена при помощи измерения циркулирующих в периферийной крови моноцитов. Максимальное количество моноцитов после КС существенно положительно коррелировало с объемом неоинтимы в стенке через 6 месяцев. Напротив другие фракции лейкоцитов не коррелировали с объемом неоинтимы. Было продемонстрировано, что рестеноз, диагностированный при КАГ, коррелировал с уровнями СРБ, лейкоцитов и белка хемоаттрактанта моноцитов-1 [23].

Реконструирование соединительной ткани и заживление раны – весьма существенные процессы

Аллель/генотип генов компонентов антиокислительной системы и риск рестеноза

Полиморфизм	Рестеноз после ЧТКА	Рестеноз в стенке
Glu298Asp гена eNOS	Нет данных	А аллель [27, 46]
-786 T>C гена eNOS	Нет ассоциации [5]	С аллель [27]
677 C>T гена MTHFR	Нет данных	ТТ генотип [47]
GT повтор в промоторе гена HO – 1	Число GT повторов [49]	Число GT повторов [50,51] Нет ассоциации [43, 52]
242C/T p22 PNOX гена НАД/НАДФ оксидазы	м. – С аллель [5] ж. – нет ассоциации [5]	Нет данных
584 G/A гена PON-1	м. – нет ассоциации [5] ж. – А аллель [5]	Нет данных

после ЧТКА и в развитии атеросклероза. Эти процессы частично регулируются матриксными металлопротеиназами (ММП), особенно стромелизином-1. Стромелизин-1 фибробластов человека, также называемый транзином или ММП-3, является протеогликаназой, тесно связанной с коллагеназой (ММП-1) с широким спектром субстратной специфичности. Он является секретируемой ММП, продуцируемой преимущественно клетками соединительной ткани. Вместе с другими ММП он может синергично деградировать главные компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Стромелизин-1 способен разрушать протеогликан, фибронектин, ламинин и коллаген 4 типа [7]. Таким образом, ММП-3 может играть роль в артериальном ремоделировании.

Поэтому гены цитокинов, таких как IL-1A и IL-1B, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли-альфа (TNF α) и стромелизина-1 (MMP3), можно рассматривать как кандидатные гены развития рестеноза после ЧТКА и рестеноза в стенке.

Несколько полиморфизмов были исследованы в генах цитокинов IL-1A (-889C/T), IL-1B (-511C/T), IL-1 га (интрон 2 VNTR – меняющийся номер парного повторения), IL-6 (-174G/C), IL-10 (-819C/T и -592C/A), TNF α (-308G/A и -863G/A) и MMP3 (5A/6A).

Исследования продемонстрировали ассоциацию 2 аллеля гена IL-1га с рестенозом после ЧТКА, но не выявили ассоциации с полиморфизмами -889C/T гена IL-1A и -511C/T гена IL-1B [25], что нашло подтверждения в других работах [16]. Была продемонстрирована ассоциация 2 аллеля гена IL-1га с меньшей частотой развития рестеноза после КС [26].

Не была обнаружена ассоциация между полиморфизмом -174G/C гена IL-6 и рестенозом после КС [27]; ассоциация этого полиморфизма и рестеноза после ЧТКА не изучалась. Не найдена ассоциация между полиморфизмами генов IL-10 (-819C/T и -592C/A), TNF α (-863C/A) и рестенозами после ЧТКА [5], а также ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF α с рестенозом после ЧТКА [16].

При изучении возможности ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих IL-10 (-819C/T и -592C/A) и TNF α (-863C/A, -308 G/A), с частотой рестеноза в стенке было обнаружено, что ни один из

этих полиморфизмов не был связан с увеличением риска развития рестеноза после КС [28].

В исследованиях по изучению возможности ассоциации между функциональными полиморфизмами (с аллелями 5A и 6A) в промоторе ММП-3 и рестенозом в стенке, и после ЧТКА, получены противоречивые результаты. У пациентов с генотипом 6A/6A отмечено увеличение степени рестеноза после ЧТКА по сравнению с носителями 5A аллели а, у пациентов, подвергшихся КС, генотип ММП-3 не был ассоциирован с КАГ установленными рестенозами [29]. Отсутствовала ассоциация между полиморфизмом 5A/6A гена ММП-3 и рестенозом после ЧТКА [5]. Была получена ассоциация генотипа 6A/6A с рестенозом в стенке [30]. В тоже время не была обнаружена ассоциации между данным полиморфизмом и рестенозом ни после ЧТКА, ни в стенке [31].

Информация по полиморфизмам системы воспаления и их ассоциации с рестенозами представлена в таблице 2.

Кандидатные гены PAC

Компоненты PAC играют важную роль в развитии рестеноза как после ЧТКА, так и после КС. Ангиотензин I (AT I) превращающий фермент (АПФ) играет значительную роль в развитии коронарного тромбоза, вазоконстрикции и пролиферации ГМК [32-34]. Повышение уровня АПФ увеличивает риск коронарных тромбозов посредством повышения продукции PAI-1 [34]. AT II усиливает активацию и агрегацию тромбоцитов [35]. АПФ играет важную роль в регуляции размера просвета сосудов и пролиферации сосудистых ГМК посредством активации AT II – индуктора вазоконстрикции и пролиферации клеток, и угнетения брадикинина – вазодилатора и ингибитора роста клеток [32, 33]. Эти эффекты могут относиться к патофизиологии заболеваний КА, ИМ и рестенозу после ЧКВ.

В эксперименте было показано, что повреждение баллоном каротидной артерии у крыс увеличивает экспрессию генов всех компонентов PAC – ренин, АПФ, ангиотензиноген и рецепторы AT II тип-1 (AT₁) и уровни белков [36]. Поэтому компоненты PAC: ангиотензиноген, АПФ и AT₁, – являются кандидатными генами для рестеноза после ЧТКА и КС.

С тех пор как появились первые сообщения об ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и ИМ, были опубликованы результаты многих плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований по ИБС и ИМ; в большей части этих исследований была показана положительная ассоциация между этим полиморфизмом, ИМ и ИБС [37, 38].

Работы, изучавшие возможность ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и рестенозом после ЧТКА, ее не выявили [5, 39, 40]. Исследования, включающие пациентов после КС, показали противоречивые результаты по ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и рестенозом [41-43].

При исследовании ассоциации между M235T и T174M полиморфизмами гена ангиотензиногена, A1166C полиморфизмом гена AT₁ и рестенозом после ЧТКА (без КС) было продемонстрировано, что аллель T полиморфизма M235T гена ангиотензиногена является независимым предиктором рестеноза после ЧТКА [39]; была показана ассоциация этого аллеля с возвратным рестенозом после повторных ЧТКА [40].

Работы, изучавшие возможную ассоциацию между M235T [42, 43] и T174M [43] полиморфизмами гена ангиотензиногена и рестенозом в стенке, ее не выявили. Была продемонстрирована ассоциация C/C генотипа полиморфизма A1166C гена AT₁ с рестенозом в стенке [43].

Данные по полиморфизмам системы PАС и их ассоциации с рестенозами представлены в таблице 3.

Кандидатные гены компонентов антиоксидательной системы

Снижение или нарушение синтеза оксида азота (NO) способствует пролиферации ГМК стенки артерии и таким образом может индуцировать формирование неоинтимы, ведущее к рестенозу в стенке и рестенозу после ЧТКА [44]. Было показано, что Glu298Asp полиморфизм в 7 экзоне гена эндотелиальной синтазы NO (eNOS) ассоциирован с коронарным синдромом и ИМ [45]. Ген эндотелиальной синтазы NO — кандидатный ген развития рестеноза после ЧТКА и рестеноза в стенке. Несколько исследований отметили ассоциации между полиморфизмами гена eNOS (Glu298Asp и -786 T>C) и рестенозом в стенке [27, 46]. Одновременно не было обнаружено ассоциации между полиморфизмом 786 T>C гена eNOS и развитием рестеноза после ЧТКА [5].

Негативное влияние высокого уровня гомоцистеина крови на функцию эндотелия хорошо известно. В свою очередь уровень гомоцистеина крови зависит от активности метаболизирующих его ферментов. Ген метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) еще один разумный кандидат. Была обнаружена ассоциация полиморфизма 677 C>T гена MTHFR с рестенозом в стенке [47].

Гемоксигеназа (HO) это фермент участвующий в деградации гемма с образованием свободного же-

леза, биливердина и монооксида углерода (CO). CO оказывает мощный антипролиферативный эффект в сосудистой стенке и таким образом влияет на формирование неоинтимы после сосудистого повреждения [7]. Недавно было продемонстрировано, что полиморфизм в промоторе гена гемоксигеназы-1 (HO-1) ассоциирован с ИБС у пациентов с факторами риска (ФР) ее развития [48]. Таким образом, ген HO-1 еще один разумный кандидатный ген развития рестеноза после ЧТКА и КС. В проведенных исследованиях было показано, что повтор отрезка GT в промоторе гена HO-1, который модулирует уровень его транскрипции, является независимым ФР ангиографических рестенозов после ЧТКА [49], однако после КС были получены противоречивые результаты [43, 50- 52].

Фермент никотинамидадениндинуклеотид/никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАД/НАДФ) оксидаза присутствует в эндотелии сосудов и ГМК и играет центральную роль в регуляции окислительного стресса после баллонного повреждения КА, обеспечивая основной сигнал роста фибробластам [53]. Субъединица p22 PНОХ гена НАД/НАДФ оксидазы определяет окислительную активность в ГМК. Поэтому ген НАД/НАДФ оксидазы является кандидатным геном развития рестеноза после ЧТКА и КС. Была определена ассоциация между полиморфизмом 242C/T p22 PНОХ гена НАД/НАДФ оксидазы и рестенозом после ЧТКА у мужчин [5]. Однако до сих пор отсутствуют исследования ассоциации этого полиморфизма и рестеноза после КС.

Фермент параоксаназа-1 (PON-1) тесно связан с липопротеинами высокой плотности (ЛВП), содержащими аполипопротеин А-1 (апо А-1), и, как полагают, обеспечивает их антиоксидательные свойства предотвращая накопление в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) пероксидных продуктов [54]. Это свойство PON-1 рассматривается как защита от атеросклероза. Было показано, что полиморфизм 584 G/A гена PON-1 ассоциирован с ИБС и А аллель этого полиморфизма служит ФР этого заболевания [55]. Таким образом, ген PON-1 является еще одним кандидатным геном развития рестеноза после ЧТКА и КС. Недавно была продемонстрирована ассоциация между полиморфизмом 584 G/A гена PON-1 и развитием рестеноза после ЧТКА у женщин [5]. В тоже время связь этого полиморфизма и рестеноза в стенке до сих пор не изучена.

Данные по полиморфизмам генов компонентов антиоксидательной системы и их ассоциации с рестенозами представлены в таблице 4.

Заключение

Патофизиологические механизмы, так и генетический базис развития рестеноза в стенке и после ангиопластики без КС различаются. Полиморфизм P1A 1/P1A 2 гена GP IIIa; аллель 1 гена IL-

Ira; 5A/6A гена MMP-3; полиморфизма A1166C гена AT₁, полиморфизмы Glu298Asp; -786T>C гена eNOS; 677 C>T гена MTHFR; полиморфизм промотора гена HO – 1 могут быть использованы как генетические маркеры риска развития рестеноза в стенке. С другой стороны аллель 2 гена IL-1ra; 5A/6A гена MMP-3; полиморфизм M235T гена ангиотензиногена; полиморфизм промотора гена HO – 1 могут быть использованы как генетические маркеры риска развития рестеноза после ЧТКА. Исследования в этом направлении важны

и могут помочь в понимании механизмов и стратификации риска развития рестеноза после ЧТКА или КС. Проведение генетического тестирования перед выполнением ЧКВ в ближайшем будущем позволит выявлять пациентов с высоким риском развития рестеноза, что вместе с разработкой новых фармакологических подходов будет способствовать уменьшению частоты рестенозирования КА после ЧТКА и КС.

Работа поддержана за счет средств гранта РФФИ №06-04-49691-а.

Литература

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary – stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med, 1994; 331: 496–501
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon – expandable – stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med, 1994; 331: 489–95
3. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. Europ Heart J, 2000; 21: 1739–49
4. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. JACC, 1992; 20: 1284–93
5. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, et al. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. Atherosclerosis, 2004; 174: 181–7
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation, 1996; 94: 35–43
7. Agema WRP, Jukema JW, Pimstone SN, Kastelein JJP. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions. Eur Heart J, 2001; 22: 2058–74
8. DA Lane and PJ Grant. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. Blood, 2000; 95: 1517–32
9. Chandrasekar B, Tanguay J-F. Platelets and restenosis. JACC, 2000; 35: 555–62
10. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. Heart, 1996; 76: 166–72
11. Calvette JJ. On the structure and function of platelet integrin α IIb β 3, the fibrinogen receptor. Proc Soc Exp Biol Med, 1995; 208: 346–60
12. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. Circulation, 1999; 99: 44–52
13. Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, et al. Association of the platelet P1A polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen B β 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. Circulation, 1997; 96: 1424–31
14. Montalescot G, Ankri A, Vicaute E, et al. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. Circulation, 1995; 92: 31–8
15. Sakata K, Miura F, Sugino H, et al. Impaired fibrinolysis early after percutaneous transluminal coronary angioplasty is associated with restenosis. Am Heart J, 1996; 131: 1–6
16. Volzke H, Grimm R, Robinson DM, et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty. Clin Sci (Lond), 2004; 106: 35–42
17. Mamotte CD, van Bockxmeer FM, Taylor RR. Pla1/Pla2 polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary artery disease and restenosis following coronary angioplasty. Am J Cardiol, 1998; 82: 13–6
18. Monraats PS, Rana JS, Zwinderman AH, et al. -455G/A polymorphism and preprocedural plasma levels of fibrinogen show no association with the risk of clinical restenosis in patients with coronary stent placement. Thromb Haemost, 2005; 93(3): 564–9
19. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, et al. PLA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. JACC, 2000; 36: 84–9
20. Bottiger C, Koch W, Lahn C, et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and risk of restenosis after coronary artery stenting. Am Heart J, 2003; 146: 855–61
21. Ortlepp JR, Hoffmann R, Killian A, et al. The 4G/5G promoter polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and late lumen loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients. Clin Cardiol, 2001; 24: 585–91
22. von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. Atherosclerosis, 2001; 156: 463–8
23. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. Eur Heart J, 2004; 25: 1679–87
24. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatsu K, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Coron Artery Dis, 2001; 12: 107–13
25. Francis SE, Camp NJ, Burton AJ, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and restenosis after coronary angioplasty. Heart, 2001; 86: 336–40
26. Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. JACC, 2000; 36: 2168–73
27. Gomma AH, Elrayess MA, Knight CJ, et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphism are associated with coronary in-stent restenosis. Eur Heart J, 2002; 23: 1955–62
28. Koch W, Tiroch K, von Beckerath N, et al. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting. Cytokine, 2003; 24: 161–71
29. Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A, et al. The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP3) gene as a risk factor for restenosis. Eur Heart J, 2002; 23: 721–5
30. Chiou KR, Chung SL, Chang MJ. 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and angiographic restenosis after coronary artery stenting. J Chin Med Assoc, 2005; 68(11): 506–12
31. Hoppmann P, Koch W, Schomig A, Kastrati A. The 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and restenosis after percutaneous coronary interventions Eur Heart J, 2004; 25: 335–41
32. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. J Clin Invest, 1993; 91: 2268–74
33. Oike Y, Hata A, Ogata Y, et al. Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm. Implication in the pathogenesis of myocardial infarction. J Clin Invest, 1995; 96: 2975–9
34. Prisco D, Fatini C, Battaglini B, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype affects the changes of plasma plasminogen

- activator inhibitor-1 activity after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction patients. *Int J Clin Lab Res*, 2000; 30: 179–85
35. Ding YA, MacIntyre DE, Kenyon CJ, et al. Potentiation of adrenaline-induced platelet aggregation by angiotensin II. *Thromb Haemost*, 1985; 54: 717–20
 36. Rakugi H, Jacob HJ, Krieger JE, et al. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neointima. *Circulation*, 1993; 87: 283–90
 37. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation*, 1996; 94: 708–12
 38. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J med*, 1995; 332: 706–11
 39. Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)*, 2000; 99(1): 19–25
 40. Hertwig S, Volzke H, Robinson DM, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci*, 2002; 103: 101–6
 41. Ribichini F, Ferrero V, Matullo G, et al. Association study of the I/D polymorphism and plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) as risk factors for stent restenosis. *Clin Sci (Lond)*, 2004; 107(4): 381–9
 42. Ryu SK, Cho EY, Park HY, Im EK, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary in-stent restenosis. *Yonsei Med J*, 2002; 43(4): 461–72
 43. Wijpkema JS, van Haelst PL, Monraats PS, et al. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1. *Pharmacogenet Genomics*, 2006; 16(5): 331–7
 44. Le Tourneau T, Van Belle E, Corseaux D, et al. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: effects on neointimal hyperplasia and vascular remodeling. *JACC*, 1999; 33: 876–82
 45. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension*, 1998; 32: 521–6
 46. Suzuki T, Okumura K, Sone T, et al. The Glu298Asp polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary in-stent restenosis. *Int J Cardiol*, 2002; 6: 71–6
 47. Chung SL, Chiou KR, Charng MJ. 677TT polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in combination with low serum vitamin B (12) is associated with coronary in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 67 (3): 349–55
 48. Toshisuke Morita. Heme Oxygenase and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 1786 – 95
 49. Exner M, Schillinger M, Minar E, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. *J Endovasc Ther*, 2001; 8: 433–40
 50. Chen YH, Chau LY, Lin MW, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with angiographic restenosis after coronary stenting. *Eur Heart J*, 2004; 25: 39–47
 51. Gulesserian T, Wenzel C, Endler G, et al. Clinical Restenosis after Coronary Stent Implantation Is Associated with the Heme Oxygenase-1 Gene Promoter Polymorphism and the Heme Oxygenase-1 -99G/C Variant. *Clin Chem*, 2005; 51, (9): 1661–5
 52. Li P, Gomma MA, Palmen J, Hawe E, et al. The microsatellite polymorphism of heme oxygenase-1 is associated with baseline plasma IL-6 level but not with restenosis after coronary in-stenting. *Chin Med J*, 2005; 118(18): 1525 – 32
 53. Shi Y, Niculescu K, Wang D, et al. Increased NAD (P) H Oxidase end Reactive Oxygen Species in Coronary Arteries After Balloon Injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 739–45
 54. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*, 1991; 286: 152 – 4
 55. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 1067 – 73

Поступила 24/04-2007

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИРИНЫ ГЕОРГИЕВНЫ ФОМИНОЙ



8 июня 2007г скорпостижно ушла из жизни видный отечественный терапевт, кардиолог – ученый и клиницист; заведующая кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, декан факультета дополнительного профессионального образования преподавателей Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, председатель секции «Нарушения сердечного ритма и электрокардиография ВНОК», действительный член Европейского общества кардиологов – профессор Ирина Георгиевна Фомина.

Ирина Георгиевна родилась 22 ноября 1944г. После окончания с отличием в 1966г I Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М.Сеченова в течение 7 лет работала в клинике пропедевтической терапии под руководством академика АМН СССР В.Х.Василенко, пройдя путь от субординатора до заведующей кардиологическим отделением.

За время своей трудовой деятельности в Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова Ирина Георгиевна Фомина работала ассистентом, доцентом, профессором; в 1999г она стала заведующей кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета; более 20 лет преподавала курс госпитальной терапии для субординаторов на базе ГКБ №20, многие годы трудилась под руководством профессора Вадима Семеновича Смоленского.

Более 30 лет Ирина Георгиевна Фомина работала на базе скорпомощной больницы, была клиницистом широкого профиля.

В 2002г профессор И.Г. Фомина была избрана деканом и председателем Ученого совета факультета дополнительного профессионального образования преподавателей Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова.

Научные исследования профессора И.Г. Фоминой были посвящены проблемам нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности и наследственным синдромам в кардиологии.

Профессор И.Г. Фомина являлась одним из ведущих ученых аритмологов России; под ее руководством проводились исследования по изучению электрофизиологических механизмов различных нарушений сердечного ритма, разрабатывались новые технологии в лечении фибрилляции предсердий, оценивалась роль современных методов обследования в первичной профилактике внезапной сердечной смерти.

Результаты многочисленных научных работ Ирины Георгиевны Фоминой получили широкое признание в России и за рубежом. Являясь членом Правления ВНОК, председателем секции «Нарушения сердечного ритма и электрокардиография», действительным членом Европейского кардиологического общества, она руководила и активно участвовала в организации и проведении образовательных школ по проблемам нарушений сердечного ритма в регионах России.

Профессор И.Г. Фомина была автором более 280 научных трудов, в т.ч. 8 монографий по актуальным клиническим проблемам, включая urgentные состояния в клинике внутренних болезней: «Неотложная терапия в кардиологии», выдержавшая два издания в 1997 и 2002 гг., «Неотложная терапия в пульмонологии», опубликована в 2003г, «Нарушения сердечного ритма» (2003г), «Артериальная гипертензия: клиника, диагностика, лечение» (2004г). И.Г. Фомина является автором глав в учебнике «Внутренние болезни. Дифференциальная диагностика и терапия», созданном в соавторстве с И.Н. Бокаревым и В.С. Смоленским в 1996г, учебника для медицинских училищ «Общий уход за больными» 2000г. В 2004г вышло в свет «Руководство для врачей: Кардиология» под редакцией Р.Г. Оганова и И.Г. Фоминой. В 2007г под редакцией профессора И.Г. Фоминой было опубликовано «Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии»; готовился учебник для студентов «Внутренние болезни». В 2006г вышло руководство для врачей «Болезни сердца» под редакцией академика Р.Г.Оганова и профессора И.Г.Фоминой.

Ирина Георгиевна Фомина являлась членом редколлегий шести центральных медицинских научных журналов: «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Сердце», «Сердечная недостаточность», «Практикующий врач», «Медицинская помощь», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Беззаветная преданность любимому делу, широта знаний, высокие эрудиция и профессионализм, постоянный и разносторонний интерес к вопросам медицины — все это позволило Ирине Георгиевне Фоминой получить общее признание в медицинском мире.

Интеллигентность, доброта, внимание к

окружающим снискали Ирине Георгиевне любовь и уважение коллег, ее сотрудников и учеников, с которыми она щедро делилась своим богатым клиническим, научным и жизненным опытом.

Светлая память об Ирине Георгиевне Фоминой навсегда сохранится среди тех, кто ее знал.

Редакционная коллегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» выражает глубокое соболезнование родным и близким Ирины Георгиевны Фоминой в связи с ее безвременной кончиной. Мы скорбим вместе с вами об этой тяжелой утрате.

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА ЛЮБОВИ ИЛЬНИЧНЫ ОЛЬБИНСКОЙ



26 мая 2007г на 77-м году жизни ушла из жизни Любовь Ильинична Ольбинская – выдающийся ученый, академик РАМН, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; Заслуженный деятель науки, дважды лауреат Государственных премий СССР, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники.

Вся профессиональная жизнь Любови Ильиничны Ольбинской была связана с Московской медицинской академией им. И.М.Сеченова. После окончания лечебного факультета 1 ММИ и клинической ординатуры на кафедре Госпитальной терапии прошла путь от ассистента до профессора. С 1999 по 2005 гг была заведующей кафедрой и директором клиники Госпитальной терапии ММА им. И.М. Сеченова. С 1991 года – организатор и бессменный руководитель кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова.

Научные интересы Л.И. Ольбинской сформировались под влиянием школы А.Л. Мясникова, Б.Б.Когана. Большую роль в ее становлении как ученого сыграла работа под руководством академика РАМН Ф.И. Комарова.

Научные исследования Л.И. Ольбинской посвящены крупным фундаментальным и прикладным проблемам клинической медицины, различным вопросам кардиологии и клинической фармакологии лекарственных средств, используемых при лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний. Академик РАМН Л.И. Ольбинская – автор более 800 научных трудов, в т.ч. монографий, руководств, учебников, изобретений; она научный руководитель и консультант более чем 50 кандидатских и 20 докторских диссертаций.

Л.И. Ольбинская была председателем секции клинической фармакологии Всероссийского общества кардиологов, членом правления Международного общества «Артериальная гипертензия», председателем комиссии по сердечно-сосудистым препаратам Государственного фармакологического комитета МЗ РФ (1991-2002), членом редколлегии журналов «Клиническая фармакология и фармакотерапия», «Сердце», «Сердечная недостаточность», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» и др., Главным терапевтом Минздрава РФ (2000-2005).

Ольбинской Любови Ильиничне дважды присуждались Государственные премии СССР (1980, 1989), премии им. М.П. Кончаловского (1987) и им. А.Л. Мясникова РАМН (2001), премия Правительства РФ в области науки и техники (2003); она награждена орденом «За заслуги перед отечеством» II степени.

Память о Любови Ильиничне Ольбинской навечно сохранится в сердцах ее сотрудников, коллег и учеников.

Редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» выражает глубокое соболезнование родным и близким Ольбинской Любови Ильиничны в связи с безвозмездной утратой. Мы скорбим вместе с вами.

Опечатка

В журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007; 6 (4) на стр. 37 допущена опечатка в фамилии автора Арсаговой Е.К.

Правильно должно быть так:

«Влияние периндоприла на показатели суточной вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения»

Н.А. Шарданов, **Е.К. Арсагова**, Л.М. Батырбекова, М.Х. Курданова, Х.А. Курданов

Центр медико-экологических исследований – филиал Государственного научного центра Российской Федерации Института медико-биологических проблем РАН. Нальчик, Россия