

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

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

WWW-страница:

www.scardio.ru/KVTP

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2010 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition
Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197— для индивидуальных подписчиков

20847 — для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 — для индивидуальных подписчиков

42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“MK-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 1'2011

Основан в 2002 г.

Том 10

1'2011

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Ю.А. Васюк (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задонченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Передовая

Герасименко Н.Ф., Оганов Р.Г., Мычка В.Б. от имени
координационного комитета акции
Женское сердце

5

Эпидемиология и профилактика

Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е.,
Константинов В.В., Баланова Ю.А.,
Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А.,
Деев А.Д.

9

Эпидемиология артериальной гипертензии
в России. Результаты федерального мониторинга
2003–2010 гг.

Калинина А.М.

14

Научные доказательные факты профилактики
сердечно-сосудистых заболеваний
в практическом здравоохранении (к 35-летию
от начала исследования “Многофакторная
профилактика ишемической болезни сердца
среди неорганизованного населения”): 35 лет —
35 уроков

Семенова Ю.В., Тахауов Р.М., Карпов А.Б.,
Литвиненко Т.М., Калинин Д.Е.

23

Факторы риска и пути профилактики острого
инфаркта миокарда у персонала предприятий
атомной промышленности

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С.,
Хорева С.Н.

30

Оценка эффективности блокатора рецепторов
ангиотензина II лозартана в моно-
и комбинированной терапии у больных
артериальной гипертензией в зависимости
от показателей активности ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы

Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С.,
Губин Д.Г., Белозерова Н.В.

38

Суточный профиль и хроноструктура ритма
артериального давления у больных артериальной
гипертензией: десинхронизация как фактор
формирования болезни в условиях вахты
на Крайнем Севере

Острый коронарный синдром

Барбараш О.Л., Карташян Э.С., Кашталап В.В.,
Бернс С.А., Ганюков В.И., Евтушенко С.А.,
Херасков В.Ю., Моисеев Г.В., Барбараш Л.С.
Распространенность и клинико-прогностическая
значимость “непораженных” коронарных артерий
у больных с острым коронарным синдромом

47

Линчак Р.М., Попов В.С., Ким К.Ф.

53

Сравнительная лабораторная эффективность
низкомолекулярных гепаринов у больных
с острым коронарным синдромом без подъема
сегмента ST

Хроническая сердечная недостаточность

Галеева З.М., Андреичев Н.А.

59

Ивабрадин и β-адреноблокаторы — препараты,
влияющие на частоту сердечных сокращений,
в лечении пациентов со стабильной стенокардией
напряжения

Content

Editorial

Gerasimenko N.F., Oganov R.G., Mychka V.B., on behalf
of the Action Coordinating Committee
Woman's Heart

Epidemiology and Prevention

Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E.,
Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V.,
Lelchuk I.N., Shalnova S.A., Deev A.D.

Arterial hypertension epidemiology in Russia;
the results of 2003–2010 federal monitoring

Kalinina A.M.

Scientific evidence of cardiovascular prevention
in clinical practice (35th anniversary of the study
“Multi-factorial prevention of coronary heart disease
in non-organised population”): 35 years — 35 lessons

Semenova Yu.V., Takhauov R.M., Karpov A.B.,
Litvinenko T.M., Kalinkin D.E.

Myocardial infarction: risk factors and preventive
measures in nuclear industry workers

Original articles

Arterial hypertension

Akhadov Sh.V., Ruzbanova G.R., Molchanova G.S.,
Khoreva S.N.

Effectiveness of an angiotensin II receptor blocker
losartan as mono- and combined therapy in
hypertensive patients with various levels of renin-
angiotensin-aldosterone system activity

Gapon L.I., Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gubin D.G.,
Belozeroval N.B.

Circadian profile and chrono-structure of blood
pressure in patients with arterial hypertension:
desynchronosis as a risk factor in Far North shift
workers

Acute coronary syndrome

Barbarash O.L., Kartashyan E.S., Kashtalap V.V.,
Berns S.A., Ganyukov V.I., Evtushenko S.A.,
Kheraskov V.Yu., Moiseev G.V., Barbarash L.S.

Prevalence and clinical and prognostic value of “intact”
coronary arteries in patients with acute coronary
syndrome

Linchak R.M., Popov V.S., Kim K.F.

Comparative laboratory effectiveness of low molecular
weight heparins in patients with acute coronary
syndrome and no ST segment elevation

Chronic heart failure

Galeeva Z.M., Andreichev N.A.

Heart rate-reducing agents ivabradine and beta-
adrenoblockers in the management of patients with
stable effort angina

Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнёва И.С., Князева Л.В., Сулейманова Н.С., Васильева И.В. Влияние небиволола на ремоделирование миокарда, маркеры воспаления и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или без него

Разное

Федулов В.К., Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Карпов Ю.А. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, АГ и их сочетанием

Хурс Е.М., Поддубная А.В. Структурно-функциональные характеристики здорового сердца и их взаимосвязи с вегетативной регуляцией сердечного ритма

Клинический случай

Раджан Р., Петр К.Ж., Виджейарагхаван Г. Редкий клинический случай развития инфаркта миокарда у пациента старше 50 лет на фоне геморрагического васкулита

Мнение по проблеме

Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы

Обзоры литературы

Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда

Бритов А.Н., Чупина М.П. Клиническая, липид-нормализующая и плеiotропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY

Ткачева О.Н., Кирсанова Т.В., Латышева Н.В. Алгоритмы антитромбоцитарной терапии у женщин

Информация

Список врачей – участников многоцентрового исследования НОКТЮРН-2

Информационное письмо
IX российская научная конференция с международным участием 18-19 мая 2011г, г. Москва

План мероприятий под эгидой и при участии Всероссийского научного общества кардиологов на 2011 год

Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийская образовательная Интернет-программа для врачей

Информационное письмо
Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва

Информационное письмо
Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием
14-15 сентября 2011г, г. Нальчик

66 Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Chekneva I.S., Knyazeva L.V., Suleymanova N.S., Vasilyeva I.V. Nebivolol effects on myocardial remodelling, inflammation markers and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients with or without Type 2 diabetes mellitus

Miscellaneous

73 Fedulov V.K., Soboleva G.N., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Tripoten M.I., Karpov Yu.A. Vascular wall structure and function in patients with CHD, AH, and their combination

80 Khurs E.M., Poddubnaya A.V. Structural and functional characteristics of healthy heart and their interrelations with vegetative heart regulation

Clinical case

87 Rajan R., Petr K.J., Vijayaraghavan G. A rare presentation of Henoch-Shönlein purpura and myocardial infarction at the fifth decade of life

Clinical opinion

90 Zhukova V.A., Shalnova S.A., Metelskaya V.A. C-reactive protein: modern state of the problem

Literature reviews

96 Lupanov V.P., Maksimenko A.V. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms

104 Britov A.N., Chupina M.P. Clinical, lipid-lowering, and pleiotropic effectiveness of rosuvastatin: a review of the GALAXY programme results

110 Tkacheva O.N., Kirsanova T.V., Latysheva N.V. Anti-platelet therapy algorithms in women

Information

120 Doctors participating in the multi-centre study NOCTURN-2

122 Information Letter
IX Russian Scientific Conference with International Participation. May 18-19th 2011, Moscow

123 Society of Cardiology of the Russian Federation: 2011 events

124 Society of Cardiology of the Russian Federation: All-Russian Educational Web-based Programme for Doctors

125 Information Letter
Russian National Cardiology Congress, October 11-13th 2011, Moscow

128 Information Letter
Caucasus Cardiologists' Congress with international participation
September 14-15th 2011, Nalchik

Женское сердце

Н.Ф. Герасименко, Р.Г. Оганов, В.Б. Мычка от имени координационного комитета акции*

Проект в рамках Всероссийской образовательной акции «ЗДОРОВЫЕ СЕРДЦА»

Woman's Heart

N.F. Gerasimenko, R.G. Oganov, V.B. Mychka, on behalf of the Action Coordinating Committee*

All-Russian Educational Action "Healthy Hearts"

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более половины смертей в России. Во многом это обусловлено образом жизни и связанными с ним факторами риска (ФР). Поэтому сегодня растет понимание важности не только лечения, но и профилактики ССЗ и их осложнений через формирование здорового образа жизни. Планирование и реализация широкомасштабных профилактических мероприятий позволят значительно снизить уровень смертности от ССЗ и повысить качество жизни (КЖ) населения.

Одним из важных аспектов улучшения кардиоваскулярного здоровья населения является его просвещение, широкое информирование общества о причинах ССЗ, способах их профилактики и лечения, т. к. без осознания каждым человеком важности укрепления собственного здоровья любые профилактические программы будут бездействовать. В рамках решения этих задач в России с 2009г проводится образовательная акция «Здоровые сердца», организованная Всероссийской **политической партией «Единая Россия»** и **Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК)**. Целью проведения акции является привлечение внимания жителей субъектов Российской Федерации (РФ) к проблемам здоровья и ССЗ, широкое информирование о возможностях их профилактики, своевременной диагностики и лечения.

Для реализации этой цели проводятся семинары для врачей по современным методам профилактики, диагностики и лечения ССЗ, а также организуются образовательные мероприятия и бесплатное

профилактическое обследование населения с определением уровней основных ФР, оценкой суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и выдачей рекомендаций по их коррекции. Акция «Здоровые сердца» продлится до конца 2011г, ею будут охвачены 23 города РФ. На текущий момент она успешно проведена в 14 городах и Государственной Думе. В каждом городе посетили образовательные мероприятия и прошли скрининговое обследование в среднем 1-2 тыс. горожан. Всего в рамках этой акции обследовано > 25 тыс. жителей страны.

Среди врачей и населения бытует мнение, что ССЗ ассоциируются в основном с мужчинами. Однако результаты исследований показывают, что в Европе женщины гораздо чаще умирают от ССЗ в сравнении с мужчинами (55 % женщин vs 43 % мужчин). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти женщин в 24 %, инсульт — в 18 % и другие ССЗ — в 15 % случаев, в то время как у мужчин ИБС служит причиной смерти в 21 %, инсульт — в 11 % и остальные ССЗ — в 11 % случаев. В Европе за последние 40 лет смертность от ИБС среди мужчин в возрасте < 65 лет снизилась на ~ 50 %. К сожалению, у женщин положительные сдвиги в структуре смертности от ССЗ не отмечены. ИБС продолжает лидировать в структуре причин женской смертности (24 %), что существенно опаснее рака молочной железы, который всегда считался «убийцей женщин».

Эпидемиология, симптоматика и динамика развития ССЗ различаются у женщин и мужчин. Как правило, женщины в момент развития у них

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: oganov@gnicpm.ru

[Герасименко Н.Ф. — академик РАМН, Первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по охране здоровья, член Генерального совета Всероссийской политической партии «Единая Россия», руководитель партийного проекта «Здоровые сердца», Оганов Р.Г. (контактное лицо) — директор ФГУ ГНИЦ ПМ, академик РАМН, Президент Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Мычка В.Б. — в.н.с. отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва), председатель секции ВНОК по метаболическому синдрому и др.].

ССЗ на ~ 10-12 лет старше мужчин. У женщин ССЗ более сложно диагностируются, часто имеют атипичное течение, поздно проявляются клинически. Сердечно-сосудистые события — сравнительно редкое явление у женщин в пременопаузе, их частота наиболее заметно увеличивается после 45-54 лет, т. е. во время и после наступления менопаузы. У женщин в постменопаузе риск ИБС в 4 раза выше, чем у женщин в пременопаузе. В 50 % случаев женщины могут умереть от первого сердечного приступа, в то время как у мужчин эта цифра составляет 30 %. Из женщин, выживших после первого приступа, 38 % умирают в течение первого года, тогда как среди мужчин умирают 25 %. Госпитальная летальность при инфаркте миокарда (ИМ) у женщин составляет 19 % vs 12 % у мужчин. Летальность в течение первого года после ИМ у женщин составляет 36 %, у мужчин этот показатель значительно ниже — 26 %.

В отличие от мужчин, у женщин чаще выявляются множественные ФР ССЗ, такие как висцеральное ожирение (Ож), инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ). Все эти ФР являются составляющими метаболического синдрома (МС).

Основываясь на определениях NCEP-ATPIII (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) и IDF (International Diabetes Federation), в ходе международного европейского исследования EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) продемонстрировано наличие МС у 56 % и 72 % женщин vs 40 % и 59 %, у мужчин, соответственно, страдающих ИБС.

В настоящее время в РФ количество женщин в климатическом возрасте составляет 41 % (~ 39 млн.). По прогнозам демографов к 2015г около половины женщин России (46 %) будет находиться в возрасте 45-65 лет. Эта возрастная группа достигает пика профессиональной и социальной деятельности, однако состояние здоровья далеко не всегда позволяет им реализовать эту активность.

Зачастую проблемы со здоровьем берут начало в детском и подростковом возрастах. В серии отечественных и зарубежных исследований убедительно показано, что уже в подростковом и молодом возрастах существуют гендерные особенности распространенности традиционных ФР ССЗ, а также их влияния на прогноз и темпы развития АГ, сахарного диабета (СД), инсульта и ИМ.

Среди ФР особое место занимают избыточная масса тела (ИзМТ) и Ож, распространенность которых начинает достоверно различаться у девушек и юношей в возрасте 16-17 лет, а в репродуктивном возрасте у женщин составляет 35-50 %. Существенно и то, что в последнее время среди девушек-подростков и женщин молодого возраста растет частота

выявления случаев наиболее неблагоприятной формы Ож — абдоминального Ож, которое ассоциировано не только с ССЗ и СД, но и с женскими онкологическими заболеваниями и нарушением функции репродуктивной системы. Известно, что 35-50 % девушек с Ож сохранит его и во взрослом периоде жизни. Таким образом, от состояния здоровья девушек-подростков и молодых женщин зависит, как рождаемость, так и здоровье будущих поколений.

Особым этапом в жизни женщин репродуктивного периода является беременность, характеризующаяся выраженными гормональными, метаболическими и гемодинамическими изменениями. При наличии таких ФР ССЗ как АГ и Ож повышается риск патологического течения беременности, родов, послеродового периода, увеличивается частота рождения детей с различными нарушениями, что ведет к повышению перинатальной заболеваемости и смертности.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости более тщательного врачебного контроля за состоянием здоровья девушек-подростков, молодых женщин и женщин пери- и постменопаузального возраста с акцентом на раннее выявление и коррекцию у них основных ФР ССЗ.

В последние годы во всем мире активно разрабатываются программы по предупреждению ССЗ у женщин. Европейское общество кардиологов инициировало создание программы “Женское сердце”, включавшей широкий обмен клиническим и научным опытом по различным аспектам ССР у женщин в менопаузе, материалы которого легли в основу опубликованного в 2007г Консенсуса европейских кардиологов и гинекологов. В России впервые аналогичный документ — “Ведение женщин с сердечно-сосудистыми расстройствами в перименопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов” — был опубликован в 2008г.

К сожалению, только в последние несколько лет стал подниматься вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог, нередко являющийся единственным врачом, которого женщина посещает в переходный период или во время беременности, в сохранении ее здоровья на долгую перспективу. Врачи гинекологи могут активно участвовать в первичной профилактике ССЗ и должны быть в курсе современных рекомендаций, касающихся факторов, способствующих увеличению ССР, и в случае необходимости направлять пациентов на консультацию к кардиологу. Однако, в России большинство терапевтов и гинекологов, недостаточно знают об особенностях ССЗ у женщин. Зачастую гинекологи и кардиологи не имеют полного представления о взаимосвязи женских половых гормонов с сердечно-сосудистой системой и, таким образом, не видят необходимости в сотрудничестве и совместном ведении женщин в период

беременности и перименопаузы. И вполне закономерно то, что недостаточные знания врачами особенностей ССЗ у женщин привело к недостаточной информированности женского населения о возможностях профилактики ССЗ. В связи с этим в России необходимо повышение знаний врачей кардиологов, терапевтов и гинекологов по вопросам ССЗ у женщин, а также просвещение населения по этим проблемам.

Сегодня женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента появления симптомов ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике имеющихся нарушений. Такое пассивное отношение к здоровью женщин нужно срочно менять! В связи с этим, эксперты ВНОК и члены партии Единая Россия впервые в России разработали совместную образовательную акцию “Женское сердце”, которая будет осуществляться в рамках проекта “Здоровые сердца” и планируется к проведению в 2011г.

Цель акции “Женское сердце”:

Привлечь внимание руководителей администрации и здравоохранения города (области), врачей и населения к проблеме ССЗ у женщин.

Повысить знания врачей и населения об особенностях ССЗ у женщин разного возраста и возможностях их профилактики.

Содействовать достижению согласия и сотрудничества между врачами разных специальностей (кардиологи, терапевты, гинекологи, эндокринологи) по вопросам профилактики и лечения ССЗ у женщин.

Способствовать повышению приверженности населения к формированию здорового образа жизни, регулярному прохождению диспансеризации, обследованию в центрах здоровья.

Проведение акции планируется в крупных российских городах совместно с администрацией, медицинскими университетами и академиями, лидерами партии “Единая Россия”, а также представителями самых различных организаций, заинтересованных в укреплении здоровья населения.

Акция будет проводиться в каждом городе в течение 2-х дней.

Первый день будет посвящен повышению знаний врачей разных специальностей по вопросам диагностики, профилактики и лечения ССЗ у женщин в разные периоды жизни. С лекциями для врачей выступят ведущие российские специалисты; врачи получают специально подготовленные печат-

ные рекомендации по профилактике и лечению ССЗ у женщин и слайд-презентации, которые в дальнейшем они смогут использовать в образовательных программах для населения.

Второй день — будет ориентирован на женское население города, которое заранее проинформируют через СМИ и рекламные плакаты о целях, содержании, месте и времени проведения акции “Женское сердце”. Женщины разных возрастов будут приглашены, где возможно, в Центры здоровья или другие большие, специально оборудованные площадки, пройти краткое обследование, объем которого вполне достаточен для выявления основных ФР ССЗ, оценки общего ССР и выдачи индивидуальных профилактических рекомендаций. По результатам обследования женщины смогут получить консультацию врача кардиолога, гинеколога и индивидуальные рекомендации по лечению и/или профилактике ССЗ. При выявлении серьезного ССЗ женщины получат направление в специализированное медицинское учреждение.

В течение дня будут проводиться лекции-школы кардиологом, гинекологом и психологом для женщин разных возрастных групп, которые будут содержать информацию о ФР, методах их выявления и модификации, определении степени ССР и путях его снижения с учетом индивидуальных особенностей женского организма. После лекции всем будут выдаваться печатные материалы для повышения знаний в области профилактики ССЗ и методах самоконтроля.

Авторы проекта “Женское сердце” искренне надеются на то, что все планируемые мероприятия позволят широко осветить и актуализировать проблему ССЗ у женщин среди врачей и населения России. Повышение информированности среди женщин будет способствовать их активной позиции в борьбе с ФР ССЗ, регулярному посещению медицинских учреждений, в т.ч. Центров здоровья и формирования здорового образа жизни. Совершенствование знаний врачей в области особенностей развития ССЗ, ведения и лечения женщин разного возрастного периода позволит более грамотно и целенаправленно осуществлять профилактику этих заболеваний. В конечном итоге все эти меры могут способствовать достижению главной цели проекта — сохранению здоровья, продлению и улучшению КЖ женщин в РФ. А от здоровья женщин зависит здоровье и процветание будущих поколений!

***Координационный комитет акции:**

Герасименко Н.Ф. — академик РАМН, Первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по охране здоровья, член Генерального совета Всероссийской политической партии “Единая Россия”, руководитель партийного проекта “Здоровые сердца”.

Оганов Р.Г. — академик РАМН, Президент Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

Мычка В.Б. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологий (Москва), председатель секции ВНОК по метаболическому синдрому.

Сметник В.П. — профессор, Президент Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской ассоциации по менопаузе.

Кузнецова И.В. — профессор Российской медицинской академии последипломного образования.

Кисляк О.А. — профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Васюк Ю.А. — профессор, проректор по учебно-клинической работе Московского Государственного Медико-стоматологического Университета.

Подзолков В.И. — профессор, начальник Управления послевузовского и дополнительного профессионального образования ММУ им. И.М. Сеченова.

Недогода С.В. — профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Ткачева О.Н. — профессор, руководитель терапевтического отдела ФГУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий”.

Кузнецов А.В. — кандидат социологических наук, помощник Первого заместителя председателя Комитета Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по охране здоровья.

Рославцева А.Н. — менеджер ОАО “Фармстандарт”.

Поступила 06/12-2010

Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг.

Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева*, И.Е. Колтунов, В.В. Константинов, Ю.А. Баланова,
А.В. Капустина, И.Н. Лельчук, С.А. Шальнова, А.Д. Деев

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

Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring

R.G. Oganov, T.N. Timofeeva*, I.E. Koltunov, V.V. Konstantinov, Yu.A. Balanova,
A.V. Kapustina, I.N. Lelchuk, S.A. Shalnova, A.D. Deev

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Изучить динамику распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди населения России, осведомленности больных о наличии заболевания, приема антигипертензивных препаратов (АГП), эффективности лечения и влияющих на нее факторов.

Материал и методы. Приведены данные обследований 4-х случайных представительных выборок населения различных регионов России, проведенных в 2003-2004гг, 2005-2006гг, 2007-2008гг и 2009-2010гг, в рамках Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ".

Результаты. Распространенность АГ среди населения РФ составляет 39,7 %, выше среди женщин — 40,5 % vs 38,0 % среди мужчин. За истекшее время частота АГ не изменилась. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания в среднем по России составляет 81,1 %, выше у женщин — 82,9 % vs 77,9 % у мужчин. Возросла частота приема АГП — с 62,6 % до 66,1 %. Для лечения АГ чаще назначают ИАПФ, диуретики и β -АБ. Устаревшие препараты принимают 17,7 % больных.

Заключение. Распространенность АГ среди населения составляет 39,7 %, и за последние годы не изменилась. Вместе с тем увеличилась доля лиц, принимающих АГП и эффективно лечатся женщины. Увеличилась также частота использования больными АГ рекомендованных препаратов. Неэффективность лечения обусловлена низким уровнем образования, злоупотреблением алкоголя, наличием факторов риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, информированность, антигипертензивные препараты, эффективность лечения.

Aim. To assess the dynamics of arterial hypertension (AH) prevalence in the Russian population, patients' awareness, treatment with antihypertensive agents (AHA), treatment effectiveness, and the determinants of the latter.

Material and methods. As a part of the Federal Target Programme "Prevention and treatment of arterial hypertension in the Russian Federation", four randomly selected population samples from various Russian regions were examined in 2003-2004, 2005-2006, 2007-2008, and 2009-2010.

Results. In the Russian population, AH prevalence was 39,7%, being higher in women (40,5%) than in men (38,0%). No significant changes in AH prevalence were observed for the analysed period. Patients' awareness was 81,1% (82,9% in women vs. 77,9% in men). AHA therapy prevalence increased from 62,6 % to 66,1%. The most widely used AHA included ACE inhibitors, diuretics, and beta-adrenoblockers; old medications were taken by 17,7% of the patients only.

Conclusion. AH prevalence in the Russian population was 39,7% and did not change over the recent years. However, there was an increase in the percentage of patients taking AHA, as well as in the percentage of women

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: ttimofeeva@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. — директор, Тимофеева Т.Н. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Колтунов И.Е. — заместитель директора, Константинов В.В. — в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Баланова Ю.А. — с.н.с. отдела, А.В. Капустина — с.н.с. отдела, И.Н. Лельчук — н.с. отдела, С.А. Шальнова — руководитель отдела планирования и координации научных исследований Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, А.Д. Деев — рук. лаборатории биостатистики].

with effectively treated AH. In addition, the treatment with recommended AHA became more prevalent. Ineffective therapy was typically due to lower education level, alcohol abuse, or co-existing risk factors.

Key words: Arterial hypertension, prevalence, awareness, antihypertensive agents, treatment effectiveness.

Артериальная гипертония (АГ) — одно из широко распространенных во всем мире заболеваний цивилизации, едва ли не самое опасное по своим последствиям. Будучи “молчаливым убийцей”, АГ уносит миллионы жизней, приводя к инфарктам, инсультам, сердечной недостаточности [1-3]. В то же время, несмотря на огромное число лекарственных препаратов, контроль артериального давления (АД), особенно на популяционном уровне, остается невысоким [4].

Взгляды на АГ за последние годы существенно изменились. На протяжении жизни одного поколения изменился целевой уровень АД — со 160/95 мм рт.ст. до 140/90 мм рт.ст., а для некоторых категорий больных — даже 130/80 мм рт.ст. [5]. Современная концепция лечения АГ ставит своей целью не только снижение уровня АД, но и суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), обусловленного наличием факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС), усугубляющих течение заболевания и ухудшающих прогноз [6,7].

Несмотря на то, что АД легко регистрируется, и существуют эффективные и безопасные антигипертензивные препараты (АГП), контроль АД весьма труден, однако только адекватное лечение способствует снижению риска осложнений заболевания и увеличению продолжительности жизни [8].

Целью настоящего исследования стало изучение динамики распространенности АГ среди населения России, осведомленности больных о наличии заболевания, приема АГП, эффективности лечения и влияющих на него факторов.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты 4-х обследований случайных, представительных выборок из населения различных регионов России, проведенных в 2003-2004гг, 2005-2006гг, 2007-2008гг и 2009-2010гг, в рамках Федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ”.

Формирование выборок осуществлялось в 3 этапа и включало последовательно: выбор лечебных учреждений, врачебных участков, квартир. Обследование проводил специально обученный медицинский персонал. Программа обследования была идентична на всех этапах. Численность выборок составила 30834, 20654, 11 365 и 11 340 человек, соответственно, с откликом не < 80 %. В ходе мониторинга регистрировали социально-демографические характеристики, АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), статус курения и употребления алкоголя, рост, массу тела (МТ), уровни общего холестерина (ОХС). Учитывалось наличие ПОМ и АКС: гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), гипертонической

ретинопатии, ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), других болезней сосудов, связанных с атеросклерозом, сахарного диабета (СД), болезней почек и почечной недостаточности.

При этом использовались следующие критерии АГ: систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., или больной получает АГП. Лечение считалось эффективным, если принимающий АГП пациент имел АД < 140/90 мм рт.ст. Под контролем подразумевали долю больных (%) с уровнем АД < 140/90 мм рт.ст. от общего числа больных АГ.

Статистический анализ данных проводили с помощью системы статистического анализа информации — SAS (Statistical Analysis System). Влияние факторов на эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) изучали с помощью метода логистической регрессии. В качестве референсного уровня считали отсутствие вышеуказанных факторов. Показатели стандартизованы по возрастной структуре населения Европы.

Результаты и обсуждение

За годы выполнения программы мониторингирования эпидемиологической ситуации, связанной с АГ, наблюдались прямо противоположные тенденции. Если частота инсультов, заболеваний почек достоверно уменьшилась, то распространенность СД и ИБС столь же значительно увеличилась (таблица 1).

Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди населения РФ, обследованного в 2010г, составляет 39,7 % (рисунок 1).

Полученные результаты не отличаются от данных обследования, в 2003-2004 и 2005-2006гг и 2007-2008гг — 39,5 % и 39,3 % и 39,2 %, соответственно. Сопоставляя полученные данные с результатами обследования национальной выборки, проведенного в начале 90-х годов, необходимо с сожалением отметить, что за прошедшие годы распространенность АГ практически не изменилась [4]. Наблюдаются лишь колебания этого показателя среди мужского и женского населения.

Распространенность АГ в России — одна из самых высоких в Европе. Более высокие показатели — только в некоторых республиках бывшего СССР и странах социалистического лагеря. В Литве распространенность АГ в 2002г составила 49,8 % и 39,4 % среди мужчин и женщин 35-64 лет, соответственно, в Германии — 55 % [9, 10]. Распространенность АГ в России близка к таковой среди населения Англии 35-64 лет — 42 %, афроамериканцев в США — 41,5 % и несколько выше, чем в Италии и Швейцарии — 38 % [10, 11].

Отсутствие динамики распространенности АГ в стране может быть связано как с нестабильной социально-экономической обстановкой, так и с

Таблица 1

Динамика некоторых показателей мониторинга (2003-2010 гг.)

Показатели	2003-04	2005-06	2007-08	2009-10	p
Средний возраст, лет	41,1±0,02	43,6±0,01	43,7±0,03	43,6±0,02	н/д
Среднее САД, мм рт. ст.	129,9±0,27	130,1±0,13	130,0±0,18	129,7±0,16	н/д
Среднее ДАД, мм рт. ст.	81,1±0,25	80,9±0,08	81,3±0,11	80,8±0,11	н/д
СД (%)	3,0±0,11	3,5±0,15	3,9±0,20	4,3±0,23	0,001
Заболевания почек (%)	7,1±0,16	7,2±0,21	5,1±0,24	4,0±0,23	0,001
МИ (%)	9,9±0,18	9,4±0,23	7,3±0,3	5,1±0,26	0,001
ИБС (%)	11,9±0,19	13,4±0,23	15,1±0,4	12,9±0,32	0,01
Ож (ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²), %	16,0±0,94	15,4±0,26	15,3±0,36	16,4±0,38	н/д

Примечание: р* - достоверность различий между данными обследований 2003 и 2010 гг.; ИМТ — индекс массы тела.

недостаточными усилиями в плане первичной профилактики АГ. За прошедшее время не было отмечено изменений средних уровней АД (таблица 1).

В настоящее время осведомленность больных АГ о наличии заболевания в среднем по России составляет 81,1 %, выше у женщин — 82,9 % vs 77,9 % у мужчин. В то же время, при обследовании национальной выборки были осведомлены о наличии АГ только 37,1 % мужчин и 58,5 % женщин. В Литве знают об АГ- 61,3 % больных мужчин и 67,2 % женщин, в Турции — 40,7 % среди больных обоего пола [12]. Информированность населения России превысила таковую даже среди населения США. В программе NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) 68 % лиц с АГ >18 лет знали о наличии заболевания [11]. Необходимо отметить, что данные об информированности российских больных могут быть завышенными, т. к. опрос проводили медицинские работники.

АГП в России принимают 2/3 больных — 66,1 % (таблица 2). Женщины лечатся чаще, чем мужчины: 67,1 % vs 62,4 %, соответственно.

За истекшее время частота приема АГП больными АГ увеличилась с 62,6 % при первом обследовании до 66,1 % — при четвертом. Более значительно этот показатель увеличился среди больных АГ мужчин — с 55,1 % до 62,4 % (p<0,001), в то время как среди больных женщин — с 66,2 % до 67,11 % (p<0,001). При обследовании национальной выборки в 90-е годы прошлого века лечились менее половины больных АГ женщин (46,7 %) и лишь пятая

часть больных АГ мужчин (21,6 %). В Литве среди больных АГ лечатся ~ 2/3 женщин и менее половины мужчин. Близкие показатели приема АГП отмечаются среди больных АГ в США: лечатся 58 % женщин и 52 % мужчин. В то же время, среди взрослого населения Турции лечится только треть больных АГ.

Весьма важным показателем служит эффективность лечения. Именно по уровню эффективности лечения оценивают успехи терапии. По данным настоящего обследования эффективно лечатся 23,9 %. Более высокие показатели эффективности лечения отмечаются у женщин: 27 % vs 18,3 % — у мужчин. В целом, за истекшее время эффективность лечения больных АГ не изменилась — 23,1 % и 23,9 %, соответственно. При этом среди мужчин эффективность лечения несколько снизилась с 21,3 % до 18,3 %, тогда как среди женщин, напротив, возросла с 24,2 % до 27 % (p<0,01).

Низкие показатели эффективности лечения больных АГ отмечаются в Литве: 19,7 % и 17,8 % среди женщин и мужчин, соответственно и в Турции — 20,7 % больных АГ, более высокие в США — 65,8 % у мужчин и 62,5 % у женщин.

Среди всех больных АГ контролируют уровень АД только 14,9 %, чаще больные женщины — 19,3 % vs 10,9 % среди мужчин. Сравнительно с первым исследованием этот показатель у мужчин практически не изменился (10,8 % и 10,9 %), тогда как у женщин увеличился с 13,7 % до 19,3 %. Однако если сравнить полученные результаты с теми, что наблю-

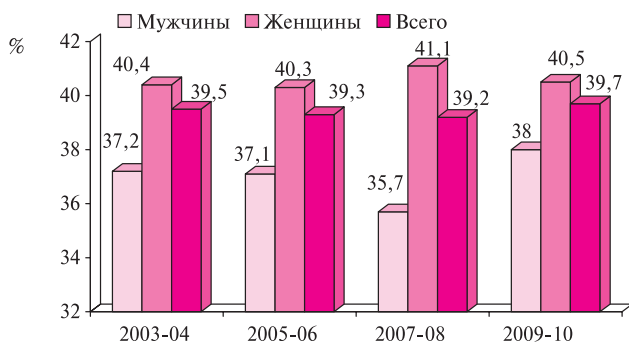


Рис. 1 Динамика распространенности АГ в России в начале XXI века.

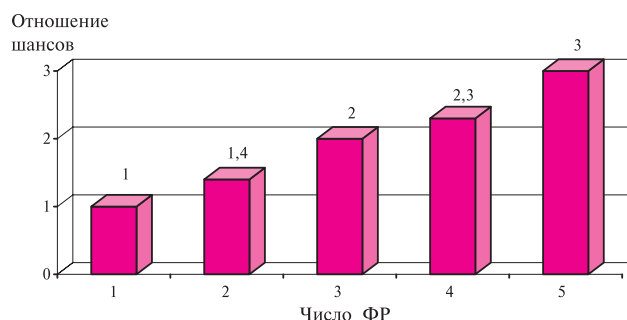


Рис. 2 Число ФР и неэффективность лечения.

Таблица 2

Динамика частоты лечения больных АГ, его эффективности и контроля АД

пол	2003-2004		2005-06		2007-08		2009-2010	
	Доля лечащихся среди больных АГ							
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	4862	55,1	2989	56,1	1649	72,1	1754	62,4***
Женщины	8233	66,2	5831	66,9	3233	79,6	3363	67,1***
Всего	13095	62,6	8820	62,9	4882	77,0	5117	66,1***
	Доля эффективно лечащихся больных АГ							
Мужчины	2974	21,3	1880	28,0	1251	24,1	1185	18,3*
Женщины	6503	24,2	4535	35,5	2800	35,2	2613	27,0**
Всего	9478	23,1	6415	31,5	4051	30,4	3799	23,9н/д
	Контроль АД у больных АГ в целом							
Мужчины	4862	10,8	2989	14,8	1649	15,6	1754	10,9н/д
Женщины	8233	13,7	5831	20,3	3233	26,1	3363	19,3***
Всего	13095	12,8	8820	17,4	4882	21,9	5117	14,9***

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность различий между данными 2003 и 2010 гг.

Таблица 3

Факторы, влияющие на эффективность лечения

Фактор	Отношение шансов	95 % ДИ	p
Образование (высшее/нет)	0,81	0,70-0,94	0,005
Алкоголь (злоупотребляют/нет)	1,33	1,9-1,62	0,006
ГХС ($>5,0$)	1,45	1,35-1,57	0,0001
ЧСС >80	1,64	1,46-1,86	0,0001
Ож (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²)	1,66	1,51-1,79	0,0001

дались в начале 90-х годов, можно отметить позитивные изменения. Эффективность лечения больных АГ женщин при обследовании национальной выборки составила 17,5 %, а мужчин — всего 5,7 %. Однако эти результаты остаются ниже, чем в США, где этот показатель составляет 33 % для мужчин и 35 % для женщин. Следует подчеркнуть, что во многих других странах контроль АГ остается весьма низким — в Турции он составляет всего 8,1 %.

Как показали международные, эпидемиологические исследования, у больных АГ требуемый эффект терапии достигается не более, чем в 40-60 % случаев [13]. Известно, что эффективность лечения и приверженность терапии зависят от наличия ФР, отягчающих течение болезни [6,14]. С этой точки зрения были проанализированы ФР, регистрируемые в программе.

Оказалось, что злоупотребление алкоголем, гиперхолестеринемия, повышенная ЧСС и, особенно, ожирение достоверно снижают эффективность лечения. Лишь у лиц с высшим образованием этот показатель на 20 % выше (таблица 3). Более того, чем больше ФР имеет пациент, тем ниже эффективность лечения (рисунок 2).

Наличие всего 2 любых ФР снижает эффективность лечения в 1,4 раза, 3 ФР снижают этот показатель в 2 раза. Полученный результат подчеркивает важность выявления и коррекции ФР у больных АГ [7].

Из препаратов, применяемых для лечения АГ (рисунок 3), на первом месте по числу назначений, как и ранее, находятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ): их принимают 63,1 % больных АГ, больше, чем при первом обследовании (62,2 %) ($p < 0,05$). Среди женщин этот показатель выше: 66,6 % vs 63,2 % ($p < 0,01$) у мужчин. На втором месте — диуретики (37,3 %) сравнительно с 39,4 % ($p < 0,01$) при первом обследовании. Далее — β -адреноблокаторы (β -АБ): их принимают 30,8 % больных. Антагонисты кальция (АК) используют, как и прежде, 14,9 % больных. Чаше стали назначать блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — 5,4 % сравнительно

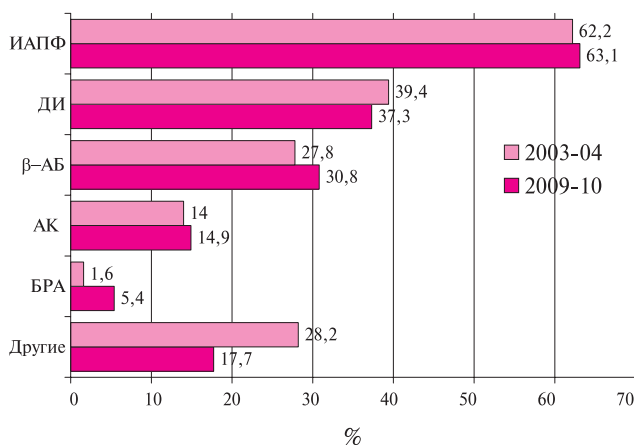


Рис. 3 Динамика назначений препаратов, применяемых для лечения АГ в России в зависимости от класса.

с 1,6 % при первом обследовании. Устаревшие препараты (группа “другие”) в настоящее время составляют лишь 17,7 % назначений, почти в 1,5 раза реже, чем при первом обследовании — 28,2 % ($p < 0,001$). Рекомендуемые 5 групп АГП используют 85 % больных АГ [6,7].

Таким образом, по материалам обследования, проведенного в рамках Федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации” в 2003-2010 гг., распространенность АГ среди населения составляет 39,7 %, и за последние годы не изменилась. Вместе с тем увеличилась доля лиц, принимающих АГП, и эффективно лечатся жен-

щин. Увеличилась также частота использования больными АГ рекомендованных препаратов. Неэффективность лечения обусловлена низким уровнем образования, злоупотреблением алкоголем, наличием ФР.

Следует отметить наблюдаемую в настоящее время тенденцию к усилению контроля за АГ, что при устойчивости процесса может привести в будущем к снижению частоты ССО.

В то же время, не удалось повлиять на распространенность АГ, что говорит о необходимости вынесения вопросов первичной профилактики в центр внимания не только врачебного сообщества, но и государства в целом.

Литература

1. Stokes J, Kannel W, Wolf P, et al. Blood pressure as risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study — 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 1): 13-8.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваск тер профил* 2002; 3: 4-8.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(1): 4-9.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. *Проф забот* 2001; 2: 3-7.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment High Blood Pressure (JNS 7). *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2008.
8. Waelder B. Treatment strategy to control blood pressure optimal in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2001; 10: 62-73.
9. Блужас Й., Тамошюнас А., Домаркене С. и др. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди населения Каунаса за 20 лет (по данным программы МОНИКА). *Кардиология* 2004; 10: 25-31.
10. Wolf-Maier K, Cooper R, Banegas J, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
11. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49: 69-75.
12. Altun B, Arici M, Zoglu GN, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertension* 2005; 23: 1817-23.
13. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295 (2): 180-9.
14. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, et al. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the For Life study. *J Hypertension* 2005; 1575-81.

Поступила 24/12-2010

Научные доказательные факты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в практическом здравоохранении (к 35-летию от начала исследования “Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения”): 35 лет — 35 уроков

А.М. Калинина

ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины”
Минздравсоцразвития РФ. Москва, Россия

Scientific evidence of cardiovascular prevention in clinical practice (35th anniversary of the study “Multi-factorial prevention of coronary heart disease in non-organised population”): 35 years — 35 lessons

A.M. Kalinina

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Прошло треть века с момента старта одного из самых крупных в России и одного из первых, уникальных, популяционных, масштабных, профилактических, проспективных, сравнительных проектов — “Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца”. Изменилась страна, люди, однако проблема предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается столь же острой. Выросло новое поколение врачей, грамотных, жаждущих новых знаний, открытий. Вместе с тем, опыт отечественной профилактической науки не всегда достаточно востребован. За прошедшие годы не было проведено научного проекта такого масштаба. Научные находки выполненных профилактических программ, полученные достижения, опыт, а, нередко, и ошибки — это тоже багаж для молодых ученых, который может служить школой мастерства. Как правило, научные публикации оформляются унифицировано, содержат факты и их доказательства, но при этом кропотливый труд исполнителей, каждодневная, многолетняя, рутинная и очень тщательная работа, позволившая в конечном итоге получить эти факты, остается в тени и не описывается — нет нужды вникать в технологию процесса, ведь основное — результат.

Поводом к написанию этой статьи послужило то, что в октябре 2010г исполнилось 35 лет с начала масштабного, кооперативного исследования, которое было в стране первым и вовлекало 7 крупных научно-исследовательских центров республик бывшего СССР, проводилось одновременно в городах — Москве, Каунасе, Киеве, Харькове, Минске, Ташкенте, Фрунзе (ныне Бишкеке). К сожалению, сегодня трудно подвести итог научного “выхода” из всего исследования, но только по Московскому центру результаты представлены более чем в 150 публикациях,

как в Российской Федерации (РФ), так и за рубежом, в 2 докторских, 7 кандидатских диссертациях, в серии методических рекомендаций и пособий для врачей. Первым руководителем проекта был проф. Глазунов Игорь Сергеевич, в последующем — проф. Чазова Лидия Викторовна. Многие сотрудники, участвовавшие в этом исследовании, за прошедшие годы сменили место работы, но школа профилактической медицины остается и продолжает воплощаться ими в практику, как в РФ, так и за рубежом.

В настоящей статье хочу поделиться некоторыми уроками, вытекающими из этого научно-практического исследования, и вспомнить в этот юбилейный год о некоторых и сегодня важных и актуальных научных доказательствах успеха и реалистичности на практике проблемы предупреждения ССЗ в российской популяции. Надеюсь, что при современной политике отечественного здравоохранения, проводимой в направлении укрепления здоровья и профилактики заболеваний, уроки прошлого будут востребованы и приняты к внедрению в современных условиях повседневной практики.

В прошлом году ушла из жизни большой ученый, самый активный исполнитель и руководитель проекта, замечательный человек, добрый и умный учитель и друг — проф. Чазова Лидия Викторовна, памяти которой хочу посвятить свой труд.

Урок 1. [Цели проекта]. Проект “Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца” был начат в середине 70-х годов прошлого века. В то время в мире не было научных доказательств, подтверждающих концепцию о факторах риска (ФР) с позиции “обратного” развития. Было хорошо известно о роли ФР в развитии заболеваний, но отсутствовал ответ на вопрос: “Возможно

©Калинина А.М., 2011
e-mail: akalнина@gnicpm.ru

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

ли путем снижения уровней основных управляемых ФР ССЗ, зависящих, в первую очередь, от поведенческих привычек, снизить показатели смертности населения". Этот вопрос был основным, одновременно решался практический вопрос внедрения — все разработки профилактических мер/технологий были осуществлены в условиях, максимально приближенных к практическому здравоохранению. Методы и технологии, применявшиеся в проекте, были уже в те годы доступными и реалистичными по ресурсному обеспечению. Исключение составляли только кадровые ресурсы — в исполнение профилактических вмешательств помимо участковых врачей были вовлечены научные сотрудники, что в последующем учитывалось при разработке практических рекомендаций.

Урок 2 [Дизайн проекта]. Для получения доказательных результатов при построении дизайна проекта были соблюдены следующие условия:

контингент (целевая группа) в проекты была выбрана по основному принципу — с максимальной "концентрацией" конечных точек (избрана популяция мужчин 40-59 лет). В московском центре проведено дополнительное сопоставление исходных данных в избранных популяциях (мужчин 40-59 лет, проживающих на территории двух поликлиник), а именно сравнение показателей смертности за 2г перед началом профилактической программы. Отсутствие различий между популяциями по этим показателям послужило одним из аргументов к выбору именно этих групп (гр.) для проведения исследования;

охват профилактическим вмешательством — вовлечение в дифференцированные профилактические вмешательства всех лиц, прошедших профилактическое обследование в гр. профилактики;

скрининговое (профилактическое) обследование — строго стандартизовано во всех центрах;

профилактическое вмешательство — обязательным условием было вовлечение максимально всех в гр. профилактики в дифференцированные мероприятия по контролю за заболеванием и ФР. Методы и технологии вмешательства между центрами не стандартизовались, что давало возможность реализовывать технологии лечения и коррекции ФР среди популяции профилактики с учетом местных особенностей и условий.

сравнение результатов в популяциях с профилактическим вмешательством и без него, т. е. в обычных условиях практического здравоохранения. В каждом сотрудничающем центре в проект были включены все лица избранной возрастно-половой гр., проживающие на территории обслуживания 2 городских поликлиник — вмешательства и сравнения;

длительность — минимальный срок многоцентрового проекта 5 лет, в последующем в каждом центре проект продолжался по региональным протоколам или завершался. В московском центре наблюдение продолжалось 15 лет;

"конечные точки" — все случаи инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и смерти от всех причин (ОС);

сбор данных — строгая ежегодная стандартизация всех методов профилактического обследования в каждом центре по единому протоколу;

статистическая обработка — единая база данных и единый аналитический центр. Этот принцип не исключал возможности анализа данных в каждом центре по собственным потребностям, что было использовано

в последующем и дало возможность получить помимо единого пула данных и регионально специфичные результаты. В частности, в Московском центре проект продолжался 15 лет, в результате чего получены важные для практики результаты.

Урок 3 [Скрининг]. Проведен стандартизованный, профилактический, сплошной скрининг избранной популяции с использованием эпидемиологических методов оценки ключевых параметров — выявление основных форм ишемической болезни сердца (ИБС): ИМ по анамнезу и результатам ЭКГ-покоя; стенокардии по вопросу ВОЗ/Rose; МИ, артериальной гипертензии (АГ) и ФР: дислипидемии (ДЛП) — гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (ГТГ), спектра липидов, курения, потребления алкоголя, избыточной массы тела (ИзМТ), низкой физической активности (НФА).

Результаты скрининга строго контролировались координационным комитетом проекта, особенно в отношении выявления случаев ИМ и МИ. Все случаи выявления ИМ и МИ рассматривались на ежегодных совместных заседаниях и оценивались по строгим протоколам ВОЗ.

Урок 4 [Скрининг — опыт московского центра].

В московском центре включены в проект 6656 человек (чел.) (отклик составил 56,3 %): в основной гр. (ОГ) активной профилактики 3488 чел. (61,8 %), в гр. сравнения (ГС) — 3168 чел. (51,3 %). Популяция ОГ в течение первых 5 лет наблюдения ежегодно полностью обследовалась по единому протоколу. Популяция ГС обследовалась выборочно — по 20 %. В ходе продолжавшегося проекта в московском центре через 7 лет проведено стандартизованное обследование 20 % выборки в обеих популяциях, через 10 лет — обследованы из обеих популяций все лица, имевшие на старте проекта возраст 40-49 лет. Всего в московском центре за 10 лет проекта с учетом дизайна, а также выбытия и отклика, проведено 11239 полных, стандартизованных, профилактических обследований наблюдавшихся популяций.

Частота контрольных профилактических визитов в ОГ определялась исходными показателями здоровья и уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР) и колебалась от 1 посещения в нед. (очень высокий риск) до 2 в год (1-2 ФР). Длительность активного профилактического вмешательства составила 5 лет. В последующем в ОГ все лечебные и профилактические мероприятия проводились участковыми врачами по индивидуальным рекомендациям, выработанным в ходе периода активной профилактики. В ГС после скринингового обследования все результаты профилактического обследования переданы врачам поликлиники, и последующая тактика определялась врачами по месту жительства по общепринятым принципам.

Урок 5 [Профилактическое вмешательство]. Объем профилактических мероприятий (первичной и вторичной профилактики), выполненных за 5 лет по данным московского центра приведен ниже.

Среди больных ИБС медикаментозное лечение получали 70,3 %, индивидуальное профилактическое консультирование и вручение памяток проведено в 92,2 %.

Среди больных АГ медикаментозное лечение получали 72,5 % больных, индивидуальное профилактическое консультирование и вручение памяток проведено в 88,2 %.

Среди курящих медикаментозное лечение получали 1,4 %, индивидуальное профилактическое консультирование и вручение памяток проведено в 74,9 %.

Лица без заболеваний, но имеющие алиментарные ФР в 75,7 % получили неоднократные профилактические консультации с вручением памяток, 1,2 % получали медикаментозное лечение.

Лица без заболеваний и ФР получили индивидуальные профилактические консультации по коррекции ФР в 78,2 %.

Урок 6 [Мониторинг проекта]. В многоцентровом проекте в течение 5 лет, а в московском центре в течение 10 лет в обеих гр. проводилась регистрация случаев ИМ, МИ и ОС, которые верифицировались по единым критериям программ ВОЗ. В московском центре после 10-летнего наблюдения по полной программе, в течение 15 лет в обеих гр. продолжалось наблюдение за случаями ОС. Смертность оценивалась в показателе на 1 тыс. чел./лет наблюдения.

Все годы наблюдения строго контролировалась численность популяции по данным адресных бюро. Все случаи смерти, ИМ и МИ оценивались коллегиально независимыми экспертами по протоколам проекта.

Урок 7 [Динамика ФР в популяции]. Динамика распространенности ФР изучалась по когортному анализу, т. е. по результатам обследования одних и тех же лиц, чтобы исключить возможные артефакты. По результатам первичного скрининга обе гр. были сопоставимы, поэтому анализ динамики ФР проводили в перекрестном сравнении — по различиям показателей между гр.

По данным московского центра многофакторное, профилактическое вмешательство по сравнению с обычным, медицинским наблюдением позволило на фоне *активного вмешательства* к концу 5 года достоверно снизить частоту курения на 25,4 %, ГХС — на 28,4 %. Важно подчеркнуть, что на фоне профилактического, многофакторного вмешательства отмечено также снижение частоты АГ, несмотря на постарение наблюдаемой когорты. К концу 5 года наблюдения средние уровни артериального давления (АД) в ОГ были достоверно ниже. В ГС наблюдался рост частоты АГ (на 10,0 %) и менее выраженное снижение (влияние возраста) частоты курения (на 15,3 %).

Наиболее трудно корригируемым ФР оказалась ИзМТ, в обеих гр. отмечена тенденция к увеличению частоты ИзМТ, однако это увеличение МТ было более выражено в ГС (на 32,4 %) по сравнению с ОГ (на 23 %).

Динамика основных ФР определила и динамику суммарного ССР по данным многомерного анализа. Суммарный риск смерти от ССЗ в ОГ снизился на 38,1 %.

В отдаленные сроки — к концу 10-го года наблюдения в ОГ частота ФР продолжала оставаться более низкой, чем в ГС: АГ на 12,6 %; курения на 14,2 %; ожирения (Ож) на 25,0 %.

Урок 8 [Динамика частоты ССЗ по данным профилактических обследований]. Распространенность ИБС за 5 лет на фоне профилактического, многофакторного вмешательства достоверно увеличилась в обеих гр., причем в ОГ в большей степени (на 56,6 %), чем в ГС (на 39,1 %). Общая причина такой динамики, конечно, постарение популяции. Следует особенно подчеркнуть, что более выраженный рост частоты ИБС в ОГ должен быть расценен как эффективность проводившегося вмешательства, поскольку такая динамика при сопоставлении с динамикой смертности отражает именно эффективность комплексных профилактических мероприятий: своевременное выявление больных ИБС, их лечение и профилактика осложнений, сохранение жизни и, как

следствие, — влияние на общественное здоровье, а именно, на рост частоты больных в популяции.

Урок 9 [Стратегии профилактики и управление программами]. Приведенные выше результаты могут быть интересны не только с позиции оценки эффективности профилактического вмешательства, но с позиции управления профилактическими программами, когда только комплекс стратегий профилактики может привести к улучшению показателей общественного здоровья и снижения не только смертности, но и заболеваемости населения.

Этот факт следует учитывать при планировании программ, включающих элементы первичной и вторичной профилактики, в которых не могут ставиться цели снижения распространенности заболевания, особенно в краткие сроки. Такие цели можно ставить только в длительных программах первичной профилактики, когда влияние вмешательств направлено на предотвращение возникновения болезни в комплексе медицинской профилактики и популяционной стратегии.

Сказанное подтверждается данными проспективного 10-летнего наблюдения. Во-первых, оказалось, что частота ИБС к концу 10 года продолжала оставаться более высокой в ОГ (18,9 %), чем в ГС (16,3 %). Выявленные различия были обусловлены более значительным увеличением частоты стенокардии напряжения (СН) в ОГ: к концу 5 года — до 7,5 %, к концу 10 года — до 11,1 %, что достоверно выше частоты СН в ГС (3,2 % и 5,6 %, соответственно). Во-вторых, показано, что хотя в обеих гр. увеличилось число больных с сочетанием ИБС и АГ, доля таких больных была больше в ОГ, чем в ГС обычного наблюдения как через 5 лет (на 25,9 %), так и через 10 лет (на 45,7 %). Это наблюдение подтверждает, что при успешном профилактическом вмешательстве, включающем оптимизацию лечения больных и коррекцию ФР в гр. риска, удастся сохранить жизнь больным и улучшить прогноз их жизни.

Урок 10 [Планирование оценки профилактических программ]. Следует еще раз подчеркнуть важность выявленных тенденций для планирования длительных профилактических программ и их оценки. На фоне клинически эффективного профилактического вмешательства в результате его позитивного влияния на прогноз частота заболеваний в популяции увеличивается, что необходимо принимать во внимание при оценке программ профилактики. Таким образом, в кратко- и среднесрочных профилактических программах не может ставиться цель снижения заболеваемости и распространенности ее в популяции или целевых гр. Приоритет постановки таких целей возможен только в длительных, профилактических, крупномасштабных программах.

Урок 11 [Динамика смертности на фоне профилактического вмешательства]. В ходе программы многофакторной профилактики ИБС в московском центре течение 5 лет в ОГ по сравнению с ГС ОС снизилась на 22,2 % ($p < 0,05$), а смертность от ССЗ — на 41,3 % ($p < 0,05$), что было обусловлено эффективностью как вторичной, так и первичной профилактики. Достоверная эффективность *вторичной* многофакторной профилактики ИБС в отношении влияния на *прогноз жизни* больных отмечена с 3 года наблюдения, и проявилась при всех формах ИБС — у больных ИМ (снижение смертности на 39,7 %), у больных СН (на 50 %), при безболевогой форме ИБС (на 66,7 %). Достоверность эффективности *первичной* профи-

лактики ИБС и прогноза жизни выявлена позднее (с 4-5 года наблюдения) и проявилась наиболее выражено при множественных ФР: ≥ 3 ФР — снижение смертности на 55,3 %, 2 ФР — на 40 %.

Урок 12 [Динамика смертности в отдаленный период]. По данным московского центра ОС оставалась более низкой в ОГ, чем в ГС и через 10 лет (на 7,3 %), через 15 лет (на 8,0 %). Различия обусловлены как мерами вторичной, так и первичной профилактики ИБС.

Важно подчеркнуть разницу в динамике смертности в подгруппах вторичной и первичной профилактики. Эти результаты могут быть полезны при планировании профилактических программ и последующей их оценке.

Как отмечено выше, начиная с 4-5 года программы профилактики, зарегистрированы достоверные различия в ОС и смертности от ССЗ вследствие мер первичной профилактики у лиц с ≥ 3 ФР. Известно наиболее частое сочетание ФР — АГ, ИзМТ и ДЛП, т. е. основные кардиометаболические ФР.

Урок 13 [Влияние различной динамики ФР на прогноз жизни и частоту ИМ и МИ]. В проекте впервые было проведено изучение прогностической значимости сходной динамики уровней ФР, на фоне направленной активной их коррекции и без нее (в ГС). Этот анализ проведен в московском центре, он стал возможным благодаря дизайну проекта, когда были получены данные стандартизованных обследований и оценки уровней ФР и оценен прогноз жизни в двух сравниваемых гр. Анализ выявил интересные и важные для практики результаты. Оказалось, что благоприятным прогнозом в последующие годы (в данном проекте оценивался прогноз за последующие 5 лет) обладает только то снижение уровней ФР, которое произошло в течение предшествующих 5 лет при целенаправленном, превентивном, медицинском воздействии. В то время как регистрируемое в популяции снижение ФР, если оно отмечается при отсутствии специальных, целенаправленных, профилактических вмешательств, не обладает прогностически благоприятным эффектом.

Больные с 2-3 степенью (ст.) АГ, у которых за 5 лет наблюдения АД нормализовалось в ОГ по сравнению с аналогичными больными (с нормализацией АД) в ГС, умирали вдвое реже, у них в 4 раза реже развивался ИМ и МИ. Эти данные можно объяснить тем, что формально регистрируемое при стандартизованных обследованиях АД и, особенно, его динамика, по когортным результатам должна анализироваться в многомерных анализах и не восприниматься только в одномерных оценках: причин снижения АД в популяции множество, в число них входят как прогностически благоприятные (лечение, улучшение клинического состояния, снижение выраженности органных изменений и т. п.), так и неблагоприятные (“обезглавленная” АГ и пр.). Найденная в данном проекте закономерность оказалась справедливой и для других ФР.

Урок 14 [Влияние различной динамики уровней ХС на прогноз жизни и частоту ИМ и МИ]. Снижение повышенного уровня общего ХС (ОХС) и особенно ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в ОГ сопровождалось в последующие годы более низкими показателями смертности и инцидента ИМ и МИ, хотя различия не носили достоверного характера, что можно, прежде всего, объяснить в данном проекте небольшим числом наблюдений. Более четкие различия получены при оценке прогностической значимости снижения концентрации

ХС в ЛНП — если это снижение происходило на фоне профилактического вмешательства (в данном проекте преимущественно немедикаментозного, диетологического), то такие лица по сравнению со “спонтанным” снижением этого показателя в последующие 5 лет в 2 раза реже умирали, причем в 2,5 раза реже от ССЗ, в 3,7 раза от ИБС и в 12,7 раз реже от онкологических заболеваний, у них достоверно реже в 12 раз регистрировался МИ и отмечена тенденция к более низкой частоте ИМ (в 1,5 раза). Выявлены интересные факты — обнаружены различия между гр. в структуре причин смерти лиц с одинаковым снижением уровня ОХС: в ОГ у лиц с исходной ГХС, нормализация которой наблюдалась через 5 лет вмешательства, в 80 % причиной смерти были ССЗ, что вполне понятно и объяснимо концепцией ФР. В ГС те, у кого через 5 лет зарегистрировано снижение уровня ОХС, в последующем в 75 % умирали от злокачественных новообразований. Интересно, что в обеих гр. оказалось, что повышение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) вне зависимости от принадлежности к гр. вмешательства было прогностически благоприятным фактом. Данные наблюдения подтверждает известный из литературы факт, что ГХС в популяции требует целенаправленных лечебно-профилактических мер, а регистрация случаев “спонтанных” снижений повышенного ОХС, особенно ХС ЛНП, без видимых причин требует особого внимания и настороженности в отношении риска развития онкологических заболеваний. Это наблюдение помимо практического значения требует дальнейших научных поисков.

Урок 15 [Влияние различной динамики курения на прогноз жизни и частоту ИМ и МИ]. Лица, продолжавшие курить на протяжении всего 10-летнего срока наблюдения в обеих гр., умирали чаще, чем бросившие курить, как в ОГ (в 3,8 раза), так и ГС (в 1,4 раза), различия могут быть отражением эффекта именно многофакторности профилактического вмешательства — отказ от курения с превентивными целями сопровождается более отчетливым улучшением прогноза на фоне снижения других основных ФР, что менее заметно при “спонтанном” отказе от курения. Наблюдение показало, что при сравнении между гр. прогноза лиц, бросивших курить, выявлена отчетливая закономерность — при превентивном отказе от курения (ОГ) по сравнению со “спонтанным” отказом от курения была в 5 раз меньше ОС, частота ИМ и МИ.

Урок 16 [Влияние различной динамики ИзМТ на прогноз жизни и частоту ИМ и МИ]. Снижение ИзМТ — индекс Кетле (ИК) $< 30,0$, на фоне профилактики немедикаментозными мерами, в основном коррекцией питания, по сравнению с сохранившимися ИзМТ в этой гр. сопровождалось более низкой ОС, смертностью от ССЗ, злокачественных новообразований и более низкой частотой ИМ. В ГС при снижении ИзМТ наблюдалась тенденция к увеличению смертности от злокачественных новообразований. Полученные данные согласуются с литературными и служат основанием к продолжению изучения проблемы, особенно прогностического значения и особенностей динамики ФР при многофакторном, профилактическом вмешательстве, а также к разработкам более активных и действенных методов и средств профилактики ФР.

Урок 17 [Стратегия высокого риска]. В данном исследовании показана реальность реализации стратегии высокого риска в условиях практического здравоохране-

ния. Показатели ОС и смертности от ССЗ за 15 лет наблюдения сохраняли достоверные различия между ОГ и ГС особенно среди лиц исходно высокого ССР. Эти данные демонстрируют *накопление положительного эффекта первичной профилактики ССЗ и доказывают возможность первичного предупреждения этих заболеваний*, в первую очередь ИБС, методами и средствами, доступными в условиях реальной практики первичного звена здравоохранения. Свидетельствуют они и о том, что проявление эффективности первичной профилактики возможно только при длительном ее проведении. Правоммерно предполагать, что внедрение принципов доказательной медицины в реальную практику превентивной кардиологии через единые протоколы профилактики, стандарты, руководства и рекомендации позволит повлиять на негативные тенденции в показателях здоровья, как отдельных индивидуумов, так и населения, особенно при высоком ССР.

Урок 18 [Частота ИМ и МИ]. В московском центре показано, что на фоне многофакторной профилактики частота возникновения ИМ в ОГ по сравнению с ГС имела тенденцию к снижению, однако среди больных ИБС (вторичная профилактика) частота ИМ снижалась достоверно на 46,6 %, что следует трактовать как позитивный эффект профилактики — снижение летальности ИМ сопровождается увеличением числа больных с данным осложнением, оставшихся в живых.

Стенокардитический синдром у больных ИБС в отношении развития ИМ оказался прогностически менее благоприятным признаком, чем наличие только ЭКГ-изменений ишемического типа без болей в грудной клетке.

В целом в ОГ частота ИМ за 10 лет была на 17,9 % ниже, чем в ГС, а среди больных ИБС — на 41,0 % ниже.

В первые 5 лет в ОГ отмечена тенденция к снижению частоты МИ по сравнению с ГС на 27,7 %. В последующие годы эта разница продолжала увеличиваться и к концу 10-го года наблюдения достигла достоверных различий (на 29,2 %). Наиболее выраженные и достоверные различия по частоте развития МИ, как и ожидалось, выявлены на фоне комплексной профилактики среди больных АГ (на 36 %).

Урок 19 [Отсроченные и отдаленные эффекты вторичной профилактики ИБС]. При длительном проспективном наблюдении выявлено, что наиболее пролонгированным эффектом профилактические меры (комплекс мер коррекции ФР и медикаментозное лечение) обладают у больных с нечастыми приступами стенокардии, без перенесенного ИМ. Таким образом, прогноз жизни и развития осложнений у больных ИБС определяют не только форма заболевания и его клиническая выраженность, но и наличие ФР, особенно АГ, а также успешность их коррекции.

Урок 20 [Прогноз жизни больных АГ 2-3 ст. и частоты ИМ и МИ]. Согласно протоколу исследования активное медикаментозное и немедикаментозное лечение проводилось при АГ 2-3 ст. Из числа таких больных удалось охватить комплексными лечебно-профилактическими мероприятиями 79,5 %. Однако, только 61,9 % больных продолжали лечение более половины всего срока вмешательства (3 года) и только 43,0 % наблюдались полные 5 лет. Эти результаты необходимо учитывать при планировании профилактических программ, что было учтено в разработках научных подходов к профилактике

в последние годы, включающих в качестве обязательных и меры по повышению приверженности пациентов выполнению врачебных назначений и соблюдению рекомендаций (обучающие программы для пациентов, школы, обучение врачей методам консультирования и т. д.). ОС больных АГ, приверженных врачебным назначениям, оказалась вдвое ниже, чем больных, отказавшихся от дальнейшего наблюдения, на 49,6 %. Усилия в любой программе профилактики, предполагающей длительное наблюдение, должны быть направлены не только на содержание профилактических мер, но и на *повышение приверженности пациентов* предлагаемому лечению, соблюдению рекомендаций в течение длительного времени. Вместе с тем, даже при указанном выше неполном охвате пациентов всеми запланированными программой мероприятиями удалось получить достоверный эффект превентивных мер и повлиять на прогноз больных.

За первые 5 лет на фоне программы профилактики среди больных АГ в ОГ по сравнению с ГС оказалась достоверно ниже ОС на 43,3 %, смертность от ССЗ на 51,1 %, смертность от ИБС на 48,3 % и смертность от других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на 58,7 %. Полученные данные могут быть расценены как одни из первых, показавшие интегральность активного медицинского профилактического вмешательства на примере больных АГ 2-3 ст. Показано, что, влияя на взаимосвязанные поведенческие ФР у этой категории (питание, привычки, двигательную активность) и лечение активно выявленных больных оказалось возможным получить улучшение прогноза жизни не только за счет ССЗ, но и ряда других ХНИЗ, с общими ФР.

За 10 лет наблюдения различия по прогнозу больных АГ между гр. уменьшились, хотя в ОГ сохранилась тенденция к более низким показателям ОС (на 4,3 %) и смертности от ССЗ (на 2,1 %). Данное наблюдение на примере больных АГ свидетельствует, что лечебно-профилактические вмешательства должны стать более активными и быть рутинной, повседневной практикой врачей первичного звена.

Профилактическое вмешательство у больных АГ позволило достоверно снизить частоту развития ИМ на 32,5 % и инсульта на 36,0 %.

Регулярность лечения позволила снизить и летальность осложнений, в частности на 46,1 % частоту ИМ, среди регулярно наблюдавшихся по сравнению с отказавшимися от выполнения врачебных назначений. Профилактическое вмешательство, включающее комплекс мер по снижению ССР, позволяет снизить риск и продлить жизнь больным АГ.

Урок 21 [Прогноз разных форм ИБС и многофакторная профилактика]. В проекте было получено убедительное подтверждение, что наиболее прогностически неблагоприятной формой ИБС оказалась осложненная форма течения заболевания — смертность и частота повторных осложнений была наивысшей у больных, перенесших ИМ. В отношении развития первого ИМ при ИБС наиболее опасной формой оказалась СН по сравнению с безболевым течением заболевания (БИБС). Сравнительный анализ силы влияния различных характеристик и ФР на прогноз жизни при ИБС позволил выявить кластер наиболее значимых показателей. Наибольшее прогностическое значение у этой категории лиц имели: наличие стенокардии, ее продолжительность, сочетания с изменениями на ЭКГ-покоя и АГ. Менее значимыми для прогноза

жизни больных ИБС по сравнению с перечисленными характеристиками были такие ФР, как курение, уровень ФА и ИзМТ.

Прогноз больных с ИМ+СН+АГ. Смертность больных ИБС + СН + АГ была в 2,2 раза выше, чем при ИБС без СН и АГ. Смертность больных при ИБС в сочетании со СН и рубцовыми изменениями на ЭКГ наступала чаще, чем при отсутствии этих симптомов, причем риск смерти был наиболее высок в первые годы после их выявления. Профилактическое вмешательство позволило продлить жизнь наиболее тяжелой в прогностическом отношении категории больных — смертность при ИБС + СН + АГ на фоне профилактики оказалась на 27 % ниже, чем при обычном лечении, частота повторного ИМ в 2,2 раза реже. Однако эти различия были наиболее выражены на фоне активного профилактического вмешательства, в период, когда больные активно наблюдались и им назначались необходимые профилактические меры. В отдаленный период различия в прогнозе между гр. уменьшились, что убедительно демонстрирует необходимость пожизненного активного контроля течения болезни при осложненных формах, в частности после перенесенного ИМ, особенно при сочетании с АГ, СН и рубцовыми изменениями на ЭКГ. Иными словами, при тяжелом течении ИБС динамическое наблюдение не может иметь ограничительных сроков, а должно проводиться пожизненно.

Прогноз больных ИМ без СН и АГ. Смертность больных ИБС с ИМ в анамнезе, но без СН и АГ на фоне профилактики оказалась на 45 % ниже, чем при обычном наблюдении. Различия в прогнозе были менее выражены при более легком течении ИБС после ИМ (при отсутствии АГ, СН и глубоких рубцовых изменений на ЭКГ).

Прогноз больных СН без ИМ в анамнезе. Риск развития ИМ у этой категории больных в популяции оказался наивысший при сочетании с АГ, ГХС, ИзМТ, что подтверждает основные положения концепции ФР и при наличии симптомов заболевания, но с неосложненным течением. Наличие СН, особенно частота болевых приступов, по сравнению с БИБС прогнозировали более высокий риск смерти в ближайшие 5 лет. У больных при ежедневных приступах СН по сравнению с аналогичными больными с редкими приступами СН (< 1 раза в нед.) в 5 раз чаще развивался первичный ИМ, причем 84 % этих осложнений возникли уже в первые 5 лет наблюдения. Наличие у больных СН ишемических ЭКГ-изменений не оказало достоверного влияния на прогноз за весь 10-летний период наблюдения. Однако все случаи развития ИМ у этой категории больных приходятся на первые 5 лет наблюдения. Существенное влияние на прогноз жизни больных СН без ИМ в анамнезе и риск первичного ИМ оказало наличие ФР — наличие основных ФР практически параллельно их количеству повышало риск смерти от всех причин, от ССЗ и риск первичного ИМ у этих больных — при 1 ФР в 1,5-1,7 раза, при 2 ФР — в 2,1-3,4 раза. На фоне профилактического вмешательства (первые 5 лет) отмечено улучшение прогноза при СН без ИМ в анамнезе вне зависимости от частоты приступов. Однако отдаленный прогноз оказался более благоприятен только у больных СН с редкими приступами. Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что больные СН с частыми приступами, не имеющие в анамнезе ИМ, также как и больные ИМ в анамнезе должны пожизненно наблюдаться врачами и они требуют ком-

плексного вмешательства, как медикаментозного, так и немедикаментозного.

Прогноз больных БИБС. Наличие у больных ИБС ишемических изменений на ЭКГ при отсутствии у них ИМ в анамнезе и СН было прогностически в 3-4 раза более неблагоприятным при сочетании с АГ. В этой категории в 2 раза чаще развивался ИМ и МИ, особенно с летальным исходом. Профилактическое, многофакторное вмешательство снижало ОС у этой категории больных на 33 %, смертность от ССЗ на 39 %. Необходимо отметить, что в популяции эта категория больных ИБС (безболевого течения) в большинстве остается невыявленными, если не проводятся массовые профилактические осмотры и не регистрируется ЭКГ-покоя. Здесь важно сделать особое замечание в отношении спорного вопроса — а именно, насколько целесообразно массовое снятие ЭКГ-покоя при профилактических осмотрах? Исходя из полученных данных, следует, что применение этого метода обследования обосновано. Однако необходимо уточнить, что в данном проекте целевая гр. — это мужчины > 40 лет. Как показал анализ, при БИБС наибольший риск (осложнений, смерти) и, соответственно, наибольший полученный эффект от своевременного профилактического вмешательства обнаружен при сочетании БИБС с АГ. Опираясь на полученные данные, можно сделать заключение, что массовая регистрация ЭКГ при профилактических/диспансерных осмотрах клинически целесообразна и прогностически оправдана в особых целевых гр., к которым, несомненно, должны быть отнесены мужчины > 40 лет, лица с повышением АД, вероятно, все возрастно-половые гр. (данное исследование не включало этого вопроса).

Урок 22 [Прогноз лиц без ИБС в зависимости от сочетания ФР и многофакторная профилактика]. Анализ прогностического значения сочетания ФР и влияния на него профилактического вмешательства проведен среди кластера обследованных лиц без признаков ИБС. Сочетание ФР во всех случаях обнаруживало наличие АГ: 2 ФР — это чаще всего АГ+ГХС или АГ+ИзМТ, 3 ФР — АГ+ГХС+ИзМТ (или курение). В качестве единственного ФР у мужчин 40-59 лет чаще обнаруживалось курение или НФА. Показано, что наличие 3 ФР по сравнению с отсутствием ФР увеличивало у лиц без ИБС риск ОС в 5 раз, риск смерти от ССЗ — в 6 раз, риск ИМ — в 8 раз, риск МИ — в 10 раз. Профилактическое, многофакторное вмешательство отчетливо подтвердило правильность выбранной тактики, т. к. снижение риска ОС, в первую очередь от ССЗ, было отмечено у лиц с сочетанием 3 ФР, причем с увеличением срока наблюдения этот эффект не только сохранялся, но и становился более выраженным. Иными словами первичная профилактика в системе здравоохранения не только теоретически важна, необходима, но и реалистична, что показано в данном проекте. При этом важно отметить, что, несмотря на то, что целевая гр. в описываемом исследовании для первичной профилактики (мужчины > 40 лет), казалось бы, слишком стара (первичная профилактика согласно современным принципам должна начинаться как можно в более раннем возрасте) оказалось возможным снизить риск заболеваний и осложнений. Таким образом, коррекция ФР ССЗ не только возможна, но и целесообразна среди клинически бессимптомного населения и должна быть неотъемлемой

частью комплекса мер контроля за заболеваниями в системе здравоохранения.

Урок 23 [От многофакторной к интегральной профилактике]. Объектом профилактического вмешательства в проекте многофакторной профилактики ИБС были и больные, и лица с ФР. Выделенные для вмешательства ФР поведенческого характера имеют интегральный характер — являются общими не только для ССЗ, связанных с атеросклерозом — ИБС, цереброваскулярные заболевания, АГ, но и для целого ряда ХНИЗ, такие ФР, как курение, ИзМТ, НФА. В этой связи изучение прогноза при сочетании ФР, симптомов ХНИЗ и влияния на них профилактического вмешательства представляет особый интерес и тактическое значение для практики.

Урок 24 [Прогностическое значение клинических симптомов респираторных нарушений]. При превентивном отказе от курения уже в ближайшие годы в 3,5 раза снижалась выраженность симптомов хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) с 27,2 % до 7,7 % и улучшались показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Вместе с тем, среди тех, кто за эти годы закуривал вновь, в 4 раза стали чаще встречаться симптомы хронического бронхита (ХБ) с 4,0 % до 16,0 %. Обнаружена прямая связь между наличием и выраженностью респираторных симптомов с прогнозом жизни. Больные с ХБ в 3,7 раза чаще умирали от заболеваний легких, в целом, в 7 раз чаще от ХОБЛ, в 2,8 раза — от злокачественных новообразований, в 2 раза — от ССЗ. Результатом этого фрагмента проекта является то, что показана высокая прогностическая значимость выявления респираторных симптомов и их связь с курением. Инструментов для выявления этих симптомов был стандартный вопросник на основе рекомендаций ВОЗ. Полученные данные позволяют рекомендовать данный вопросник для включения в обязательные профилактические обследования взрослой популяции для формирования целенаправленных профилактических мероприятий. Проспективное наблюдение показало, что в ОГ отмечены тенденции в отношении улучшения прогноза жизни больных в исходно выявленными симптомами ХОБЛ. Важным выводом из этого наблюдения явилось заключение о том, что превентивных мер, проводившихся в данном проекте, оказалось недостаточно в отношении улучшения прогноза жизни больных ХОБЛ. Такими мерами помимо отказа от курения должны быть комплексы оздоровления, включая медикаментозное лечение. Профилактика осложнений ХОБЛ должна начинаться с более молодого возраста. Вместе с тем надо отметить, что и методически, чтобы оценить превентивные меры в отношении ХОБЛ, необходимы специфичные индикаторы оценки, а не только прогноз жизни. Данное исследование эти вопросы не изучало, но позволило сформулировать проблему для дальнейшего исследования.

Урок 25 [Прогностическое значение клинических симптомов одышки]. Наличие одышки оценивалось по стандартному вопроснику на основе рекомендаций ВОЗ. Одышка оценивалась по ст.: I ст. — появление одышки только при быстрой ходьбе, II ст. — одышка при обычной ходьбе. Анализ показал, что наличие одышки II ст. оказалось в 3 раза более неблагоприятным признаком в отношении риска ОС, в 4 раза — в смерти от ССЗ, в 4 раза — смерти от ХОБЛ, в 1,7 раза — смерти от злокачественных новообразований. Лица с одышкой I ст. занимали промежуточное положение по прогнозу жизни между теми, у кого симптомы одышки не наблюдались

и теми, у кого была одышка II ст. Достоверных различий между гр. по прогнозу больных с симптомами одышки получено не было за исключением одного наблюдения — более тяжелые больные в гр. профилактики проживали более длительно, чем в гр. обычного лечения, где больные с выраженной одышкой умирали в сроки, ближайшие от начала наблюдения. Отсутствие достоверных различий между гр. свидетельствует о необходимости проведения целенаправленных диагностических и лечебных длительных мер у этой категории лиц, где недостаточно только антикурительной профилактики. Вместе с тем, полученная высокая прогностическая значимость вопросника на выявление одышки, причем стратифицированная по ст. выраженности также как и вопросника на выявление симптомов ХОБЛ, служит основанием рекомендовать этот инструмент для обязательного включения в процедуры профилактических/диспансерных осмотров взрослого населения, особенно мужчин.

Урок 26 [Прогностическое значение спирометрических показателей ФВД]. Продemonстрировано, что показатели ФВД носят интегральный прогностический характер. При 5-летнем сроке наблюдения показано, что прогноз жизни находится практически в прямой зависимости от показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Сходные тенденции обнаружились и по показателю форсированного объема выдоха в 1 сек (ФОВ1). Причем, эти зависимости формируются как за счет ССЗ, так и злокачественных новообразований. Длительное, 10-летнее наблюдение подтвердило и продемонстировало эти зависимости более отчетливо и достоверно, показав, что снижение показателя ФЖЕЛ в большей ст. прогнозирует риск смерти от ССЗ, а снижение ФОВ1 — от злокачественных новообразований. Полученные результаты убедительно свидетельствуют об интегральности прогностического значения респираторных симптомов и показателей ФВД, что, следует принимать во внимание, прежде всего, при формировании программ профилактических скринингов и выявления гр. повышенного риска для целенаправленного профилактического вмешательства.

Урок 27 [Прогностическое значение толерантности к физической нагрузке (ТФН)]. Анализ ТФН проведен по результатам 551 пробы с ФН в московском центре среди лиц, включенных в проспективное наблюдение, среди которых у 414 не было клинических и анамнестических признаков ИБС. Как и ожидалось, наиболее низкая продолжительность ТФН прогнозировала в 5 раз более высокий риск ОС, но преимущественно за счет ССЗ (в 10,8 раз). Риск развития ИМ также оказался в 5 раз выше при наименьшей продолжительности ТФН, особенно в отношении ИМ со смертельным исходом (в 8,3 раза). Наименьшие показатели ТФН имели лица с АГ, ГХС, курящие и с низкой МТ. Многомерный анализ позволил выявить, что показатели ТФН имеют независимое самостоятельное и интегральное прогностическое значение, что может быть учтено в формировании алгоритмов оценки риска в ходе профилактических обследований взрослого населения.

Урок 28 [Прогностическое значение привычки к употреблению алкоголя]. Проблема употребления алкоголя и его влияния на риск заболеваний весьма активно обсуждается в научной и популярной литературе, особенно в последние годы, когда начинается реализация политики государства по ужесточению мер контроля за потреблени-

ем алкогольных напитков. В этой связи напоминание результатов проекта многофакторной профилактики, по этой проблеме может быть полезным. По результатам одномоментного профилактического обследования всего контингента обнаружено, что ~ 10 % мужчин потребляли алкоголь практически ежедневно, причем среди лиц с начальным образованием этот показатель в 4 раза выше, чем среди лиц с высшим образованием. По данным одномоментного обследования показано, что в популяции обследованных при частом потреблении распространенность ИБС в 1,5 раза была меньше, что может быть оценено как негативный факт, т. к. правомерно предположить, что если ИБС развивается у лиц, часто употребляющих алкоголь, то исходы заболевания могут быть более фатальными, чем у лиц, редко употребляющих алкоголь, что и сопровождается “накоплением” в популяции редко пьющих лиц и имеющих ИБС. Высказанное предположение может быть подтверждено данными одномоментного обследования, что среди лиц, часто употребляющих алкоголь была выше частота основных ФР, влияющих на прогноз, в частности АГ, курения. Окончательно на этот вопрос, безусловно, отвечает только проспективное наблюдение, которое показало, что наивысшие показатели ОС, смертности от ССЗ и злокачественных новообразований имеют лица, полностью отрицавшие потребление алкогольных напитков, а наивысшие (кроме смертности от злокачественных новообразований) — часто употребляющие. Причиной смерти при частом употреблении алкоголя были травмы и несчастные случаи, в ряде случаев — отравление алкоголем. Анализ патологоанатомических данных умерших от алкогольного отравления лиц показал, что эти лица были более молодого возраста и у половины умерших (53 %) обнаруживались незначительные поражения коронарных артерий (КА) — сужение не более 20 % просвета. Чрезмерное потребление алкоголя сокращало жизнь у наблюдаемого контингента в среднем на 4 года. Наиболее прогностически неблагоприятным фактором чрезмерное потребление алкоголя оказалось в развитии МИ. Профилактическая программа выявила, что чрезмерное потребление алкоголя является серьезным барьером в реализации профилактического вмешательства, т. к. оказалось возможным улучшить прогноз жизни только у категории лиц с умеренным потреблением алкогольных напитков, что, прежде всего, следует объяснять разной приверженностью выполнению врачебных назначений.

Урок 29 [Многомерное прогнозирование риска ОС и профилактика]. В модель многомерного анализа (множественную логистическую функцию) включены следующие переменные: возраст, уровни АД, статус курения, частота употребления алкоголя, наличие ИБС, форма ИБС, сочетание ФР, принадлежность к популяции вмешательства. Проведен сравнительный анализ расчетного (ожидаемого) риска и фактически наблюдаемого. Оказалось, что в ГС получено практически полное совпадению рисков ОС (риск фактический оказался на 2,7 % выше ожидавшегося). В ОГ фактически наблюдавшийся риск был на 9,1 % ниже ожидавшегося для данной популяции с учетом исходного профиля ФР. Полученные данные могут служить подтверждением интегральности мер многофакторной профилактики в отношении прогноза жизни в целом.

Урок 30 [Многомерное прогнозирование риска смерти от ССЗ и профилактика]. В модель многомерного анализа (множественную логистическую функцию)

включены те же переменные, что и в модель, представленную выше: возраст, уровни АД, статус курения, частота употребления алкоголя, наличие ИБС, форма ИБС, сочетание ФР, принадлежность к популяции вмешательства. В ОГ фактически наблюдавшийся риск смерти от ССЗ оказался на 31,6 % ниже ожидаемого, что, несомненно, доказывает влияние в популяционной ОГ преимущественно на этот показатель прогноза (риск смерти от ССЗ). В ГС получено полное совпадение рисков, т. е. не найдено отличий фактического и ожидаемого показателей риска смерти от ССЗ.

Урок 31 [Многомерное прогнозирование риска смерти от злокачественных новообразований и профилактика]. В модель многомерного анализа (множественную логистическую функцию) включены те же переменные, что и в модель представленную выше. В обеих гр. получено полное совпадение ожидаемых и фактических рисков смерти от злокачественных новообразований, что, с одной стороны, свидетельствует о специфичности проводимых профилактических мер, прежде всего, по отношению к риску ССЗ, с другой стороны, демонстрирует отсутствие возможно негативного влияния на прогноз мер многофакторной профилактики. Хотя, необходимо отметить, что в данном профилактическом исследовании меры профилактического вмешательства преимущественно носили немедикаментозный характер, и вероятность их негативного влияния на прогноз была минимальной. В современных условиях при проведении длительных профилактических программ, когда в практику внедряются меры первичной профилактики, в т.ч. и медикаментозные, следует особенно внимательно формировать индикаторы их оценки и включать в качестве обязательных регистрацию не только целевых показателей действенности предлагаемых (изучаемых) мер, но и проводить полный контроль исходов и их причин.

Урок 32 [Сохраненные годы жизни в программе многофакторной профилактики ИБС]*.

В ОГ в целом при расчете на 1 тыс. чел. в течение 5 лет активного вмешательства удалось сохранить 52,5 года жизни, что за 10 лет составило 147,4 лет.

Первичная профилактика — в течение 5 лет удалось сохранить 49,9 лет жизни, за 10 лет — 132,5 года.

Вторичная профилактика — в течение 5 лет эффект в отношении сохраненных лет жизни оказался небольшим — 14,3 года, но за 10 лет этот показатель составил 124,5 года. Полученные различия, безусловно, требуют изучения и углубления анализа. Эти данные неоспоримо подтверждают, что коррекция ФР, во-первых, обладает отсроченным во времени эффектом, что проявилось в данном исследовании, прежде всего у больных ИБС, во-вторых, свидетельствуют, что снижение суммарного ССР является важным принципом любого профилактического вмешательства, как среди здоровых, так и среди больных ИБС. Следует также подчеркнуть, что в годы выполнения программы многофакторной профилактики отсутствовали современные эффективные средства контроля за заболеваниями, связанными с атеросклерозом с доказательным влиянием на прогноз, что могло также отразиться на полученных результатах этого анализа. Сказанное, прежде всего, может иметь отношение к активной гиплипидемической терапии у больных ИБС, в частности, статинами.

* Представленные в данном разделе результаты получены при вторичном анализе результатов программы многофакторной профилактики ИБС (post-hoc analysis), выполненном к.м.н. Концевой А.В.

Урок 33 [Основные итоги проекта]. Таким образом, впервые в России на популяционном уровне изучена результативность комплексного (немедикаментозного и медикаментозного) вмешательства и оценена медицинская эффективность длительной первичной и вторичной профилактики ИБС в больших сопоставимых гр. населения, как на фоне проведения многофакторной профилактики, так и в отдаленные сроки.

Доказана непосредственная и отдаленная эффективность активного многофакторного профилактического вмешательства в отношении смертности от ССЗ и основных ХНИЗ, а также частоты развития ИМ, МИ и суммарного ССР.

Получено научное подтверждение и развитие концепции о ФР ССЗ, подтвержден интегральный характер некоторых ФР, связанных с поведением человека, его привычками и образом жизни (в первую очередь привычки к курению, нерационального питания) не только в отношении риска развития и смерти от ССЗ, но и других ХНИЗ.

В ходе контролируемого, сравнительного, многолетнего, проспективного исследования получены данные о реалистичности и эффективности многофакторной первичной и вторичной профилактики ИБС в системе здравоохранения (мер медицинской профилактики). Подтверждено, что стратификация популяции важна для дифференциации профилактических мер и должна быть внедрена уже непосредственно в ходе массовых профилактических/диспансерных обследований взрослого населения для выбора наиболее рациональной тактики вмешательства.

Урок 34 [Организационные итоги проекта и современность]. Как было описано выше (урок 1), в реализацию проекта были вовлечены специально обученные кадровые ресурсы (научные сотрудники), что позволило проводить квалифицированное профилактическое вмешательство, включая профилактическое консультирование (индивидуальное и групповое) и другие виды профилактических мероприятий, в последующем сформирова-

но предложение о необходимости организационных перемен в учреждениях практического здравоохранения — выделения функций по профилактике заболеваний в отдельную функциональную обязанность, что было реализовано в приказах Минздрава об открытии в лечебно-профилактических учреждениях кабинетов профилактики. Идея в последующие годы была активно воспринята, развивалась, особенно в середине и конце 90-х годов, создавались кабинеты профилактики, кабинеты профилактики ХНИЗ, координационные центры профилактики ХНИЗ, центры мониторинга и профилактики курения, вредных привычек среди детей и подростков (приказы Минздрава № № 364, 295, 344 и др.). К сожалению, последующие социально-политические перемены в стране не способствовали закреплению и престижу развития этих структур, ряд приказов был отменен; отсутствие целевого финансирования привело практически к их полному забвению. Только в последние годы процесс получил новое развитие и активизацию в рамках Национального проекта “Здоровье”, в создании центров здоровья, в целевых программах, направленных на формирование здорового образа жизни среди населения. Хочется надеяться, что накопленный в стране научный опыт профилактических программ, в частности программы многофакторной профилактики ИБС не будет забыт и окажется востребованным, а заинтересованные специалисты найдут полезным использовать и внедрить в практику здравоохранения уроки прошлых лет.

Урок 35 [Уроки жизни — вместо заключения]. В выполнении исследования принимало участие большое число научных сотрудников и врачей практического здравоохранения во всех сотрудничавших центрах. Сегодня вспоминаются многие из коллег, с которыми за долгие годы проекта возникли профессиональные и дружеские контакты. Думаю, что не будет ошибкой, если выскажу свое мнение о том, что принимать участие в таких масштабных проектах приносит бесценный профессиональный опыт и навыки, а сотрудничество с широким кругом коллег — это счастье для его участников.

Поступила 12/10-2010

Факторы риска и пути профилактики острого инфаркта миокарда у персонала предприятий атомной промышленности

Ю.В. Семенова^{1,3}, Р.М. Тахауов^{1,2*}, А.Б. Карпов^{1,2}, Т.М. Литвиненко^{1,3}, Д.Е. Калинин^{1,2}

¹Северский биофизический научный центр ФМБА России. Северск, Россия;

²ПНИЛ “Радиационная медицина и радиобиология” ТНЦ СО РАМН. Северск, Россия; ³Клиническая больница № 81 ФМБА России. Северск, Россия

Myocardial infarction: risk factors and preventive measures in nuclear industry workers

Yu.V. Semenova^{1,3}, R.M. Takhauov^{1,2*}, A.B. Karpov^{1,2}, T.M. Litvinenko^{1,3}, D.E. Kalinkin^{1,2}

¹Seversk Biophysics Research Centre. Seversk, Russia;

²Research Laboratory “Radiation Medicine and Radiobiology”, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Seversk, Russia; ³Clinical Hospital No. 81. Seversk, Russia

Цель. Оценить взаимосвязь радиационной составляющей с вероятностью развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у персонала предприятия атомной промышленности; выделив факторы риска (ФР) развития ОИМ, наметить пути профилактики в организованной популяции.

Материал и методы. Проспективное, популяционное исследование, начавшееся в 1998г и продолжается в настоящее время. В период 2001–2006 гг. диагноз ОИМ был верифицирован у 1665 человек (чел.), в т.ч. 439 случаев у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора. Для исследования “случай-контроль” случайным образом были отобраны 380 случаев ОИМ у работников СХК (263 чел. из персонала основных производств, и 117 чел. из персонала вспомогательных производств). Использовали внутрибольничные “контроли”. Каждый чел. был описан 65 переменными, включавшими характеристики социального статуса, набор факторов риска (ФР), наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, включая уровень общего холестерина, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения.

Результаты. Было установлено, что в группе (гр.) персонала предприятия атомной промышленности при наличии традиционных ФР ОИМ, существенным фактором в патогенезе заболевания являются условия индивидуального накопления дозовой нагрузки, а не сами величины суммарных доз внешнего облучения.

Заключение. Для улучшения системы профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и смертности от ОИМ в организованной популяции, необходимо формировать гр. “риска” с учетом наиболее значимых ФР заболевания. Для персонала предприятия атомной промышленности, помимо конвенционных (артериальная гипертония, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет), таковыми являются условия формирования дозы облучения (возраст начала облучения, продолжительность экспозиции).

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, факторы риска, “малые” дозы ионизирующего излучения.

Aim. To assess the associations between radiation exposure and the risk of acute myocardial infarction (AMI) in nuclear industry workers; to identify the risk factors (RFs) of MI; to suggest relevant preventive measures in this organised population.

Material and methods. This ongoing prospective population-based study started in 1998. Over 2001–2006, AMI was diagnosed in 1665 patients, including 439 cases with previous radiation exposure. The case-control analysis included randomly selected AMI cases in 380 workers of the Siberian Chemical Complex (263 and 117 people involved in the main and auxiliary production processes, respectively) and in-hospital controls. For every participant, 65 parameters were registered, including socioeconomic characteristics, RFs, co-morbidities, biochemical parameters (such as total cholesterol), main clinical data, and the total radiation dose.

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: mail@sbrc.ru

Тел./факс: +7(3823)99-40-01, 99-40-02

[^{1,3}Семенова Ю.В., ^{1,2}Тахауов Р.М. (*контактное лицо) — ¹директор, ²руководитель, ^{1,2}Карпов А.Б., ^{1,3}Литвиненко Т.М., ^{1,2}Калинкин Д.Е.].

Results. In nuclear industry workers with traditional RFs of AMI, the important risk determinant was not the total radiation dose, but the individual features of radiation dose accumulation.

Conclusion. To improve the effectiveness of AMI morbidity and mortality prevention in this organised population, the risk groups should be defined on the basis of the most important RFs. For nuclear industry workers, these RFs include not only traditional risk predictors (arterial hypertension, smoking, hypercholesterolemia, diabetes mellitus), but also the individual features of radiation dose accumulation (age of initial radiation exposure, exposure duration).

Key words: Acute myocardial infarction, risk factors, “low” radiation doses.

Одной из основных причин инвалидности и смертности населения промышленно развитых стран продолжает оставаться атеросклероз. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), среди причин смерти удельный вес сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, в развитых странах составляет 45,6 %, при этом первое место занимает атеросклероз коронарных артерий (КА), который является причиной ишемической болезни сердца (ИБС) в 95 % случаев [10].

В патогенезе ССЗ принимают участие множество факторов, как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Эти факторы, во-первых, ассоциируются с большим распространением заболевания; во-вторых, связаны с большей частотой возникновения новых случаев ИБС; в-третьих, воздействие на эти факторы (их контроль) приводит к уменьшению риска развития ИБС, поэтому их принято называть факторами риска (ФР). Необходимо отметить, что ФР одинаковы для всех ССЗ [7].

Наряду с широко известными и достаточно хорошо изученными ФР ССЗ: гиперлипидемия (ГЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, низкая физическая активность (НФА), ожирение (Ож), сахарный диабет (СД), в последние годы все большее внимание уделяется оценке роли и рангового места, в патогенезе основных заболеваний, факторам антропогенной и техногенной природы. Среди техногенных факторов особо можно выделить ионизирующее излучение (ИИ). Повышенный интерес к эффектам радиационного воздействия обусловлен, прежде всего, тем, что в последнее время человечество все шире использует атомную энергию, что вовлекает в контакт с ней все больший контингент “профессионалов” (работники предприятий атомной индустрии) и населения [9]. При этом следует подчеркнуть, что современные технологии атомного производства и действующие нормы радиационной безопасности предполагают воздействие на человека исключительно низких уровней облучения.

Публикации о действии низких уровней облучения на организм человека в целом и на сердечно-сосудистую систему (ССС), в частности, немногочисленны и противоречивы. В последние годы активно обсуждается наличие особых клеточных эпигенетических эффектов действия ИИ в отноше-

нии мало обновляющихся тканей. Эти эффекты состоят в массовом скачкообразном переходе клеток популяции в новое устойчивое состояние, для которого характерно длительное повышение вероятности гибели клеток. Имеются сведения, что уже при однократном радиационном воздействии в дозе 0,25-0,5 Гр регистрируются подобные изменения со стороны клеток эндотелия кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры сосудистой стенки [2].

Наибольшие трудности представляет оценка зависимости “доза-эффект” для низких уровней облучения (в диапазоне “малых” доз). При этом по заключению Научного комитета по действию атомной радиации при ООН (НКДАР) невозможна прямая экстраполяция данных, полученных в эксперименте. Ответ на поставленный вопрос могут дать только эпидемиологические исследования, выполненные на достаточно крупных когортах лиц, подвергавшихся долговременному радиационному воздействию низкой интенсивности. В настоящее время нет однозначного мнения относительно наличия избыточного риска развития мозгового инсульта (МИ) в облученной популяции [1]; связи ИБС с радиационным воздействием [3]; особенностей морфологических изменений в сердечной мышце, коронарных артериях (КА), аорте при летальных исходах вследствие ИБС в группах (гр.) работников, подвергавшихся профессиональному хроническому облучению в разных дозах (суммарные дозы 0,3-9,0 Гр) [8].

В этой связи, вопрос о вкладе ИИ в патогенез ССЗ, и в частности острых коронарных катастроф, например, острого инфаркта миокарда (ОИМ), требует дальнейшего комплексного изучения.

Закрытое административно-территориальное образование (ЗАТО) Северск вполне соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ для изучения эпидемиологии ОИМ [11]. Город расположен компактно и занимает относительно небольшую площадь, практически неизменную на протяжении длительного времени. Число жителей города является величиной относительно постоянной, составляя в изучаемый период 1998-2007 гг. в среднем 110400 человек (чел.). Противоестественная убыль населения в тот же период составила в среднем 2,5 чел. на 1 тыс. жителей в год. На территории города расположен крупнейший в мире комплекс производств атомной индустрии — Сибирский

Таблица 1

Клиническая характеристика групп, сформированных для исследования “случай-контроль”

Показатель	“Случай” (n=64)	“Контроли”(n=201)
Возраст, годы	47,2±4,3	45,2±3,2
Стаж работы на СХК	24,0±9,5	19,9±8,3
Возраст начала стажа	23,5±8,8	25,3±7,5
ИМТ, кг/м ²	28,9±4,2	27,1±3,6
Количество лиц, имевших ИДК (%)	43,8	40,3
Количество курящих (%)	81,3	58,0 *
Количество лиц с Ож (%)	40,6	17,4*
Количество больных АГ (%)	62,5	35,8*
Стаж АГ	4,5 ± 3,8	2,1±1,3

Примечание: * отмечены статистически значимые различия в сравниваемых гр.; ИМТ — индекс массы тела; ИДК — индивидуальный дозиметрический контроль.

Таблица 2

Относительный риск развития ОИМ у мужского персонала СХК

Факторы риска	Распространенность среди “контролей”, %	Распространенность среди “случаев”, %	ОШ (95 % ДИ)
АГ	39,1	68,9	3,4 (2,52;4,73)
Курение	48,1	67,9	2,9 (1,67;3,28)
Злоупотребление алкоголем	54,0	71,3	2,1 (1,54;2,90)
ГХС	46,4	63,5	2,0 (1,37;2,93)
СД	4,2	7,1	1,7 (0,88;3,44)
СДВО	-	-	1,4 (0,59;3,45)*
НФА	56,0	63,4	1,4 (1,00;1,85)
Психозомоциональное напряжение	48,3	56,6	1,1 (0,83;1,55)
Ож	22,6	29,1	0,7 (0,50;1,21)

Примечание: *- рассчитано для пятой по отношению к первой квинтили вариационного ряда параметров СДВО у лиц, имеющих данные индивидуального дозиметрического контроля.

химический комбинат (СХК), персонал которого в процессе производственной деятельности подвергался длительному воздействию ИИ в диапазоне “малых” доз. Таким образом, возможно проведение исследований по оценке динамики заболеваемости и смертности различных гр. населения, а также изучение медицинских последствий хронического воздействия “малых доз” ИИ на состояние ССС.

Цель настоящего исследования: оценить взаимосвязь радиационной составляющей с вероятностью развития ОИМ у персонала крупного предприятия атомной промышленности; выделить наиболее значимые ФР развития ОИМ для изучаемой гр. и определить пути профилактики заболевания.

Материал и методы

Информация о коронарных катастрофах среди взрослого населения ЗАТО Северск > 20 лет собиралась в соответствии с программой “Регистр ОИМ”, созданной ВОЗ в 1968г и дополненной результатами прижизненных, современных методов обследования больных ИБС и динамического наблюдения за ними. Работа является проспективным, популяционным исследованием, начавшимся в 1998г и продолжающимся в настоящее время. Методика сбора информации была подробно описана ранее [5]. Сравнение показателей заболеваемости, а также оценка распространенности и влияния ФР ССЗ производились в различных гр.: персонал основных производств (имеющий профессиональный контакт с источниками

ИИ) и персонал вспомогательных производств (не имеющий контакта с источниками ИИ).

По итогам проспективного, когортного исследования заболеваемости ОИМ в “закрытой” популяции г. Северска по программе ВОЗ “Регистр ОИМ” в период 2001-2006 гг. диагноз ОИМ был верифицирован у 1665 чел., в т.ч. 439 случаев у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора. В когортном исследовании отмечено статистически значимое повышение риска развития ОИМ для персонала, подвергающегося длительному воздействию внешнего γ -излучения, по отношению к персоналу без такового (с сопоставимой возрастно-половой структурой) [6].

Для уточнения вклада радиационного фактора в патогенез ОИМ в исследование “случай-контроль” были отобраны 380 случаев ОИМ у мужчин-работников СХК. Все случаи ОИМ верифицированы по критериям ВОЗ как “определенный” и “возможный” инфаркт. Для каждого “случая” по методу случайных чисел был подобран “контроль” из числа пролеченных в стационарах города в исследуемый период. “Контроль” выбирался таким образом, чтобы год рождения у “случая” и “контроля” отличался не более чем на 5 лет при условии отсутствия ОИМ в анамнезе и по результатам обследования в стационаре. Для всей гр. “случаев” было отобрано по одному “контролю” (n=387). Для мужчин 40-50 лет для исключения вероятной ошибки при использовании внутрибольничного контроля был организован субанализ с использованием множественных контролей (в соотношении 64 “случая” — 201 “контроль”). Факт контакта с источниками ИИ для обеих гр. уточнялся ретроспективно (после развития заболевания и после вклю-

чения в исследование) по данным регионального медикодозиметрического регистра в соответствии с правилами проведения подобных исследований. Среди “случаев” контактировали с источниками ИИ 263 чел., среди “контролей” к персоналу основных производств отнесены 217 чел. У “случаев” суммарная накопленная доза общего внешнего облучения составляла в среднем 23,0 мЗв (интерквартильный размах от 7,4 до 132,9 мЗв). У “контролей” суммарная накопленная доза общего внешнего облучения составляла в среднем 25,8 мЗв (интерквартильный размах от 7,5 до 93,2 мЗв). “Случаи” и “контроли” были сопоставимы по возрастному-половому составу, социально-экономическим параметрам, уровню обследованности. В гр. больных ОИМ по сравнению с работающими мужчинами без ОИМ была выше частота всех основных анализируемых ФР ССЗ (таблица 1). Каждый человек был описан 65 переменными, включавшими характеристики социального статуса, набор ФР, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, включая уровень общего холестерина (ОХС), основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения.

Исследование взаимосвязи между дискретными, качественными признаками с вычислением отношения шансов (ОШ) развития ОИМ проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислением значения критерия Пирсона χ^2 , а также значения показателя силы связи двух качественных признаков коэффициента ϕ . Для сравнения параметров распределения количественных признаков в нескольких гр. использовали дисперсионный анализ с фиксированными уровнями факторов с последующим попарным сравнением уровней с помощью линейных контрастов Шеффе. При отклонении распределения от нормального использовали непараметрические критерии: однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, медианный тест, ранговую корреляцию Спирмена.

Для возрастной гр. 40-50 лет субанализ проводился путем построения уравнений логистической регрессии. Особое внимание данному возрастному интервалу уделялось в силу того, что именно этот возраст представляет наибольшую социальную значимость, при этом целенаправленные мероприятия по диагностике и профилактике осложнений наиболее значимых заболеваний в указанной возрастной гр. может реально повлиять как на показатели смертности, так и на показатели заболеваемости. Как известно, логистическая регрессия позволяет оценивать уравнения связи между факторами и зависимой качественной переменной, имеющей ≥ 2 градаций [4]. В настоящей работе первая градация зависимой переменной отвечала наличию ОИМ, вторая — его отсутствию. Оценка коэффициентов логистической регрессии производилась с помощью прямого и обратного пошагового алгоритма (критические уровни значимости для включения и исключения предикторов принимались равными 10 %). Ранжирование предикторов, включенных в уравнение логистической регрессии, производилось по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Степень согласия фактических значений зависимых качественных признаков и значений, предсказанных с использованием уравнения логистической регрессии, производили с помощью показателя D-Зомера (Somer's D).

Результаты и обсуждение

Не все анализируемые ФР были достоверно связаны с ОИМ, их вклад в патогенез заболевания у пер-

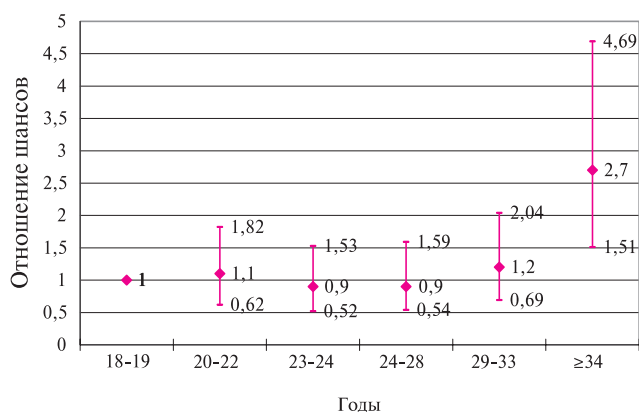


Рис. 1 Относительный риск развития ОИМ среди мужского персонала основного производства СХК в зависимости от возраста начала облучения.

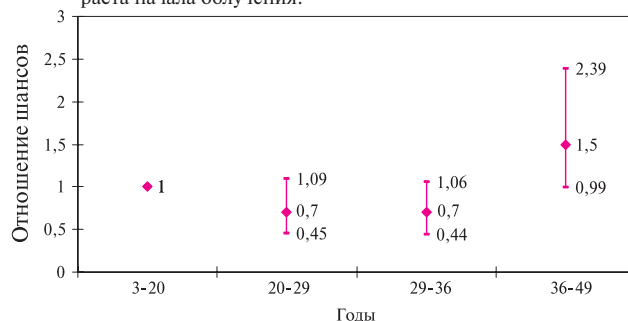


Рис. 2 Относительный риск развития ОИМ среди мужского персонала СХК в зависимости от стажа облучения.

сонала предприятия атомной промышленности существенно отличался. У мужчин-работников СХК наиболее тесной оказалась связь перенесенного ОИМ с АГ и курением. В равной степени повышали вероятность развития ИМ злоупотребление алкоголем и гиперхолестеринемия (ГХС). Не зарегистрирована значимая связь ОИМ с повышением психоэмоционального напряжения и НФА. Шансы развития ОИМ у лиц с Ож были практически те же, что и у лиц без этих ФР. Малая распространенность СД среди мужчин обусловила широкий доверительный интервал (ДИ) для точечной оценки ОШ этого ФР. Хотя для радиационного воздействия, оцениваемого по суммарной дозе внешнего облучения (СДВО), было установлено умеренное увеличение риска развития ОИМ, широкий ДИ, указывающий на малое количество случаев, лишил точечную оценку риска статистической значимости (таблица 2).

Для объяснения механизмов возникновения ОИМ при пролонгированном профессиональном внешнем γ -излучении в диапазоне доз до 1 Зв, дополнительно было рассчитано, как изменяется ОШ при наличии одного “традиционного” ФР (ГХС и АГ) и при воздействии сочетания “традиционного” ФР с техногенным (ИИ). Последнее потенцировало негативное влияние “традиционных” ФР ССЗ, что приводило к повышению коэффициентов риска у лиц, имеющих “традиционный” и техногенный факторы, по отношению к персоналу, имеющему только нерадиационный ФР: для ГХС

Таблица 3

Предикторы ОИМ у мужского персонала СХК 40-50 лет

ФР	Коэффициенты уравнения регрессии	Стандартная ошибка	χ^2	Уровень значимости
САДmax	0,0786	0,0181	18,87	<0,0001
Возраст начала облучения	0,1406	0,0482	8,52	0,0035
КА	0,9120	0,2698	11,42	0,0007
Стаж/возраст начала стажа	1,9563	0,6610	8,75	0,0031
СД	2,3851	0,7895	9,12	0,0025

Примечание: Somer's D=0,805.

ОШ=1,9(1,3;2,9), для ГХС + ИИ ОШ=2,5(1,7;3,2); для АГ ОШ=3,1(2,2;4,6), для АГ + ИИ ОШ=3,9(2,8;5,2).

По результатам логистического регрессионного анализа с использованием множественных контролей было установлено, что предикторами (наиболее значимыми ФР для данной гр.) развития ОИМ у мужчин 40-50 лет являются как “традиционные” ФР: коэффициент атерогенности (КА), СД, максимальное систолическое артериальное давление (САД), так и параметры, связанные с техногенным воздействием (таблица 3). В совокупности эти предикторы предсказывали развитие заболевания в 90,1 % случаев. Абсолютные величины, традиционно характеризующие профессиональный контакт с ИИ (СДВО, стаж работы на основном производстве), не вошли в число предикторов развития ОИМ, как и возраст пациента.

При анализе взаимосвязи заболеваемости ОИМ и изучаемых ФР у мужского персонала основного производства СХК было выявлено, что предикторами развития ОИМ в порядке возрастания по степени значимости являлись: САД [ОШ 1,08 (1,04;1,12)]; возраст начала профессионального облучения [ОШ 1,15 (1,05;1,27)]; КА [ОШ 2,49 (1,47;4,22)]; отношение стажа работы к возрасту начала облучения [ОШ 7,07 (1,94;25,84)]; СД [ОШ 11,7 (5,34;99,4)]. Хотя вероятность развития ОИМ, несомненно, повышается с возрастом, последний не вошел в число предикторов для мужчин 40-50 лет, что, очевидно, связано с узостью возрастного диапазона.

Из представленных данных следует, что у мужского персонала СХК вероятность возникновения ОИМ повышалась в следующих случаях:

- при увеличении САД, т. е. по мере прогрессирования ст. АГ (β -коэффициент=0,0786);
- при увеличении возраста начала контакта с источниками ИИ (β -коэффициент=0,1406), т. е. при найме на предприятие атомной промышленности в более старшем возрасте;
- при увеличении КА, т. е. по мере прогрессирования ст. ДЛП (β -коэффициент=0,9120);
- при увеличении отношения “стаж/возраст начала стажа” (β -коэффициент=1,9563), что происходит при увеличении стажа работы в контакте с источниками ИИ либо при начале контакта в молодом возрасте;
- при наличии СД (β -коэффициент=2,3851).

Для того чтобы уточнить пороговые значения вновь введенных количественных характеристик техногенного воздействия были рассчитаны ОШ в подгруппах мужчин, образованных в соответствии с квартилями или сикстилями распределения возраста начала облучения, стажа облучения. Тем самым была использована стратификация данных, предусматривающая количественную оценку ст. наблюдаемых ассоциаций по четко определенным и однородным слоям наиболее важных характеристик индивидуальной динамики накопления дозовой нагрузки. ОШ в первой сикстили распределения принимали равным 1,0, а ОШ в остальных подгруппах рассчитывали по отношению к первой.

На рисунке 1 представлены точечные оценки ОШ развития ОИМ у мужчин в сикстилях распределения возраста начала облучения (медиана вариационного ряда 24; интерквартильный размах: 20;30). Из представленных данных видно, что имеет место постепенное нелинейное повышение риска развития ОИМ по мере увеличения возраста начала контакта с источниками ИИ у персонала. При анализе зависимости ОШ развития ОИМ от величины возраста начала облучения статистически значимое повышение риска получено лишь в шестой сикстили (по отношению к первой). Можно сделать заключение, что избыточный риск развития ОИМ у трудоспособных мужчин возникает при начале контакта с источниками ИИ после 33 лет. Это может объясняться тем, что с увеличением возраста происходит снижение резервных возможностей гомеостаза и, как следствие этого — накопление сопутствующей патологии. В этой связи, внезапное добавление нового ФР к уже имеющимся может вызвать прогрессирование нарушений в ССС и преждевременное (опережающее возраст) развитие коронарной катастрофы у мужчин < 50 лет. Описанное многими авторами повышение коэффициентов заболеваемости ОИМ в старших возрастных гр. (> 60 лет) по сравнению с младшими наблюдалось в когортном исследовании [5,6]. Однако наибольший интерес вызывали причины избыточного риска ОИМ у высококвалифицированных, трудоспособных профессионалов, не достигших пожилого возраста.

Хотя риск развития ОИМ не повышался плавно в квартилях распределения продолжи-

тельности облучения (медиана вариационного ряда 29; интерквартильный размах: 20;36), прирост риска развития ОИМ получен для последней квартили (рисунок 2). Нужно отметить, что наблюдаемое увеличение не достигло статистической значимости, хотя нижняя граница 95 % ДИ близка к единице (0,99). Следовательно, риск развития ОИМ у персонала основного производства повышается после 36 лет работы в контакте с источниками ИИ. Активные диагностические мероприятия по выявлению ИБС целесообразны у мужчин, работающих на основном производстве с 18-20-летнего возраста, после 54-56 лет, соответственно, для своевременного предупреждения осложнений, представляющих угрозу для жизни. При увеличении возраста и, соответственно стажа работы, напрямую связанного с экспозицией профессионального облучения, вероятность развития ОИМ закономерно увеличивается в силу, как накопления негативного груза “традиционных” ФР ССЗ, так и в силу потенцирования их действия дополнительным ФР — ИИ техногенного происхождения.

Таким образом, по результатам исследования “случай-контроль” для персонала СХК только некоторые конвенционные ФР были достоверно связаны с развитием ОИМ. Статистически значимую связь имели курение, АГ, злоупотребление алкоголем, ДЛП, СД. Говоря о воздействии техногенного ФР, можно отметить, что хотя контакт с ИИ повышал риск развития ОИМ в 1,6 раза, широкий ДИ точечной оценки не позволил убедительно связать возникновение заболевания с радиационным фактором. Однако последний потенцировал негативное влияние “традиционных” ФР ССЗ, что приводило к повышению коэффициентов риска на 30-60 % у лиц, подвергающихся воздействию “традиционного” и техногенного ФР, по сравнению с персоналом, имеющим только конвенционные ФР.

В существующей методической литературе априори признается, по крайней мере, возможность негативного влияния ИИ на состояние ССС. На основании полученных данных можно сделать вывод, что наиболее рациональным и обоснованным служит подход, предусматривающий максимально полный учет имеющихся ФР развития ССЗ, включая техногенную составляющую. На основании этого должно происходить формирование гр. риска с последующим проведением в них мероприятий по целенаправ-

ленному выявлению ССЗ (на доклинической или клинической стадии), коррекции нарушений и последующему мониторингу. Проведенные расчеты позволили конкретизировать практические рекомендации по формированию гр. “риска” по ОИМ среди персонала предприятий атомной индустрии с последующей работой цеховой терапевтической службы в рамках стратегии “высокого риска”. Для персонала предприятий атомной промышленности таковыми, помимо конвенционных ФР, являются условия формирования дозы облучения: возраст начала облучения, скорость накопления дозы облучения, продолжительность экспозиции. У мужчин 40-55 лет, контактировавших с источниками γ -излучения в диапазоне доз, регламентированных действующими нормами радиационной безопасности (10-50 мЗв в год за любые последовательные 5 лет) в молодом возрасте (< 20 лет) или при начале контакта с источниками ИИ в зрелом возрасте (> 33 лет) даже при небольшой суммарной дозе облучения, целесообразно проведение активных диагностических мероприятий по выявлению скрытых форм ИБС, а также активная ранняя профилактическая работа по снижению индивидуального суммарного ССР у каждого работающего.

Заключение

С целью совершенствования системы профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и смертности от ОИМ, рекомендуется проводить формирование гр. “риска” с учетом наиболее значимых ФР данного заболевания. Для персонала предприятий атомной промышленности таковыми, помимо “традиционных” — курение, АГ, злоупотребление алкоголем, ГХС, СД, являются условия формирования дозы облучения — возраст начала облучения, продолжительность экспозиции облучения. Избыточный риск развития ОИМ возникает при начале контакта с источниками ИИ > 33 лет либо после 36 лет профессионального облучения. У работников предприятия атомной промышленности, имеющих длительный стаж работы в контакте с источниками ИИ или при начале контакта с источниками ИИ в зрелом возрасте при наличии конвенционных ФР, необходимо использование современных методов выявления ИБС даже при отсутствии жалоб для своевременного предупреждения острых коронарных катастроф.

Литературы

1. Бушманов А.Ю. Оценка риска развития мозгового инсульта при воздействии ионизирующего излучения. Мед радиол радиац безопасность 1998; 43(2): 35-8.
2. Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей. Мед радиол радиац без 2003; 48(6): 5-15.
3. Кабашева Н.Я., Окладникова Н.Д., Мамакова О.В. Причины летальных исходов и морфологическая характеристика сердечно-сосудистой системы в отдаленный период после хронического облучения. Кардиология 2001; 11: 78-81.
4. Леонов В.П. Наукометрия статистической парадигмы экспериментальной биомедицины. Вестник Томского государственного университета, Серия "Математика. Кибернетика. Информатика" 2002; 275: 17-24.
5. Семенова Ю.В, Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Заболеваемость острым инфарктом миокарда персонала радиационно-опасных производств. Здравоохранение РФ 2005; 3: 16-9.
6. Семенова Ю.В, Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Клинико-эпидемиологический анализ вероятности развития острого инфаркта миокарда у персонала радиационно-опасных производств. Радиационная биология. Радиационная экология 2006; 2: 24-30.
7. Beaghlhole R, Bonita R. Basic Epidemiology. Geneva: WHO 1994; 260 p.
8. Bolotnikova M, Koshurnikova N, Komleva N, Budushchev EB. Mortality from cardiovascular diseases among male workers at the radiochemical plant of the "Mayak" complex. Scien Tot Environ 1994; 142: 29-31.
9. Fajardo LF, Berthronq M, Anderson RE. Radiation pathology. Oxford: Oxford University press 2001; 165-80.
10. Nordet P, Fernande Z, Britto JE. Backgraund Epidemiological information In WHO. IcFc study of pathobiological Deferminants of atherosclerosis in youth. 1997: 35-42.
11. World Health Orqnization. Myocardial Infarction Community Reqisters. Copenhagen: WHO, 1976.

Поступила 13/04-2009

Оценка эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от показателей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ш.В. Ахадов¹, Г.Р. Рузбанова^{1*}, Г.С. Молчанова², С.Н. Хорева²

¹Городская поликлиника № 81. Москва, Россия; ²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. Москва, Россия

Effectiveness of an angiotensin II receptor blocker losartan as mono- and combined therapy in hypertensive patients with various levels of renin-angiotensin-aldosterone system activity

Sh.V. Akhadov¹, G.R. Ruzbanova^{1*}, G.S. Molchanova², S.N. Khoreva²

¹City Polyclinic No 81, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirovsky Moscow Region Institute of Clinical Research. Moscow, Russia

Цель. Определить место применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на примере лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ), распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови, у которых препараты будут более эффективными по антигипертензивному эффекту и степени нормализации показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы. В исследование были включены 399 больных с эссенциальной АГ. Возраст больных составил 18-65 лет, в среднем $53,4 \pm 7,6$ лет, систолическое артериальное давление (САД) в среднем $194,8 \pm 8,8$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) $114,8 \pm 4,8$ мм рт.ст. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом.

Результаты. Лозартан в дозе 50 мг/сут. снижал ДАД у больных с АРП $0,22 - 1,0$ нг/мл/час с уровнем ПКА/АРП = 5-23 на 9,5 % и с АРП $1,0-3,0$ нг/мл/час с нормоальдостеронизмом на 7,4 %, в остальных подгруппах больных — от 22,1 % до 32 %. Снижение ПКА при применении БРА прямо пропорционально зависит от исходного уровня ПКА и обратно пропорционально от степени реактивного повышения АРП. У больных с АРП $< 0,22$ нг/мл/час происходит “ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”.

Заключение. Лозартан в дозе 50 мг/сут. в монотерапии приводит к нормализации АД у всех больных АГ, кроме больных с нормоальдостеронизмом. Комбинация лозартана с нифедипином ретард оказывает большой спектр действия и выраженный антигипертензивный эффект. Комбинация лозартана с атенололом эффективна у всех больных с повышенной активностью симпатoadrenalовой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин, альдостерон, лозартан.

Aim. To study the role of angiotensin II receptor blockers (ARB), in particular, losartan, in mono- and combined therapy of patients with arterial hypertension (AH) and various renin-angiotensin profiles. To identify the patients with maximal effectiveness of antihypertensive treatment and maximal improvement in the levels of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) parameters.

Material and methods. The study included 399 patients, aged 18-65 years (mean age $53,4 \pm 7,6$ years), with essential AH and mean levels of systolic and diastolic blood pressure (SDP, DBP) of $194,8 \pm 8,8$ and $114,8 \pm 4,8$ mm Hg, respectively. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were measured by radio-immune methods.

Results. Losartan (50 mg/d) reduced DBP in patients with PRA $0,22-1,0$ ng/ml/h and PAC/PRA 5-23 by 9,5% ($p < 0,05-0,01$); in patients with PRA $1,0-3,0$ ng/ml/h and normoaldosteronism — by 7,4% ($p < 0,05-0,01$); in all the other subgroups — by 22,1-32% ($p < 0,01$).

©Коллектив авторов, 2011
e-mail — Gala0608@rambler.ru

[¹Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. (*контактное лицо) — заместитель главного врача по лечебной работе, ²Молчанова Г.С. — с.н.с. лаборатории гормонов, ²Хорева С.Н. — врач функциональной диагностики поликлинического отделения].

Conclusion. During ARB treatment, PAC reduction positively correlated with baseline PAC levels and negatively correlated with the magnitude of reactive PRA elevation. In patients with PRA <0,22 ng/ml/h, anti-aldosterone effect of ARB was attenuated. Losartan monotherapy (50 mg/d) normalised BP in all AH patients, with an exception of individuals with normoaldosteronism. The combination of losartan with nifedipine retard demonstrated wide therapeutic spectrum and good antihypertensive effect. The combination of losartan and atenolol was effective in all patients with increased sympatho-adrenal system activity.

Key words: Arterial hypertension, renin, aldosterone, losartan.

Большинство эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) реализуется через активацию рецепторов ангиотензина первого типа (АТ1 рецепторы), представленных в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК), в сердце, легких, головном мозге, печени, почках, надпочечниках и гонадах. АТ1 рецепторы связываются с целым рядом внутриклеточных сигнальных молекул, включая фосфолипазы А2, С и Д, аденилатциклазу, потенциал-зависимые кальциевые каналы и большое количество киназ, принимающих участие в фосфорилировании. В зависимости от типа клетки и органа подобная стимуляция приводит к вазоконстрикции, увеличению секреции альдостерона, повышению тонуса симпатической нервной системы, гипертрофии кардиомиоцитов и ГМК сосудов, активации фиброза и апоптоза, стимуляции воспаления, активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, продукции и высвобождению реактивных форм кислорода. Блокада АТ1 рецепторов ведет к повышенному образованию АТII и АТ-(1-7), что вызывает дополнительную стимуляцию АТII и АТх-рецепторов. Рецепторы АТII представлены также практически во всех органах, но в основном в ткани головного мозга и в надпочечниках. Их стимуляция вызывает вазодилатацию и ингибирование пролиферации ГМК, натрийурез, активацию синтеза оксида азота (NO) как через брадикинин-зависимый, так и брадикинин-независимый механизмы [1-4].

По результатам завершившихся исследований было сделано заключение о том, что блокаторы рецепторов АТII (БРА) менее эффективны в профилактике инфаркта миокарда (ИМ), чем другие антигипертензивные препараты (АГП) [5]. Однако эта позиция не получила подтверждения в опубликованных позднее всесторонних мета-анализах, которые показали одинаковую частоту ИМ в сравнении с другими препаратами [6,7]. В новом мета-регрессионном анализе BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration) оказалось, что БРА оказывают ровно такие же, связанные со снижением артериального давления (АД), благоприятные эффекты на коронарные события, как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), однако последние могут иметь некоторое благоприятное влияние, не связанное с АД [8]. БРА

являются препаратами первого ряда наряду с ИАПФ, антагонистами кальция (АК), диуретиками (Д) и β -адреноблокаторами (β -АБ) для лечения неосложненной артериальной гипертензии (АГ). В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) [9] круг применения БРА значительно расширился и включает в себя лечение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), после перенесенного ИМ, диабетической нефропатией (ДН), протеинурией/микроальбуминурией (МАУ), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляцией предсердий (ФП), метаболическим синдромом (МС) и имеющих кашель при приеме ИАПФ [9].

Цель этой работы — выяснить место применения БРА лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных АГ, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови, у которых препараты будут более эффективными по антигипертензивному эффекту и степени (ст.) нормализации показателей РААС.

Материал и методы

В исследование были включены 399 больных с эссенциальной АГ 2-3 ст. с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром ЕОАГ/ЕОК 2007 [9]. Возраст больных — 18-65 лет, в среднем $53,4 \pm 7,6$ лет, мужчин — 143, женщин — 256, систолическое АД (САД) в среднем составило $194,8 \pm 8,8$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) $114,8 \pm 4,8$ мм рт.ст. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом (ОКС), острым ИМ, развившимся менее чем за 3 мес. до включения в исследование, врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью — креатинин плазмы > 160 мкмоль/л, активными заболеваниями печени — уровень аланин-трансферазы, аспартат-трансферазы ≥ 3 раза выше нормы, сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД-1, СД-2) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), симптоматической АГ.

Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов “CJS” (Франция) в активном состоянии больных после 30 мин отдыха в положении сидя в 8-9 ч утра. За норму АРП было принято 1,0-3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл или 50-230 пг/мл). Перевод

Таблица 1

Действие БРА L. 50 на уровень АРП, ПКА, АД и ОПСС у больных НР АГ

			НР АГ			
			АРП = 0,22 – 1,0			
			АРП < 0,22	ПКА/АРП = 5 - 23	ПКА/АРП = 23,1 - 50	ПКА/АРП = 50,1 - 106 и гиперальдостеронизм
АРП (нг/мл/час)	До лечения	0,18 ± 0,04	0,78 ± 0,23	0,35 ± 0,04	0,52 ± 0,3	
	Через 1 мес	1,72 ± 0,6	1,08 ± 0,5	0,89 ± 0,1	2,1 ± 0,2	
	после лечения	(↑856%)**	(↑38,5%)*	(↑154,3%)**	(↑303,8%)**	
ПКА (нмоль/л)	До лечения	0,64 ± 0,08	0,38 ± 0,2	0,52 ± 0,17	1,6 ± 0,3	
	Через 1 мес	0,79 ± 0,04	0,24 ± 0,12	0,30 ± 0,08	0,68 ± 0,2	
	после лечения	(↑23,4%)*	(↓36,8%)**	(↓42,3%)**	(↓57,5%)**	
САД/ДАД (мм рт.ст.)	До лечения	214,6 ± 5,8	214,0 ± 7,2	218,2 ± 6,4	226,4 ± 7,2	
		121,8 ± 4,2	116,0 ± 6,2	124,4 ± 3,8	120,8 ± 6,1	
	Через 1 мес	142,4 ± 7,2 (↓33,6%)**	180 ± 3,8 (↓15,9%)**	158,2 ± 7,6 (↓27,5%)**	142,8 ± 5,4 (↓37%)**	
	после лечения	86,0 ± 4,6(↓29,4%)**	98,6 ± 4,2 (↓9,5%)*	98,1 ± 5,4 (↓22,1%)**	82,2 ± 6,1(↓32%)**	
ОПСС (дн.см.сек-5)	До лечения	2624 ± 226	2004 ± 152	2450 ± 264	2462 ± 182	
	Через 1 мес	1610 ± 241	1628 ± 134	1640 ± 174	1484 ± 182	
	после лечения	(↓40%)**	(p > 0,05)	(↓33,1%)**	(↓39,7%)**	

Примечание: * - p < 0,05 - 0,01; ** - p < 0,01

Таблица 2

Действие БРА L. 50 на уровень АРП, ПКА, АД и ОПСС у больных НР и ГР АГ

		НР АГ		ГР АГ	
		АРП = 1,0 - 3,0		ПКА/АРП ≥ 5	ПКА/АРП < 5
		Нормоальдостеронизм	Гиперальдостеронизм		
АРП (нг/мл/час)	До лечения	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,2	3,5 ± 0,3	11,4 ± 3,6
	Через 1 мес	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,2	4,9 ± 0,2	16,6 ± 4,8
	после лечения	(p > 0,05)	(↑30%)*	(↑40,0%)**	(↑43,1%)*
ПКА (нмоль/л)	До лечения	0,54 ± 0,1	1,2 ± 0,08	0,72 ± 0,12	0,84 ± 0,18
	Через 1 мес	0,44 ± 0,08	0,72 ± 0,1	0,42 ± 0,18	0,50 ± 0,22
	после лечения	(↓28,5%)*	(↓40%)**	(↓41,7%)**	(↓40,5%)**
САД/ДАД (мм рт.ст.)	До лечения	182,6 ± 6,8	186,8 ± 6,2	228,4 ± 5,2	220,6 ± 5,6
		110,4 ± 4,6	114,6 ± 3,2	125,4 ± 7,8	124,6 ± 6,4
	Через 1 мес	164,2 ± 5,8 (↓10,1%)*	131,4 ± 5,2 (↓29,7%)**	166,8 ± 8,2 (↓27%)**	162,6 ± 4,8 (↓26,3%)**
ОПСС (дн.см.сек-5)	До лечения	1824 ± 202	2144 ± 384	2782 ± 240	2488 ± 256
	Через 1 мес	1582 ± 238	1508 ± 218	1842 ± 148	1740 ± 144
	после лечения	(p > 0,05)	(↓29,3%)**	(↓33,8%)*	(↓30,1%)**

Примечание: * - p < 0,05 - 0,01; ** - p < 0,01.

единиц при расчете ПКА: нмоль/л×27,8=нг/дл; пг/мл=10×нг/дл. Отношение ПКА, определенное в нг/дл к АРП в нг/мл/час в норме составляет 5-23. Суточная экскреция адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой оценивалась флюорометрическим методом (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина — 150-256 ммоль/л).

За 3 нед. до начала лечения и определения АРП, ПКА, СЭА и СЭНА отменялись ранее применяемые АГП, за этот период уточняли средние показатели АД. Лечение лозартаном в моно- и комбинированной терапии проводилось в течение 4 нед. АРП, ПКА и АД определяли в начале и конце 4-недельного лечения. В монотерапии с лозартаном также определялись суточная экскреция катехоламинов и общее периферическое

сосудистое сопротивление (ОПСС) до и после лечения по формуле:

$$\text{АД ср.} \times 60 \times 1333$$

$$\text{ОПСС} = \text{----- дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5};$$

МОС

где АД ср. — среднее АД в мм рт.ст. МОС — минутный объем сердца в мл/мин., определенный при эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-режиме.

Больные были разделены по уровню АРП на 3 группы (гр.): больные с низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ), с норморениновой артериальной гипертензией (НР АГ) и гиперрениновой АГ (ГР АГ). Каждая гр. была подразделена на подгруппы. Больные с НР АГ включали в себе 2 подгруппы: больные с крайне низкой АРП, когда АРП<0,22 нг/мл/час и больные

с АРП 0,22-1,0 нг/мл/час. Последняя подгруппа была разделена еще на 3 подгруппы по уровню отношения ПКА/АРП следующим образом: ПКА/АРП=5-23; 23,1-50; 50,1-106 с включением и больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом. Больных с НР АГ подразделяли на 2 подгруппы: больные с нормоальдостеронизмом и гиперальдостеронизмом; больных с ГР АГ также подразделяли на 2 подгруппы — больные с ПКА/АРП < 5 и ПКА/АРП ≥ 5.

В монотерапии лозартан применялся в дозе 50 мг/сут. (L.50) в однократном приеме (n=156). Количество больных, получавших комбинированную терапию, состояло из части больных, не достигших нормализации АД при монотерапии лозартаном (n= 69) и больных, изначально получавших двухкомпонентную комбинацию (n=243). В комбинированной терапии лозартан в дозе 50 мг/сут. применялся с гидрохлотиазидом (Гхт) в дозе 12,5 мг/сут. (Гхт 12,5) только в гр. больных НР АГ (n=70), АК нифедипином ретард в дозе 40 мг/сут. (N.40) (n=78). Лозартан в дозе 50 мг/сут. (L.50) применялся в комбинации с β-АБ атенололом в дозе 50 мг/сут. (At.50) (n=164), при отсутствии нормализации АД или увеличивалась доза лозартана до 100 мг/сут. (L.100) (n=56) или увеличивалась доза атенолола до 100 мг/сут. (At.100) (n=60).

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Для оценки межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выяснения взаимосвязей между показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Пирсону и линейно- рангового по Спирману, а также пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Действие L.50 на АД, АРП, ПКА и ОПСС отражено в таблицах 1 и 2. L. во всех гр. больных, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови, повышал АРП. Этот эффект наиболее выражен у больных НРАГ с АРП < 0,22 нг/мл/час — увеличение в 9,6 раза ($p < 0,01$) и отношением ПКА/АРП > 50 — увеличение в 4 раза ($p < 0,01$) (таблица 1). В гр. больных НР АГ отмечен недостоверный рост АРП, а в гр. ГР АГ — вновь достоверный рост АРП, и он составил 43,1 % ($p < 0,05$). Снижение ПКА на фоне приема L. началось на уровне АРП ≥ 0,22 нг/мл/час и ст. снижения ее обратно пропорционально зависела от выраженности реактивного повышения АРП и прямо пропорционально от исходного уровня ПКА, т. е. максимальное снижение ПКА отмечалось у больных с минимальным повышением АРП и высоким исходным уровнем ПКА. L. у всех больных с АРП < 0,22 нг/мл/час вызывал рост ПКА, в среднем он составил 23,4 % ($p < 0,05$), и несмотря на это, практически у всех больных нормализовал АД и ОПСС. У больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА/АРП = 5-23 лозартан не вызывал достаточный антигипер-

тензивный эффект, несмотря на снижение ПКА на 38,5 % ($p < 0,05$); с ростом уровня ПКА/АРП в этой гр. больных усиливались антигипертензивный, антиальдостероновый, периферический вазодилаторный эффекты препарата, и наоборот, больше увеличивалась АРП. Больным с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА/АРП = 23,1-50 монотерапии L.50 было достаточно для нормализации АД и показателей РААС у всех больных. Среди больных с ПКА/АРП > 50 и гиперальдостеронизмом снижение ДАД составило 32 % ($p < 0,01$), снижение ПКА было максимальным у всех больных и составило 57,5 % ($p < 0,01$).

Недостаточный антигипертензивный эффект L.50 также был отмечен в гр. больных НР АГ с АРП = 1,0-3,0 нг/мл/час, имеющих нормоальдостеронизм (таблица 2), при этом снижение ОПСС не было статистически достоверным. Среди больных с гиперальдостеронизмом L.50 приводил к нормализации АД, ПКА, однако у 24,2 % больных был отмечен переход к гиперрениновому профилю крови. В гр. ГР АГ, где изначально имеется высокий уровень АРП, лозартан, несмотря на выраженный антигипертензивный и антиальдостероновый эффекты, еще больше увеличивал АРП.

У больных НР АГ с АРП < 0,22 нг/мл/час L. повышал СЭА от $23,6 \pm 3,8$ ммоль/л до $26,2 \pm 4,4$ ммоль/л, на 11,0 % ($p > 0,05$), повышал СЭНА от $146,4 \pm 43$ ммоль/л до $176,9 \pm 36$ ммоль/л, на 20,8 % ($p > 0,05$), но повышение было недостоверным; у больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час отмечалось снижение СЭА от $29,4 \pm 5,1$ ммоль/л до $20,6 \pm 3,5$ ммоль/л на 30 % ($p < 0,05$), снижение СЭНА от $194,2 \pm 38$ ммоль/л до $122,4 \pm 28$ ммоль/л, на 37 % ($p < 0,05$). У больных НР АГ отмечалось снижение СЭА от $36,4 \pm 8,6$ ммоль/л до $22,4 \pm 4,8$ ммоль/л, на 38,5 % ($p < 0,05$), снижение СЭНА от $188,4 \pm 34$ ммоль/л до $112,9 \pm 42$ ммоль/л, на 40,1 % ($p < 0,05$); у больных ГР АГ было снижение СЭА от $42,6 \pm 6,6$ ммоль/л до $24,2 \pm 6,6$ ммоль/л, на 43,2 % ($p < 0,05$), снижение СЭНА от $284,4 \pm 47,8$ ммоль/л до $146,9 \pm 46$ ммоль/л, на 48,3 % ($p < 0,01$). Следовательно, с ростом АРП L. больше подавлял синтез катехоламинов.

Действие L. 50 в комбинации с Гхт. 12,5, N. 40, At. 50 и At. 100 и L. 100 с At. 50 показано на рисунке 1. Комбинация L. 50 + Гхт. 12,5 у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час вызывала существенно большее повышение АРП — увеличение в 15,5 раза ($p < 0,01$), чем L. в монотерапии — увеличение в 9,6 раза ($p < 0,01$), и у всех больных был отмечен переход к гиперрениновому профилю крови, значительно повысилась ПКА — 176,2 % ($p < 0,01$), но, несмотря на это, был достигнут целевой уровень АД. У больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час и с ПКА/АРП = 5-23 было отмечено снижение ПКА на 32,3 % ($p < 0,01$); у больных ПКА/АРП = 23,1-50 увеличение ПКА составило 15,4 % ($p < 0,05$); у

Предлагаемое лечение L. в моно- и комбинированной терапии у больных АГ в зависимости от ренин-альдостеронового профиля крови

АРП нг/мл/час	ПКА (нг/дл)/АРП (нг/мл/час)	Больные с нормальной активностью САС	Больные с повышенной активностью САС
АРП < 0,22 нг/мл/час	ПКА/АРП > 23	L. 50 L. 100 + At. 50	L. 50 - 100 + At. 50
АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час	ПКА/АРП = 5 - 23	Гхт 12,5 + L. 50 N. 40 + L. 50	L. 50 - 100 + At. 50
	ПКА/АРП = 23,1 - 50	L. 50 Гхт 12,5 (N. 40) + L. 50	L. 50 - 100 + At. 50 - 100
	ПКА/АРП > 50	L. 100 + At. 50	L. 100 + At. 50
АРП = 1,0 - 3,0 нг/мл/час	ПКА/АРП ≥ 5 с нормальным альдостеронизмом	N. 40 + L. 50	At. 50 - 100 + L. 50 - 100
	ПКА/АРП ≥ 5 с гиперальдостеронизмом	L. 50 - 100 + At. 50 - 100	L. 50 - 100 + At. 50 - 100
АРП > 3,0 нг/мл/час	ПКА/АРП < 5	At. 50 - 100 ± L. 50	At. 100 ± L. 50
	ПКА/АРП ≥ 5	At. 50 - 100 + L. 50	At. 100 + L. 50

больных с ПКА/АРП > 50 этот рост был более существенным — 34,8 % ($p < 0,01$).

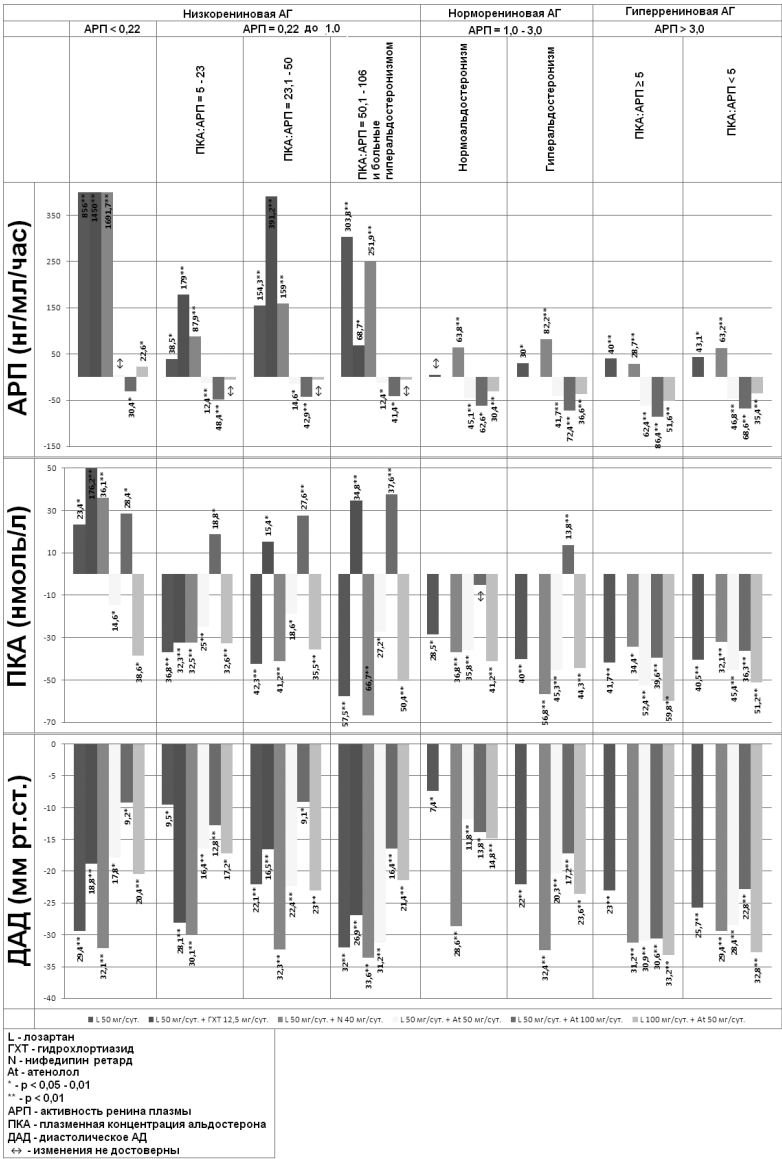
Комбинация L.50+ N.40 вызвала выраженное снижение АД во всех подгруппах больных и оно было больше, чем при монотерапии L. и комбинированной терапии с Гхт. В подгруппе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час также был отмечен наиболее выраженный рост АРП, приводящий к переходу к гиперрениновому профилю крови, и рост ПКА на 36,1 % ($p < 0,01$). Начиная с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час у всех больных снижалась ПКА, также как и при монотерапии L.50. У больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час с ростом уровня ПКА/АРП антиальдостероновый, антигипертензивный эффекты усиливались, однако увеличивалось количество больных с переходом к гиперрениновому профилю крови: в подгруппе больных с ПКА/АРП = 5-23 перехода к гиперрениновому профилю отмечено не было, с ПКА/АРП = 23,1-50 он составил 25,4 %, а с ПКА/АРП > 50 — 100 %. У всех больных НР АГ была отмечена нормализация АД, ПКА, переход к гиперрениновому профилю крови был отмечен у 45,2 %. Аналогичный антигипертензивный и антиальдостероновый эффекты комбинации L.50+N.40 сохранялись и среди больных ГР АГ, однако в этой гр. еще больше увеличивалась АРП, чем при монотерапии L.

Комбинированная терапия L. + At. имела некоторые особенности по влиянию на РААС в зависимости от дозовых соотношений 2 препаратов и от исходного уровня АРП. L.50 и L.100 с At.50 во всех подгруппах больных вызывал снижение ПКА; в комбинации L. 50+At. 100 у больных с АРП ≤ 3,0 нг/мл/час наблюдался рост ПКА от 18,8 % ($p < 0,05$) до 37,6 % ($p < 0,01$) и это сопровождалось снижением антигипертензивного эффекта L., а у больных с АРП > 3,0 нг/мл/час ПКА не изменялась, и у всех больных был достигнут целевой уровень АД. Во всех случаях At. дозозависимо снижал АРП, и этот эффект был особенно выражен у больных ГР АГ.

Обсуждение

Дискуссию целесообразно начать с такой позиции, что клиническая эффективность рациональной антигипертензивной терапии (АГТ) должна обеспечивать максимальное воздействие на патогенетические механизмы развития АГ или устранять контррегуляторные механизмы, противодействующие снижению АД, для усиления антигипертензивного и органопротективного эффектов и увеличения числа больных с целевым уровнем АД. Больные АГ, разделенные по ренин-альдостероновому профилю крови отличаются по концентрации циркулирующего АТ II, альдостерона, объему циркулирующей крови (ОЦК), активности симпатoadренальной системы (САС), по ст. повреждений органов мишеней и т. д.

Больные НР АГ отличаются наличием гиперволемического статуса различной ст. выраженности и среди них не редки случаи первичного гиперальдостеронизма, что обязательно требует их выявления. Эффект БРА лозартана у этой гр. больных можно считать более предпочтительным, поскольку он, снижая синтез альдостерона и улучшая функцию почек, уменьшает гиперволемию, блокирует действие тканевого и циркулирующего АТ II, и кроме того снижает синтез катехоламинов. У больных с крайне низким уровнем АРП < 0,22 нг/мл/час, где концентрация циркулирующего АТ II минимальна, лозартан вызывает повышение ПКА. Причина повышения ПКА связана с тем, что L. в этой подгруппе больных НР АГ вызывает выраженное повышение АРП, а это в свою очередь, приводит к существенному повышению синтеза циркулирующего АТ II. В этих условиях концентрация L. в крови становится недостаточной для полной блокады действия возросшего АТ II на корковые слои надпочечников и ПКА повышается выше исходного уровня ("ускользание антиальдостеронового эффекта БРА"). Доказательством этого является тот факт, что после добавления β-АБ At, снижающего синтез ренина и в дальнейшем синтез цирку-



Примечание: * — p<0,05-0,01; ** — p<0,01.

Рис. 1 Влияние L. 50 в моно- и комбинированной терапии с Гхт 12,5, с N. 40, At.50 и At.100, L.100 с At.50 на активность АРП, ПКА и ДАД у больных АГ, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови.

лирующего АТ II, происходит снижение ПКА. Необходимо учесть и то, что в этой подгруппе больных, несмотря на повышение уровня АТ II и ПКА, L. выражено повышает АРП и снижает АД, что можно объяснить блокирующим действием препарата на тканевую АТ II в почках и сосудистой стенке. У больных с АРП<0,22 нг/мл/час L. вызывает повышение ПКА, L. в комбинации с N. или Гхт, кроме повышения ПКА вызывает переход от гипок гиперрениновому профилю крови. Комбинация БРА+β-АБ в этой подгруппе больных является оптимальной, поскольку она устраняет вызванное L. повышение ПКА и приводит к нормализации уровня ПКА/АРП, а также у всех больных достигается целевой уровень АД.

Начиная с уровня АРП≥0,22 нг/мл/час, L. у всех больных снижает ПКА. Это возможно связано с тем, что с этого уровня АРП концентрация

циркулирующего АТ II становится значимой для синтеза альдостерона. У больных с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час с увеличением ПКА/АРП антигипертензивный и антиальдостероновый эффекты L.50 и L.50+N.40 усиливаются, а при комбинации L.50+ Гхт 12,5 наоборот, снижается. У больных с уровнем ПКА/АРП>50 L. не способен устранить вызванное Гхт повышение ПКА, что делает применение этой комбинации у данной гр. больных нецелесообразным. Что же касается больных с уровнем ПКА/АРП=5-23, где L. в монотерапии не оказывает достаточного антигипертензивного эффекта, применение его в комбинации с Гхт или N. приводит к достижению целевого уровня АД. Начиная с уровня ПКА/АРП>23 L.50 оказывает оптимальный антигипертензивный эффект у всех больных. Однако если потребуется добавление Гхт или N. ретард, они в комбинации с L. должны назначаться в низких

дозах с целью минимизации количества больных с переходом к гиперрениновому профилю крови. Применение Гхт целесообразно в низких и метаболических нейтральных дозах, не превышающих 12,5 мг/сут. [10].

У больных ГР АГ L. в монотерапии и в комбинации с N. ретард высокоэффективен в плане снижения АД, однако он способствует еще большему росту АРП и, существенно снижая ПКА, может усугублять имеющийся дефицит ОЦК, изначально характерный для этих больных. В этой гр. особенно эффективна комбинация L.+ At., поскольку кроме нормализации АД, также нормализуются все изучаемые показатели РААС. Высокие дозы At. (≥ 100 мг/сут.) более надежно нормализуют повышенную АРП, по сравнению с низкими дозами L.50.

По результатам настоящей работы необходимость в добавлении β -АБ возникает в 3 случаях: (1) когда имеется ГР АГ; (2) для устранения вызванного БРА реактивного повышения АРП, которое наблюдается у больных с АРП $< 0,22$ нг/мл/час, ПКА/АРП > 50 и АРП 1,0–3,0 нг/мл/час с гиперальдостеронизмом; (3) для блокады повышенной активности САС. At. во всех случаях дозозависимо снижает АРП и повышает уровень ПКА/АРП, поэтому он особенно показан больным ГР АГ с уровнем ПКА/АРП < 5 . У больных НР АГ и НР АГ необходимость в комбинированной терапии БРА+ β -АБ возникает в случаях, когда имеется повышенная активность САС или вызванное L. реактивное повышение АРП, снижающее его антиальдостероновый эффект. Больным НР АГ, когда имеется исходно высокий уровень ПКА/АРП, могут потребоваться более высокие дозы L.100, а больным ГР АГ — наоборот, более высокие дозы At.100. Необходимо иметь в виду, что комбинация БРА+ β -АБ блокирует тканевой АПГ, повышенную активность САС, а при соблюдении дозовых соотношений — циркулирующий АПГ и ПКА.

В последние годы проводились рандомизированные клинические исследования, сравнивающие влияние различных режимов комбинированной терапии на конечные точки у больных АГ. Комбинация тиазидовый Д и БРА может успешно применяться у больных изолированной систолической АГ (ИСАГ) [11], а также она оказывает благоприятное действие на больных АГ в сочетании с ХСН. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) доказано, что комбинация Д + БРА при лечении АГ в сочетании с ГЛЖ более эффективна, чем комбинация β -АБ+Д [12]. В период 5-летнего наблюдения у больных, получающих L. в сравнении с гр. больных, получающих At., наблюдалось 13 % снижение основных сердечно-сосудистых событий без различий в риске развития ИМ, но с 25 % различием в частоте инсультов (МИ). Эти данные были получены на фоне более выраженной регрессии ГЛЖ по данным ЭКГ в гр., получавшей L.

В последнее время появляется все больше исследований с использованием комбинации АК + БРА. В исследовании ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) [13] комбинация фелодипина с кандесартаном не уступала по эффективности комбинации At. + Гхт, однако лечение было метаболически нейтральным. Исследование NICE-Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) показало, что комбинированная терапия кандесартаном 8 мг/сут. и нифедипином CR 20 мг/сут. не только эффективнее снижает АД по сравнению с монотерапией кандесартаном 12 мг/сут., но также уменьшает экскрецию альбумина с мочой [14]. В исследовании STAR (Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance) у больных АГ и НТГ терапия верапамилом и трандолаприлом по сравнению с комбинацией L.+ Гхт уменьшала риск развития СД, улучшала углеводный обмен [15]. В клинко-лабораторном исследовании у пожилых больных АГ и СД, получавших кандесартан 8 мг/сут., добавление бенедипина 4 мг/сут., помимо стабилизации АД в пределах целевых значений, увеличивало уровень липопротеид-липазы плазмы и уменьшало отношение липопротеидов низкой плотности к липопротеидам высокой плотности (ЛНП/ЛВП) [16]. Причины благоприятного действия комбинации БРА + АК на прогноз по сравнению с комбинацией с участием Д, в первую очередь связаны с их большим спектром действия, выраженностью антигипертензивного эффекта и метаболической нейтральностью. В настоящей работе у всех больных, независимо от ренин-альдостеронового профиля крови, при соблюдении определенных дозовых соотношений эта комбинация в большинстве случаев снижала ПКА и синтез катехоламинов. Д могут активизировать САС и РААС, особенно когда применяются в высоких дозах, и эти эффекты не полностью устраняются β -АБ и БРА.

Существует еще один важный вопрос. Можно ли в комбинации заменить β -АБ верапамилом SR. Необходимо учитывать, что верапамил в отличие от β -АБ не устраняет вызванного БРА реактивного повышения АРП, поскольку он не подавляет синтез ренина. По этой же причине он не может применяться при лечении больных ГР АГ. Кроме указанных случаев, при наличии повышенной активности САС альтернативой комбинации β -АБ + БРА может быть комбинация верапамил SR + БРА, только в подгруппе больных с АРП $= 0,22$ –1,0 нг/мл/час и частично у больных с норморениновым профилем крови, поскольку в этих подгруппах больных нет необходимости в снижении АРП.

По результатам работы предлагаемое лечение представлено в таблице 3. В завершении необходимо подчеркнуть, что лечебная тактика, основанная на патогенетических аспектах, является самой оптимальной и позволяет не только нормализовать

АД с применением минимального количества лекарств, а также оказывает максимальное воздействие на ведущие факторы развития АГ у конкретного больного.

Выводы

Снижение ПКА при применении БРА прямо пропорционально зависит от исходного уровня ПКА и обратно пропорционально от степени реактивного повышения АРП, у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час происходит “ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”; антигипертензивный эффект препаратов связан со снижением синтеза катехоламинов, ПКА, действия плазменного и тканевого АП II.

L.50 в монотерапии приводит к нормализации АД у всех больных АГ, кроме больных

с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час с уровнем ПКА/АРП=5-23 и АРП=1,0-3,0 нг/мл/час с нормоальдостеронизмом. ГХТ можно назначать в стандартной дозе 6,25 мг/сут. больным с АРП=0,22 – 1,0 нг/мл/час с уровнем ПКА/АРП=5-50 и при отсутствии гиперальдостеронизма в комбинации с низкими дозами L. и дальнейшим титрованием его дозы до достижения целевого уровня АД. Комбинация L. + N. ретард оказывает большой спектр действия и выраженный антигипертензивный эффект, однако для нормализации показателей РААС более приемлемо назначение низкодозовой комбинации этих препаратов больным с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час. Комбинация L. + At. эффективна у всех больных с повышенной активностью САС, АРП < 0,22 нг/мл/час, ПКА/АРП > 50, АРП 1,0-3,0 нг/мл/час с гиперальдостеронизмом и АРП > 3,0 нг/мл/час.

Литература

1. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH. Angiotensin II receptor antagonist: A new approaches to blockade of the renin-angiotensin system. Am Heart J 1994; 127: 1388-401.
2. Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type I receptor antagonists: a new class of antihypertensive drugs. Arch Intern Med 1995; 155: 1361-8.
3. Сидоренко Б.А., Иосава И.К., Киктев В.Г., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. Клин. фармакол. 1999; 6: 64-9.
4. Willenheimer R, Dahlof B, Rydberg E, Erhardt L. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. Eur Heart J 1999; 20 (14): 997-1008.
5. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. Br Med J 2004; 329: 1248-9.
6. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. J Hypertens 2006; 24: 1681-2.
7. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Eur Heart J 2005; 26: 2381-6.
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007; 23: 951-8.
9. The Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
10. Jounela AJ, Lilja M, Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. Blood Press 1994; 3(4): 231-5.
11. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hyperthrophy: a LIFE substudy. JAMA 2002; 288: 1491-8.
12. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
13. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) J Hypertens 2003; 21: 1563-74.
14. Hasebe N, Kikuchi K. Controlled Release Nifedipine and Candesartan Low-Dose Combination Therapy in Patients with Essential Hypertension: NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. J Hypertens 2005; 23: 445-53.
15. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
16. Sasaki H, Kanai S, Oyama T, et al. Effect of combination therapy of benidipine hydrochloride and candesartan cilexetil on serum lipid metabolism and blood pressure in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb 2006; 13(3): 149-57.

Поступила 02/06-2009

Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией: десинхроноз как фактор формирования болезни в условиях вахты на Крайнем Севере

А.И. Гапон*, Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин, Д.Г. Губин, Н.В. Белозерова

“Тюменский кардиологический центр” Филиал НИИ кардиологии СО РАМН. Тюмень, Россия; МСЧ ООО “ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ”, Тюменская область, Надымский район, п. Ямбург, Россия

Circadian profile and chrono-structure of blood pressure in patients with arterial hypertension: desynchronosis as a risk factor in Far North shift workers

L.I. Gapon*, N.P. Shurkevich, A.S. Vetoshkin, D.G. Gubin, N.B. Belozeroва

Tyumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tyumen, Russia; Medical Unit “Gazprom Dobycha Yamburg”, Tyumen Region, Nadym District, Yamburg, Russia

Цель. Изучить суточный профиль (СП) и хроноструктуру артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) и определить роль десинхроноза в формировании заболевания в условиях вахты на Крайнем Севере.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ СП и хроноструктуры ритма АД у 393 мужчин в возрасте 20–59 лет. Основную группу (ОГ) наблюдения составили 177 пациентов с АГ, работающих в режиме вахты на Крайнем Севере, группу сравнения (ГС) — 158 пациентов с АГ, постоянных жителей средней полосы (г. Тюмень). В группу контроля (ГК) вошли 43 здоровых северян и 15 тюменцев.

Результаты. Суточный ритм АД у северных пациентов с АГ характеризовался признаками десинхроноза и гиперсимпатикотонии: “плоский” тип кривой суточного ритма АД, гемодинамическая нагрузка в ночные часы, увеличенное среднесуточное диастолическое АД (ДАД) и снижение среднесуточного систолического АД (САД), фазовая несогласованность суточных ритмов АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), выраженная суточная вариабельность АД, повышение среднесуточных значений ЧСС, достоверные различия между офисным и среднесуточными САД, ДАД. В ГС и ГК нарушена хроноструктура ритма АД с признаками прогрессирующего внутреннего и внешнего десинхроноза.

Заключение. Десинхроноз, как проявление нейрогуморальной дезрегуляции, может играть ключевую роль в формировании АГ при адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный профиль, хроноструктура ритма артериального давления, вахтовый метод, Крайний Север.

Aim. To study circadian profile (CP) and chrono-structure of blood pressure (BP) in patients with arterial hypertension (AH) and to assess the role of desynchronosis as an AH risk factor among Far North shift workers.

Material and methods. CP and chrono-structure of BP were analysed in 393 men, aged 20–59 years. The main group (MG) included 177 AH patients — Far North shift workers. The comparison group (ComG) included 158 AH patients - Tyumen City residents. The control group (ConG) included 43 healthy Far North workers and 15 Tyumen City residents.

Results. In Far North patients with AH, BP CP was characterised by desynchronosis and hypersympathicotonia, manifested in “flattened” BP CP curve, increased night-time hemodynamic load, elevated mean 24-hour diastolic BP (DBP) and reduced mean 24-hour systolic BP (SBP), phase discordance between BP CP and heart rate (HR), increased circadian heart rate variability, increased mean 24-hour HR, and significant differences between office and 24-hour levels of SBP and DBP. In the ComG and ConG, disturbed chrono-structure of BP and progressing endogenous and exogenous desynchronosis.

©Коллектив авторов, 2011

Тел.: (3452) 20-42-37; факс (3452) 20-53-49

[Гапон Л.И. (*контактное лицо) — профессор, заслуженный деятель науки РФ, Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.В.]

Conclusion. Desynchronosis, as a manifestation of disturbed neuro-humoral regulation, could play an important role in AH development among patients adapting to extreme conditions of the Far North.

Key words: Arterial hypertension, circadian profile, chrono-structure of blood pressure, shift work, Far North.

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений и представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем (ВНОК, 2008). Известно, что АГ у некоренного населения Тюменского Севера диагностируется значительно чаще, чем в средних широтах [1-3,14,15]. Большинство исследователей Севера сходятся во мнении, что суровые климатические условия predisполагают к гипертензивным состояниям [12-14,19-21], но причины развития АГ остаются малоизученными. В Заполярье на добыче газа и нефти задействованы большие контингенты лиц трудоспособного возраста. Широкое развитие здесь получил вахтово-экспедиционный режим труда, позволяющий привлекать к освоению месторождений работников из различных регионов страны. Это связано с регулярным перемещением работающих на большие расстояния с пересечением нескольких климатических зон и часовых поясов с частотой 1 раз в 2-3 мес., что ведет к нарушению адаптационно-приспособительных реакций организма, напряжению физиологических функций, сдвигу суточных и сезонных ритмов, повышению АД и формированию стойкой АГ [7,11,15,17,18,21,22].

Все физиологические процессы в организме человека подчиняются общему закону периодичности, связанному с чередованием день — ночь, свет — темнота. Несмотря на существование значительного числа ритмов, они составляют единую систему. Это обуславливает их стремление к синхронизации, временной согласованности [5]. Рассогласование биологических ритмов организма с физическими и социальными датчиками времени ведет к десинхронозу. Наиболее отчетливо выражены ритмы с периодом ~ 24 ч, названные циркадианными [28], хотя различные ультра- и инфрадианные компоненты обнаружены у большого числа физиологических функций, в т.ч. у АД и ЧСС [29]. С появлением метода суточного мониторирования АД (СМАД) появилась возможность анализа циркадианных (суточных) колебаний АД (сон-бодрствование) с выявлением ультрадианных высокочастотных и низкочастотных колебаний [8]. Известно, что комплекс климатических факторов способен оказывать корректирующее или деформирующее влияние на структуру биологических ритмов [3,4,6,9,10].

Цель настоящей работы — изучить суточный профиль (СП) и хроноструктуру ритма АД у больных АГ и определить роль десинхроноза в формировании заболевания в условиях вахты на Крайнем Севере.

Материал и методы

Обследованы 393 мужчины в возрасте 20-59 лет. Группу (гр.) наблюдения (“Север”) составили 177 пациентов с АГ, работающих в режиме заполярной вахты в поселке Ямбург, в гр. сравнения (“Тюмень”) вошли 158 пациентов с АГ, постоянных жителей средней полосы (г. Тюмень). Гр. контроля составили 43 здоровых северянина соответствующего возраста и 15 здоровых тюменцев. Исследование гр. наблюдения “Север” выполнено непосредственно в условиях Крайнего Севера.

Степень повышения АД и стратификация больных по гр. риска устанавливалась на основании рекомендаций ВНОК (2007/2008 гг.). Критерием включения больных в гр. исследования было наличие АГ I и II стадии с I, 2 степенью (ст.) повышения АД, средним и высоким риском (риски II, III), **дневной режим трудовой деятельности** с обязательным ночным отдыхом. Критериями исключения из исследования являлись: ИБС, нарушения ритма сердца (НРС), недостаточность кровообращения (НК) III и IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), эндокринные нарушения — сахарный диабет, ожирение — индекс массы тела > 29,9 кг/м².

Пациенты с АГ обследованных гр. были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, значениям офисного САД, ДАД. Длительность северного стажа для большинства обследуемых пациентов с АГ гр. “Север” составила 7,2-21,6 лет (таблица 1).

СМАД выполнено на “чистом” фоне или на 3 сут. после отмены антигипертензивных препаратов (АГП) на оборудовании “Tonoport IV” фирмы Hellige (США). Анализировались стандартные показатели СМАД: максимальные, минимальные, средние величины систолического и диастолического АД (САД, ДАД), вариабельность (Var) САД, ДАД, индексы нагрузки САД, ДАД в периоды бодрствования, сна и за 24 ч. Определялся тип суточной кривой САД и ДАД по значению суточного индекса (СИ) АД.

Хронобиологический анализ данных осуществлен с помощью компьютерного программного обеспечения. Алгоритм исследования включал в себя: косинор — анализ методом наименьших квадратов, линейно по частоте от 1 цикла в 24 ч (ожидаемый циркадианный ритм) и далее ряд основных последовательных гармоник ультрадианной области спектра хронома до ритма с частотой 1 цикл в 1 ч. Фиксированные компоненты вышеуказанного спектра были проанализированы по величине амплитуд, а ведущие гармоники циркадианная (24-часовая) и циркасемидианная (12-часовая) — по величине процентного вклада. Для оценки хроноструктуры АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали следующие показатели: МЕЗОР — Midline Estimating Statistic of Rhythm (статистическая срединная ритма) САД, ДАД и ЧСС. МЕЗОР дает представление о среднесуточной величине показателя, позволяя игнорировать случайные отклонения в виде резких подъемов и спадов величины, связанных с шумовым фоном среды, и имеет преимущества перед средней арифметической в случаях, когда нет пра-

Таблица 1

Клиническая характеристика гр. наблюдения и сравнения

Показатель	Север			Тюмень		
	Контроль	АГ 1	АГ 2	Контроль	АГ 1	АГ 2
п (человек)	43	98	79	15	78	80
Возраст (лет)	32,0 ± 0,6	41,2 ± 0,6	46,5 ± 0,6	35,5 ± 1,1	39,3 ± 0,6	44,9 ± 0,8
Сев. стаж (лет)	12,7 ± 0,9	14,2 ± 0,8	15,4 ± 0,8	-	-	-
Стаж вахты (лет)	10,0 ± 0,9	9,6 ± 0,6	11,0 ± 0,5	-	-	-
Длит. АГ (лет)	-	5,69 ± 0,5	7,92 ± 0,7	-	5,57 ± 0,6	8,28 ± 0,8
Офисное САД (мм рт.ст.)	119,1 ± 1,2	140,6 ± 1,0	155,0 ± 1,2	120,2 ± 1,4	146,1 ± 1,3	157,3 ± 2,0
Офисное ДАД (мм рт.ст.)	80,3 ± 0,7	95,8 ± 0,5	105,3 ± 0,7	75,9 ± 1,1	97,2 ± 0,7	101,9 ± 1,0

ктической возможности обеспечить надлежащую плотность ночных измерений, адекватную таковой в течение дня. Определяли акрофазу суточного ритма АД и ЧСС (момент времени, соответствующий регистрации максимального значения показателя), амплитуду (величину наибольшего отклонения от МЕЗОРа) суточного ритма (A_{24}), 12-часового ритма (A_{12}) и амплитуду фиксированных ультрадианных гармоник (A_8 ; A_6 ; $A_{4,8}$; A_4 ; $A_{3,4}$; A_3 ; $A_{2,4}$; A_2 ; $A_{1,3}$; A_1). Амплитуда циркадианного ритма служит признаком мощности ритма. Установлено, что высокая циркадианная амплитуда, прежде всего метаболических и морфологических показателей, характеризует стабильность ритма во времени [9]. Проводили анализ процентного вклада (соотношение ритма и нерегулярных колебаний функции) циркадианного ритма (% вклад T24) и процентного вклада 12-часового ритма (% вклад T12) в общую Вар показателей САД, ДАД и ЧСС.

Анализ результатов проведен с использованием программного пакета STATISTICA, версии 6,0 (США).

Результаты

У северян-вахтовиков независимо от стадии АГ дневные значения САД были значимо ниже, чем у лиц гр. сравнения (таблица 2).

Среднесуточные показатели САД за все периоды наблюдения в гр. “Север” с АГ 1 ст. не только были значимо меньше уровня офисного САД и значений гр. сравнения, но и находились в пределах популяционной нормы. Суточные значения ДАД были значимо выше у северян с АГ 1,2 ст. за счет высоких цифр ночных измерений. Процент ночной диастолической нагрузки (ИВДАДн) у северян с АГ 1 ст. превышал данный показатель у лиц гр. “Тюмень” с АГ 1 ст. почти в 5 раз (69,2 % vs 7,6 %), с АГ 2 ст. в ~ 2 раза. В гр. здоровых северян индекс времени (ИВ) нагрузки ДАД также оказался значимо выше, чем в гр. здоровых тюмен-

Таблица 2

Различия среднесуточных, среднедневных и средненочных значений САД у больных АГ 1, 2 ст. и здоровых в гр. наблюдения и сравнения

Показат.	АГ 1			АГ 2			АГ 0		
	Тюмень (n=78)	Север (n=98)	p'	Тюмень (n=80)	Север (n=79)	p'	Тюмень (n=15)	Север (n=43)	p'
САД ₂₄ (мм рт.ст.)	136,3 ± 1,1	125,9 ± 0,7	< 0,00001	140,7 ± 1,3	138,1 ± 1,1	0,135	122,1 ± 2,4	117,5 ± 1,1	0,041
ИВСАД ₂₄ (%)	55,4 ± 2,7	27,0 ± 2,0	< 0,00001	64,0 ± 3,0	60,1 ± 2,7	0,332	19,9 ± 4,5	10,2 ± 1,9	0,004
ИВДАД ₂₄ (%)	26,9 ± 2,4	47,8 ± 2,2	< 0,00001	50,2 ± 2,9	66,8 ± 2,6	< 0,00001	10,1 ± 4,2	14,7 ± 1,4	0,043
ИВСАДн (%)	53,9 ± 3,1	21,1 ± 2,0	< 0,00001	62,1 ± 3,1	49,5 ± 3,0	0,0045	17,4 ± 5,2	6,8 ± 1,3	0,001
ИВДАДн (%)	7,6 ± 2,6	69,2 ± 2,9	< 0,00001	42,4 ± 3,8	88,6 ± 2,2	< 0,00001	6,7 ± 2,6	22,1 ± 2,0	< 0,001
ДАД ₂₄ (мм рт.ст.)	80,1 ± 0,9	83,0 ± 0,6	0,0134	85,4 ± 1,6	90,4 ± 0,8	< 0,00001	72,6 ± 0,8	75,9 ± 0,7	0,030
ДАДн (мм рт.ст.)	69,9 ± 1,0	76,2 ± 0,7	< 0,00001	77,9 ± 1,1	84,4 ± 0,9	< 0,00001	64,2 ± 2,1	71,3 ± 0,8	0,001
ВСАД ₂₄ (мм рт.ст.)	14,7 ± 0,9	16,8 ± 0,3	0,0134	12,8 ± 0,3	17,7 ± 0,4	0,0192	14,0 ± 0,8	16,3 ± 0,5	0,012
ВДАД ₂₄ (мм рт.ст.)	11,3 ± 0,3	12,7 ± 0,2	0,0023	12,0 ± 0,3	14,1 ± 0,3	< 0,00001	12,0 ± 0,8	11,6 ± 0,4	0,683

Примечание: здесь и далее p' — показатель достоверности различий между гр. наблюдения и сравнения.

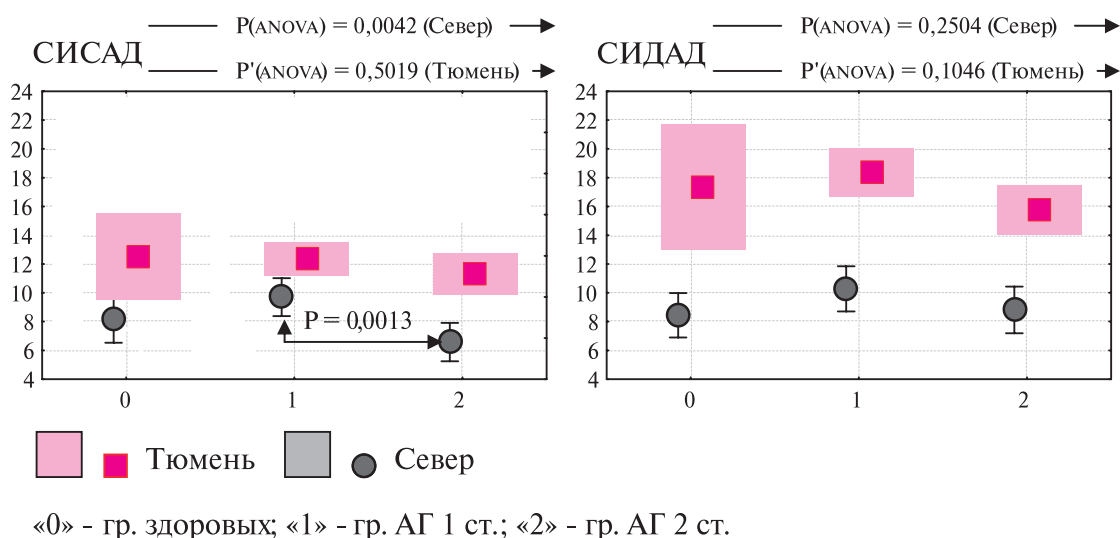


Рис. 1 Сравнительная характеристика значений СИСАД и СИДАД у пациентов северной и тюменской гр. в зависимости от ст. АГ.

цев, хотя и был в пределах популяционной нормы. Достоверные различия Вар САД и ДАД получены у больных АГ 1, 2 ст.: в гр. "Север" они были значимо выше нормы за счет высоких колебаний АД, как в дневные, так и в ночные часы. Причем, в гр. "Север" в отличие от гр. "Тюмень" значения Вар САД и ДАД значимо повышались при увеличении ст. АГ.

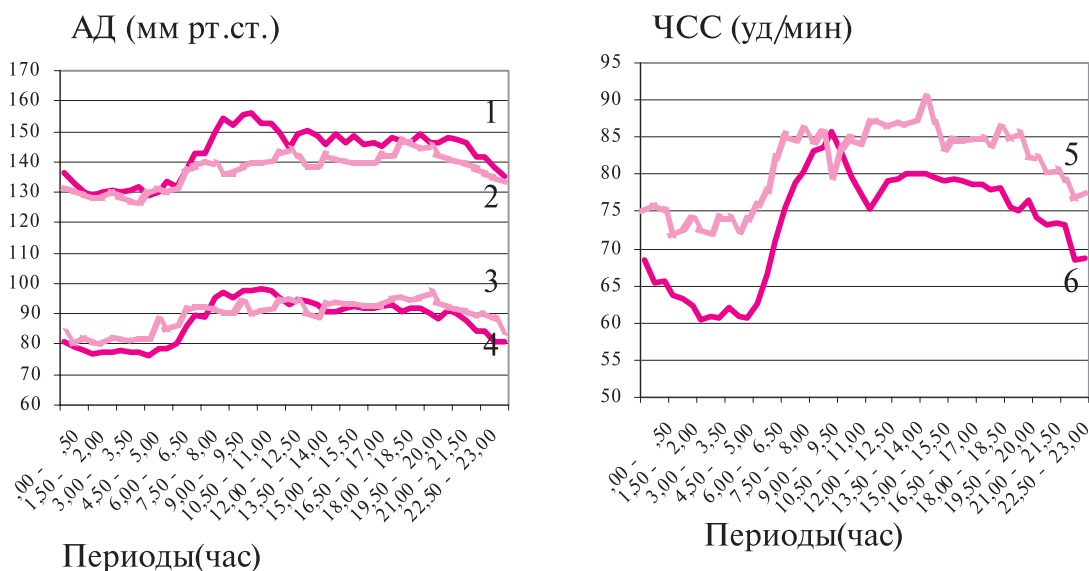
СИ САД и ДАД у северян-вахтовиков независимо от ст. АГ были меньше уровня популяционной нормы и соответствующих показателей у больных с АГ гр. "Тюмень", у которых параметры ночного снижения АД были в пределах нормы (рисунок 1).

Значения СИ САД и ДАД указывали на достоверное преобладание среди северян-вахтовиков, как больных АГ, так и здоровых, лиц с "плоскими" суточными кривыми САД и ДАД ("non-dipper"), выявлено увеличение числа пациентов с типом "night-peaker" по мере увеличения ст. АГ.

Анализ хроноструктуры ритмов АД и ЧСС у лиц с АГ обследованных гр. выявил, что у пациентов с АГ 1,2 ст. гр. "Север" суточные кривые АД и ЧСС характеризовались небольшой амплитудой перепада "день — ночь". Кривые ритмов АД и ЧСС практически не различались по амплитуде колебаний "день — ночь", тогда как кривые ЧСС имели существенные различия (рисунок 2).

У больных гр. "Тюмень" отчетливо определялся момент более синхронного достижения максимальных значений показателей АД и ЧСС, что указывало на фазовую согласованность ритмов.

Суточный ритм САД у пациентов с АГ 1 ст. гр. "Север" в отличие от больных АГ 1 ст. гр. "Тюмень" характеризовался значимо меньшими величинами МЕЗОРа, достоверным уменьшением процентного вклада и амплитуды суточного ритма АД, но высокой Вар (таблица 3).



Примечание: 1 – САД (Тюмень); 2 – САД (Север); 3 – ДАД (Север); 4 – ДАД (Тюмень); 5 – ЧСС (Север); 6 – ЧСС (Тюмень)

Рис. 2 Суточные плексграммы САД, ДАД и ЧСС у больных АГ 2 ст. вахтовиков (Север) и постоянных жителей г. Тюмени (Тюмень).

Таблица 3

Спектральный состав ритма САД, ДАД и ЧСС циркадианного и ультрадианного диапазонов у вахтовиков в сравнении с постоянными жителями г. Тюмени в гр. АГ 1 ст.

Показатель	САД		ДАД		ЧСС	
	Север (n=96)	Тюмень (n=61)	Север (n=96)	Тюмень (n=61)	Север (n=96)	Тюмень (n=61)
МЕЗОР	125,8 ± 0,8	134,0* ± 1,1	83,00* ± 0,6	79,6 ± 0,9	81,2* ± 0,6	73,9 ± 1,1
SD	16,4* ± 0,3	15,5 ± 0,4	12,9 ± 0,2	13,9 ± 0,3	15,1 ± 0,4	15,1 ± 0,5
Акрофаза (градусы)	-234 [-228;-240]	-228 [-220;-236]	-228 [-222;-235]*	-218 [-211;-225]	-213 [-204;-221]	-228 [-220;-236]*
P (попул. Косинор)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
% T24	20,2 ± 1,7	28,8* ± 2,3	17,8 ± 1,6	27,4* ± 2,4	14,2 ± 0,9	35,6* ± 2,2
	T12	9,3 ± 0,9	10,6* ± 1,1	9,2 ± 1,1	6,1 ± 0,6	11,0* ± 1,3
Амплитуда ритма	A24	10,2 ± 0,6	11,6* ± 0,7	7,5 ± 0,5	10,2* ± 0,6	8,2 ± 0,4
	A12	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4	4,9 ± 0,3	5,8 ± 0,4*	4,9 ± 0,3
	T8	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,4*	3,5 ± 0,2	4,6 ± 0,3*	4,3 ± 0,3
	A6	4,5 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,5 ± 0,2	4,2 ± 0,3*	4,6 ± 0,3
	A4,8	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2	3,9 ± 0,2*	4,1 ± 0,3
	A4	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,3
	A3,4	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,4	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,8 ± 0,2
	A3	3,6 ± 0,2	3,3 ± 0,2	2,7 ± 0,1	3,2 ± 0,2*	3,3 ± 0,2
	A2,4	3,5 ± 0,2	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,2
	A2	3,4 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2
	A1,3	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,2	3,0 ± 0,2*
	A1	3,1 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,1 ± 0,2*

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) между Севером и Тюменью, T (N) — период ритма, N — часы; SD — стандартное отклонение (вариабельность) АД; % — процентный вклад ритма; P (индекс популяционного косинор-анализа) — наличие достоверного циркадианного ритма в гр.

Отмечено достоверное уменьшение процентного вклада 12-часового ритма и снижение амплитуд гармоник A24, A8 на фоне значимого увеличения амплитуды окологосударственных колебаний (A1). По положению акрофаз суточного ритма САД северная и тюменская гр. пациентов с АГ 1 ст. между собой значимо не различались, хотя у северян имела место тенденция к смещению акрофазы на более поздние часы.

Околосуточный ритм ДАД у больных АГ 1 ст. гр. “Север” в сравнении с гр. “Тюмень” на фоне значимо большего МЕЗОРа, характеризовался достоверным снижением процентного вклада и амплитуды. В спектре ритма ДАД были значимо снижены амплитуды гармоник A12, A8, A6 и A4,8 на фоне практически одинаковых амплитуд высокочастотных (хаотических) ритмов (таблица 3).

У северных пациентов с АГ 2 ст. выявлена достоверно меньшая величина МЕЗОРа САД ($p < 0,05$), процентного вклада циркадианного ритма ($p < 0,05$), амплитуды 12-часового ритма САД, повышенная Вар САД ($p < 0,05$) а также значимое увеличение амплитуд ультрадианных гармоник (A6-A1), что свидетельствует о проявлении десинхроноза и увеличении хаотических колебаний в спектре ритмов АД (таблица 4).

В изменении спектрального состава ритма ДАД и ЧСС у пациентов с АГ 2 ст. прослеживались общие закономерности: достоверно увеличивался МЕЗОР, при высоких показателях Вар снижалась мощность

ритма ЧСС и ДАД с уменьшением периода, уменьшалась амплитуда и процентный вклад суточного ритма в общую Вар. У северных пациентов с АГ 2 ст. выявлен значимый сдвиг акрофаз САД и ДАД на более поздние часы и значимая рассогласованность фаз между САД и ДАД, а также САД и ЧСС, что свидетельствовало о выраженности внутреннего десинхроноза. В гр. “Тюмень” ритм САД был более синхронен с ритмами ДАД и ЧСС.

На рисунке 3 показано достоверное преобладание ультрадианных гармоник спектра САД у больных АГ 2 ст. гр. “Север”.

Снижение мощности и стабильности ритмов АД и ЧСС было выявлено уже в гр. здоровых северян-вахтовиков в виде значимо большей Вар САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$), сдвига акрофаз ритмов на более поздние часы, достоверного снижения процентного вклада суточных ритмов САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$) на фоне значимого увеличения амплитуд высокочастотного диапазона ритма САД (A3,4-A1) и ДАД (A1,3-A1,0), что характеризует нарушения фазовой стабильности ритмов и проявления десинхроноза.

Анализ показал отсутствие изменений положения акрофаз АД и ЧСС по мере увеличения ст. АГ у пациентов гр. “Север” и достоверное смещение акрофазы САД и недостоверное акрофазы ЧСС на более ранние часы у пациентов гр. “Тюмень” (рисунок 4Г). У северян мощность ритмов АД и ЧСС по мере увеличения ст. АГ и в сравнении с гр. контроля практически не менялась. Отсутствие динамики

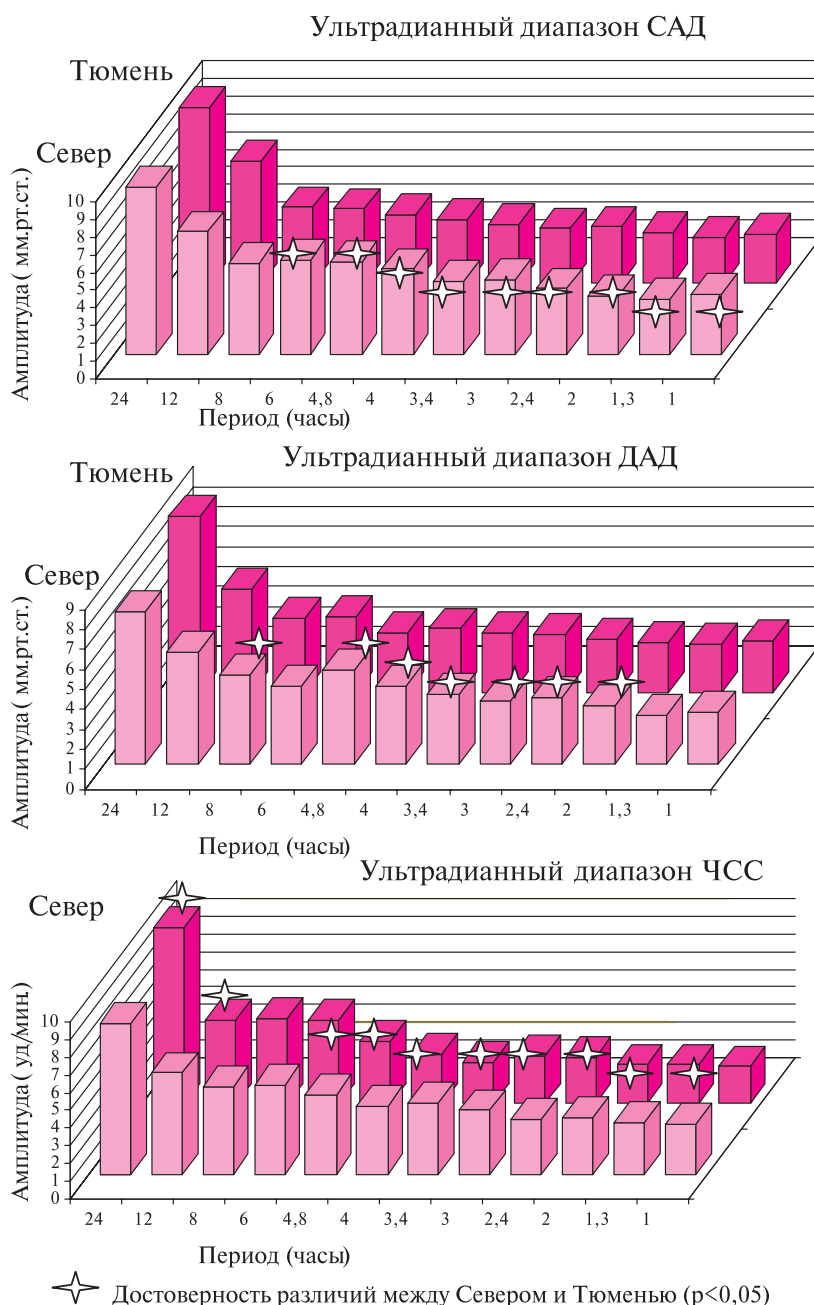


Рис. 3 Амплитудная характеристика ультрадианного диапазона ритмов САД, ДАД и ЧСС у вахтовиков (Север) и жителей г. Тюмени (Тюмень) с АГ 2 ст.

этих показателей наблюдалось и в гр. сравнения (рисунок 4Б). Также по мере увеличения ст. АГ у пациентов гр. сравнения имело место существенное уменьшение амплитуд суточных колебаний ДАД и ЧСС (рисунок 4В), на фоне практически одинаковой динамики МЕЗОРов ритмов АД и ЧСС (рисунок 4А).

Обсуждение

Несмотря на очевидные успехи в изучении механизмов регуляции АД и сосудистого тонуса, успехи в фармакологическом контроле АД и антигипертензивной терапии (АГТ), причины эссенциальной АГ остаются далекими от полного понима-

ния. Поэтому вопросы новых направлений диагностики, лечения и профилактики АГ ставят на первый план возрастающую роль мониторинга АД и изучение ультраструктуры его ритма. Появление СМАД определило новый этап в развитии хронокардиологии [10,16,24,29].

Накопленные в настоящее время экспериментальные и клинические данные не вызывают сомнения в том, что изменения ритмов внешней среды являются факторами, обуславливающими устойчивые морфологические и физиологические изменения в организме. Комплексная временная организация системы описывается понятием “хроном”, включающим в себя широкий спектр биоритмов,

Спектральный состав ритма САД, ДАД, ЧСС циркадианного, ультрадианного диапазонов у больных АГ 2 степени обследованных групп

Показатель	САД		ДАД		ЧСС	
	Север (n=79)	Тюмень (n=61)	Север (n=79)	Тюмень (n=61)	Север (n=79)	Тюмень (n=61)
МЕЗОР	138,2 ± 1,1	142,7* ± 1,4	90,4* ± 0,8	87,9 ± 0,9	81,9* ± 0,7	73,7 ± 1,2
SD	16,8* ± 0,3	14,9 ± 0,5	14,1* ± 0,3	12,4 ± 0,4	15,4* ± 0,5	12,4 ± 0,6
Акрофаза (градусы)	-234* [-221;-246]	-206 [-197;-213]	-226* [-215;-237]	-216 [-206;-225]	-215 [-206;-225]	-219 [-212;-227]
P (попул. Косинор)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Амплитуда	T24	17,7 ± 1,8	23,0* ± 2,0	16,5 ± 1,7	26,5* ± 2,4	14,7 ± 1,1
	T12	9,8 ± 0,9	12,1 ± 1,5*	9,6 ± 1,0	10,7 ± 1,2	7,5 ± 0,8
	A24	9,4 ± 0,6	9,9 ± 0,6	7,6 ± 0,5	8,8 ± 0,6	8,5 ± 0,5
	A12	6,9 ± 0,5	6,9 ± 0,6	5,6 ± 0,4	5,2 ± 0,4	5,7 ± 0,5
	A8	5,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,3*	3,7 ± 0,3	4,9 ± 0,4
	A6	5,3 ± 0,4*	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	5,0 ± 0,4
	T4,8	5,2 ± 0,4*	3,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3*	3,0 ± 0,2	4,5 ± 0,3*
	A4	4,8 ± 0,3*	3,6 ± 0,3	3,9 ± 0,3*	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,3*
	A3,4	4,1 ± 0,2*	3,3 ± 0,3	3,5 ± 0,2*	3,0 ± 0,2	4,0 ± 0,3*
	A3	4,2 ± 0,3*	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,6 ± 0,2*
	A2,4	3,7 ± 0,2*	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	2,7 ± 0,2	3,1 ± 0,3*
	A2	3,3 ± 0,2*	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2*	2,5 ± 0,2	3,2 ± 0,2*
	A1,3	3,1 ± 0,2*	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,9 ± 0,2*
	A1	3,4 ± 0,3*	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2*

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$) между Севером и Тюменью, T (N) — период ритма, N — часы; SD — стандартное отклонение (вариабельность) АД; % — процентный вклад ритма; P (индекс популяционного косинор-анализа) — наличие достоверного циркадианного ритма в гр.

тренды, связанные с возрастом, течением заболевания и хаотический компонент, зависящий от влияния различных эндо- и экзогенных факторов [24,28].

В условиях специфически меняющегося ритма фотопериодичности (полярный день — полярная ночь), повторяющейся смены часовых поясов, обусловленной вахтовым методом работы, суточный ритм АД у северных пациентов с АГ и здоровых лиц характеризовался признаками десинхроноза и гиперсимпатикотонии, на что указывали: “плоский” тип кривой АД, гемодинамическая нагрузка в ночные часы, увеличение числа лиц с типом суточного профиля (СП) АД “night-peaker”, высокие значения параметров ДАД и снижение величин САД, выраженная суточная Вар АД, повышение среднесуточных значений ЧСС, достоверные различия между офисным и среднесуточным АД по данным СМАД, высокий процент лиц с признаками “гипертонии белого халата” или стресс-индуцированным подъемом АД.

Рядом авторов показано, что изменения хроноструктуры АД и ЧСС могут предшествовать любым другим функциональным нарушениям. Повышение амплитуды циркадианного ритма, гиперамплитудензия [23,24] или смещение акрофазы [25,33] могут выявляться при неизменном состоянии МЕЗОРа и сигнализировать о повышении риска развития инфаркта миокарда и геморрагического инсульта.

Нарушение хроноструктуры ритма АД в гр. “Север” с АГ и здоровых лиц характеризовалось про-

грессирующим снижением мощности и стабильности ритмов АД и ЧСС в виде уменьшения процентного вклада и амплитуды циркадианного ритма.

Уменьшение процентного вклада циркадианного ритма в общую Вар показателя свидетельствует также о нарастании шумовых, фоновых колебаний в спектре АД, что является показателем его неустойчивости и влияет на другие характеристики: амплитуду, акрофазу [9,10]. Амплитуда ритма имеет важное биологическое значение, поскольку служит показателем мощности ритма: установлено, что высокая амплитуда показателя обеспечивает лабильность ритма во времени, чем больше амплитуда, тем труднее индуцировать сдвиг акрофаз [3,31].

Снижение мощности и стабильности ритмов АД и ЧСС в гр. северных пациентов с АГ 1, 2 ст. и здоровых лиц наблюдалось на фоне повышения ультрадианного (хаотического) компонента ритма. Известно, что ультрадианная ритмичность усиливается при нарушении связи с периферическими звеньями ритмической структуры, а также при повышении активности и напряжения нейрогуморальной регуляторной системы [30,34].

Известно, что активация нейрогормонов играет одну из ключевых ролей в становлении и прогрессировании АГ. При АГ равновесие смещено в сторону прессорных нейрогормонов [34].

Генетическая детерминированность суточного ритма не вызывает сомнения, т. к. он способен

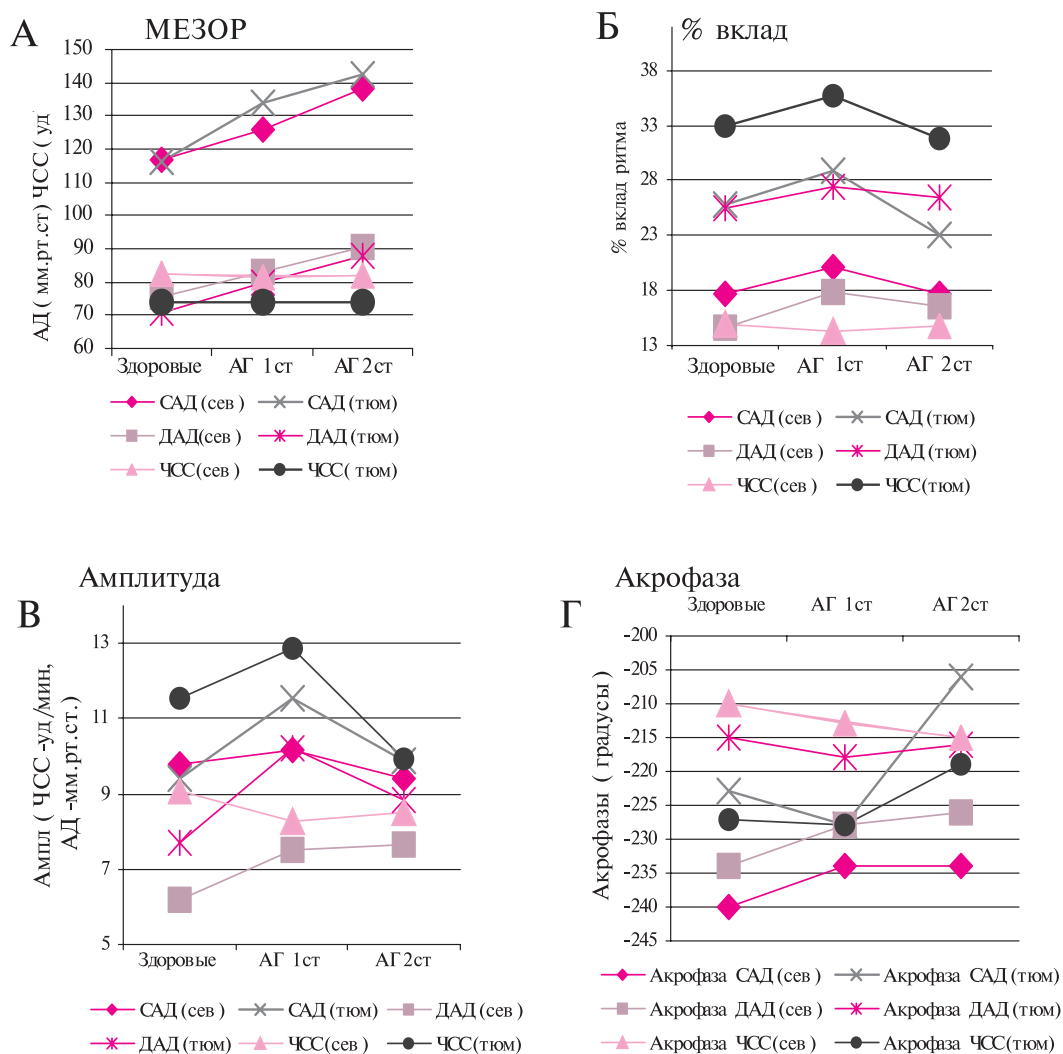


Рис. 4 Динамика основных показателей циркадианных ритмов АД и ЧСС в зависимости от ст. АГ в гр. наблюдения и сравнения.

проявлять свою активность в отсутствие внешнего сигнализатора — закономерной фазности периодов света и темноты. Роль геофизического ритма сводится к синхронизации эндогенного ритма [3].

Механизмы нейрогуморальной регуляции АД и ЧСС, в свою очередь, претерпевают циркадианно-зависимые изменения и играют роль как в формировании эндогенного компонента, ритма двигательной активности и сна, так и реактивного (экзогенного), более подверженного влияниям окружающей среды и случайных факторов [29].

Многообразие нервных и гуморальных влияний формирует многоуровневые системы такие как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, причем в каждом звене такой системы, как правило, обнаруживается около-суточная ритмичность [30,34]. При этом симпатическая нервная система играет активную роль в регуляции АД. Отмечен высокий уровень внутренней синхронизации между циркадианными биоритмами нескольких уровней действия симпатoadреналовой системы концентрацией катехоламинов в плазме

и моче, плотностью β -адренорецепторов как у здоровых лиц, так и у больных АГ [35]. Можно предположить, что условия заполярной вахты и воздействия внешних стимулов вызывают дисрегуляцию циркадианного ритма синтеза и высвобождения нейромедиаторов, лежащих в основе модуляции суточного ритма АД.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что десинхроноз, как проявление нейрогуморальной дисрегуляции, может играть ключевую роль в формировании АГ при адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера. Проведенное исследование диктует необходимость внедрения метода хронобиологического подхода к лечению АГ на Крайнем Севере с коррекцией циркадианного ритма нейрогормонов. Хронотерапия “северной” АГ современными лекарственными препаратами должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей хроноструктуры АД, режима дозирования назначаемых препаратов.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г. Патология человека на Севере. Москва "Медицина" 1985; 415 с.
2. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Алпатов А.М. Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды. Москва: Изд-во УДН 1985; 138-84.
3. Агаджанян Н.А., Губин Г.Д., Губин Д.Г., Радыш И.В. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания. Тюмень. Изд-во Тюменского государственного университета 1998; 168 с.
4. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиол наук 2004; 35 (2): 57-72.
5. Багдасарян Р.А. Механизмы формирования циркадианной ритмичности деятельности почки и водно-солевого обмена. Пробл хронобиол 1990; 1(1): 50-81.
6. Агаджанян Н.А., Хрущев В.Л. Динамика некоторых физиологических показателей человека при вахтовом экспедиционном методе труда в Заполярье. Бюлл СО АМН СССР 1984; 2: 79-83.
7. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск 2000; 282 с.
8. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления. (Рекомендации для врачей). Кардиология 1997; 6: 83-4.
9. Губин Д.Г., Губин Г.Д. Хроном сердечно-сосудистой системы на различных этапах онтогенеза человека. Тюмень 2000; 196 с.
10. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. Вест аритмол 2000; 16: 84-94.
11. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность — единство патогенеза и принципов лечения. РКЖ 2005; 6: 56-7.
12. Данишевский Г.М. Патология человека и профилактика заболеваний на Севере. Москва 1968; 412 с.
13. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск 1980; 192 с.
14. Казначеев В.П. Фундаментальные закономерности динамики населения северных районов Сибири: проблемы и перспективы. Медицинские и экологические проблемы Северных районов Сибири. Томск-Стрежевой 1998; 12-5.
15. Кривошеков С.Г., Балиоз Н.В., Мозолевская Н.В. Психофизиологические механизмы адаптации и здоровье населения Сибири. Материалы итоговой научной конференции 1-2 октября 2003 г. Выпуск 2. Красноярск 2003; 440 с.
16. Мазур Е.С. Гнедов Д.А. Богданова Е.К. Использование суточного мониторирования артериального давления для оценки тяжести артериальной гипертензии. Кардиология 1999; 5: 24-7.
17. Матюхин В.А., Осипович В.В., Жвавый А.Ф. и др. Программа "Вахта" — итоги и перспективы развития медико-биологических исследований вахтовых форм труда. Бюлл СО АМН СССР 1982; 1: 3-10.
18. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 3: 4-8.
19. Попов А.И., Токарев С.А., Демиденко В.Ю. Распространенность некоторых факторов риска у лиц с артериальной гипертензией на Крайнем Севере. Сборник резюме докладов итоговой научной конференции "Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири". Красноярск 1- 2 октября 2003; 440 с.
20. Хапаев Б.А., Екшатян И.М., Лобжанидзе А.Н., Герюгова З.А. Различные варианты повышения артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Сборник резюме докладов конгресса кардиологов стран СНГ. Санкт-Петербург 2003; 300 с.
21. Хрущев В.Л. Здоровье человека на Севере. Медицинская энциклопедия северянина. Новый Уренгой 1994; 508 с.
22. Шестерикова Н.В., Буганов А.А., Уманская Е.Л. Dynamic changes in arterial hypertension prevalence and their relation to the main risk factors among able-bodied newcomers in Iamal-Nenetski autonomous region. Med Tr Prom Ekol 2003; 4: 1-7.
23. Caradente F, Ahlgren A, Halberg F. Mesor-hypertension: hints by chronobiologists Chronobiologia 1984; 11: 189-203.
24. Cornelissen G, Halberg F. Impeachment of Casual Blood Pressure Measurements and the fixed limits for Their Interpretation and Chronobiologic Recommendations. Ann N Y Acad Sci 1996; 783: 24-46.
25. Cugini P, De Rosa R, Coda S, et al. Identification of "presumptive risk" of hypertension crises with fractal interpolation of the 24-hour arterial pressure. III: study of normotensive subjects. Clin Ter 2001; 152(4): 225-9.
26. Fujimaki S, Ishii H, Mukaiyama S, et al. Chronobiological evolutions of heart rate characteristic as a possible predictor of biological aging chronobiology: Its role in Clinical Medicine. General Biology and Agriculture. Part A: Wiley — Liss 1990; 3: 773-90.
27. Halberg F. Chronome: introduction to workshop. Workshop on computer methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. Tokyo 1992; 1: 1.
28. Halberg F, Scheving LE, Lucas E, et al. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. Chronobiologia 1984; 11: 217-47.
29. Harshfield GA, Pickering TG, Kleinert HD, et al. Situational variation of blood pressure in ambulatory hypertensive patients. Psychosom Med 1982; 44: 237-45.
30. Kool MJ, Wijnen JA, Derckx FH, et al. Diurnal variation in protein in relation to other humoral factors and hemodynamics. Am J Hypertens 1994; 7: 723-30.
31. Kreze A, Lacko A, Moravcik M, et al. Circadian blood pressure (BP) and cortisol variation in treated and untreated patients with Cushing's syndrome 4 Convegno Nazionale, Societa Italiana Di Chronobiologica. Gubbio 1996; 2: 2-27.
32. Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. Hypertension 2002; 1: 744-9.
33. Otsuka K, Cornelissen G, Gubin D, et al. Changes with age and health status of fractal scaling in heart rate (HR) variability. In: 4 Convegno nazionale Societa italiana di chronobiologica. Gubbio 1996; 4: 22-3.
34. Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R. Endocrine mechanisms of blood pressure rhythm. Ann N Y Acad Sci 1996; 783: 113-31.
35. Stehle JH, Foulkes NS, Molina CA, et al. Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. Nature 1993; 365: 314-20.

Поступила 16/04-2009

Распространенность и клинико-прогностическая значимость “непораженных” коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом

О.Л. Барбараш^{2*}, Э.С. Карташян¹, В.В. Кашталап¹, С.А. Бернс², В.И. Ганюков¹,
С.А. Евтушенко¹, В.Ю. Херасков¹, Г.В. Моисеенков¹, Л.С. Барбараш¹

¹Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия; ²ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития. Кемерово, Россия

Prevalence and clinical and prognostic value of “intact” coronary arteries in patients with acute coronary syndrome

O.L. Barbarash^{2*}, E.S. Kartashyan¹, V.V. Kashtalap¹, S.A. Berns², V.I. Ganyukov¹,
S.A. Evtushenko¹, V.Yu. Kheraskov¹, G.V. Moiseenkov¹, L.S. Barbarash¹

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia; ²Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia

Цель. Ретроспективный анализ распространенности “непораженных” коронарных артерий (КА) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и оценка дальнейшего прогноза заболевания.

Материал и методы. За период 2006-2007 гг. выполнено 913 экстренных коронароангиографий по поводу ОКС. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 мес. после госпитализации.

Результаты. Отсутствие окклюзионно-стенотических изменений КА выявлено у 76 (8,3 %) из 913 пациентов с ОКС, среди них преобладали больные с диагнозом неQ-ИМ, подтверждение диагноза биомаркерами некроза миокарда достигнуто в 22 %. У пациентов с ОКС с “непораженными” КА выявлено благоприятное течение госпитального и годового этапов заболевания по сравнению с больными со стенозирующим атеросклерозом. Гастроэнтерологическая патология достоверно чаще выявлялась у пациентов с “непораженными” КА.

Заключение. Результаты настоящего исследования, с одной стороны, подтверждают возможность развития ишемической болезни сердца и, в частности, ОКС у пациентов при “непораженных” КА, с другой, определяют необходимость тщательного учета всех известных критериев ОКС для исключения у пациентов других причин болевого синдрома в грудной клетке.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронароангиография, поражение коронарных артерий.

Aim. To analyse retrospectively the prevalence and prognostic value of “intact” coronary arteries (CA) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. In 2006-2007, 913 urgent coronary angiographies were performed in ACS patients. The follow-up length was 12 months after hospital discharge.

Results. No CA occlusion or stenosis was detected in 76 (8,3%) out of 913 ACS patients. The clinical group with “intact” CA mostly included individuals with non-Q myocardial infarction; the diagnosis was confirmed by biomarkers in 22%. The in-hospital and post-discharge prognosis was better, compared to the patients with atherosclerotic CA stenosis. In addition, gastro-intestinal pathology was more prevalent in individuals with “intact” CA.

Conclusion. The study results confirm the possibility of coronary heart disease and ACS, in particular, in patients with “intact” CA. They also point to the importance of using all the available ACS criteria while identifying the causes of chest pain syndrome.

Key words: Acute coronary syndrome, coronary angiography, coronary artery pathology.

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (384-2) 64 32 79

Факс: (384-2) 34 19 02

e-mail: olb61@mail.ru

[О.Л. Барбараш² (*контактное лицо) — заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Карташян Э.С. — врач рентгенохирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ¹Кашталап В.В. — заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ²Бернс С.А. — профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Ганюков В.И. — заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения мультифокального атеросклероза, ¹Евтушенко С.А. — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ¹Херасков В.Ю. — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ¹Моисеенков Г.В. — главный врач, ¹Барбараш Л.С. — директор].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в цивилизованных странах является одной из основных причин смертности и потери трудоспособности лиц зрелого и пожилого возрастов [1,5]. Наиболее надежным способом диагностики стенозирующего атеросклероза — основной причины ИБС, остается коронароангиография (КАГ) [4,10].

Вместе с тем у 3,5–13,0 % больных клинические проявления ИБС возникают на фоне нормальных или малоизмененных коронарных артерий (КА) [6,7].

В 1967г впервые появилась публикация, в которой впервые описаны случаи стенокардии напряжения (СН) при отсутствии каких-либо изменений на КАГ в эпикардиальных КА [19]. Для обозначения этого состояния в честь авторов исследования стали использовать термин “**Gorlin-Likoff**”. Термин “**синдром Х**” впервые был предложен в 1967г американским исследователем Kemp Н. в комментарии к статье Arbogast R. и Bourass M., проводивших сравнительный анализ двух групп (гр.) больных ИБС, одна из которых была обозначена как гр. С, а другая — как гр. Х. Отличительной особенностью больных гр Х было отсутствие атеросклеротических изменений при селективной КАГ, несмотря на наличие СН, и электрокардиографических (ЭКГ) признаков ишемии миокарда при выполнении нагрузочных проб [16,17].

По мере дальнейшего изучения этой патологии с выявлением нарушений внутримыокардиальной микроциркуляции (МЦ) было предложено использовать термин “**микрососудистая стенокардия**”, который нашел применение в специализированных клиниках стран Западной Европы [15]. Однако ввиду неясности и неопределенности этиопатогенетической сущности ИБС с ангиографически не измененными КА термин “**синдром Х**”, по мнению многих исследователей [1,4,13,14], считается наиболее удачным; он широко используется в кардиологической и кардиохирургической практике России и США [4,5,13].

Особую клиническую значимость представляет наличие неизмененных КА по результатам экстренной КАГ у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ИБС — острого коронарного синдрома (ОКС) [5].

В клинике Кузбасского кардиологического центра (ККЦ, г. Кемерово) с 2004 по 2008 гг. значительно возросло количество эндоваскулярных вмешательств при ОКС: с 30 случаев в 2004г до > 600 в 2008г, что сочеталось со снижением показателя госпитальной летальности при ОКС на 19 % [2]. Широкое использование КАГ при ОКС позволило прийти к выводу о наличии пациентов с непораженными КА при данной патологии. Безусловно, среди пациентов с непораженными КА, имеются как больные ИБС, так и те, у кого предварительный диагноз коронарной болезни сер-

дца (КБС) требует дальнейшего уточнения. В связи с этим целью настоящего исследования явился ретроспективный анализ результатов КАГ и прогноза у больных с ОКС.

Материал и методы

В ККЦ за двухлетний период 2006–2007 гг. в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения выполнено 913 чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) по поводу ОКС. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Включение всех пациентов в настоящее исследование осуществлялось после подписания ими информированного согласия. Протокол и дизайн исследования были предварительно одобрены Локальным этическим комитетом.

КАГ выполняли по стандартной методике Джадкинса. Исследования проводились на ангиографических установках Cогоскор фирмы Siemens (ФРГ) и Innova-3100 фирмы GE (США). Все рентгенохирурги учреждения имеют достаточный опыт выполнения плановых ЧКВ и дежурят в условиях круглосуточно работающей рентген-операционной ККЦ. Коронарный кровоток у всех пациентов оценивался по классификации TIMI [13]. Временной интервал после поступления в приемное отделение ККЦ до проведения экстренной КАГ традиционно определялся как время “дверь–баллон”, его значение по результатам настоящего исследования составило — $45,3 \pm 15,5$ мин.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение госпитализации по поводу ОКС и 12 последующих мес. В госпитальном периоде оценивалось наличие у пациентов осложнений острого периода инфаркта миокарда (ИМ), включая механические и аритмические осложнения: сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма, нестабильная стенокардия (НС). Через 12 мес. наблюдения оценивалось наличие у пациента “конечных точек”, включая смерть (кардиальная и некардиальная); повторные госпитализации по поводу повторных ИМ, НС и жизнеугрожающих нарушений ритма; сердечную недостаточность и стенокардию высоких функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (III–IV).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0 (Stat Soft, USA). Использовались в основном непараметрические критерии сравнения выборок (U критерий Манна-Уитни). Результаты представлены как М (медиана) $\pm$ (стандартное отклонение).

Результаты

По результатам проведенных экстренных КАГ отсутствие окклюзионно-стенотических изменений КА выявлено у 76 (8,3 %) из 913 пациентов с ОКС. Для уточнения диагноза ОКС и стратификации пациентов больные с непораженными КА были ретроспективно разделены на 3 гр. Пациенты I гр. (n=14; 18,4 %) были госпитализированы с предварительным диагнозом ОКС со стойким подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST) по ЭКГ. Только у 4 из 14 пациентов этой гр. наличие ИМ подтвер-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКС (n=913)

Возраст (лет)	67,4±2,9
Женщины	293 (32 %)
АГ	734 (80,4 %)
СД	390 (42,7 %)
ДЛП	675 (73,9 %)
Курящие	698 (76,4 %)
Постинфарктный кардиосклероз	124 (13,6 %)
Предшествующие ЧКВ	217 (23,8 %)
Предшествующее КШ	55 (6,02 %)
Периферический атеросклероз	127 (13,9 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	48 (5,25 %)
Гастроэнтерологическая патология*	134 (14,6 %)

Примечание: * хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

ждалось повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров. Остальные 62 пациента были отнесены к гр. больных ОКС без стойкого подъема сегмента ST (ОКС↓ST) по ЭКГ, включая неQ-ИМ (n=46; 60,5 %) и НС (n=16; 21,1 %). Безусловно, выявление “неизмененных” КА не означает отсутствия возможности развития у такого рода пациентов ИМ, в т.ч. с элевацией сегмента ST. Однако установлено, что среди пациентов с ОКС и “непораженными” атеросклерозом КА преобладали больные с госпитальным диагнозом неQ-ИМ, а подтверждение диагноза биомаркерами некроза миокарда выявлено только у 10 (22 %) из 46 пациентов.

Среди больных с измененными КА (n=837) преобладали пациенты с ИМ со стойким подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) (n=461, 55 %), меньшее число случаев приходилось на неQ-ИМ (n=225, 27 %) и НС (n=151, 18 %).

К сожалению, в клинической практике основным критерием диагноза неQ-ИМ является сочетание клиники и изменений на ЭКГ, а подтверждение теста на биомаркеры некроза миокарда игнорирует-

ся. Вместе с тем, строгое соблюдение рекомендаций могло бы изменить структуру диагноза при ОКС в сторону уменьшения количества ИМ, в т.ч. с “непораженными” КА.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ОКС с выявленными окклюзионно-стенотическими изменениями КА и без таковых представлена в таблице 2. У пациентов с ОКС с измененными КА достоверно чаще диагностировали сахарный диабет (СД) (p=0,000), дислипидемию (ДЛП) (p=0,000), предшествующие плановые эндоваскулярные и шунтирующие вмешательства на КА (p=0,003 и 0,04) и верифицированный атеросклероз другой локализации (p=0,01). В то же время сопутствующая гастроэнтерологическая патология достоверно чаще выявлялась как анамнестически, так и клинически у пациентов с “непораженными” КА. Данный факт может определять интенсивность и частоту “некоронарогенного” болевого синдрома в грудной клетке у такого рода больных, а при соответствующих изменениях ЭКГ — определить решение врача стратифицировать такого пациента

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ОКС в зависимости от наличия коронарного атеросклероза

Показатели	ОКС с пораженными КА (n=837)	ОКС с “непораженными” КА (n=76)	p
Возраст (лет)	68,8±3,4	60,6±7,9	0,1
Женщины	260 (31,1 %)	33 (43,5 %)	0,1
АГ	658 (78,6 %)	76 (100 %)	0,1
СД	385 (45,99 %)	5 (6,6 %)	0,000
ДЛП	663 (79,2 %)	12 (15,8 %)	0,000
Курящие	631 (75,4 %)	67 (86 %)	0,4
Постинфарктный кардиосклероз	117 (13,97 %)	7 (9,2 %)	0,3
Предшествующие ЧКВ	212 (25,3 %)	5 (6,6 %)	0,003
Предшествующее КШ	55 (6,6 %)	0 (0 %)	0,04
Периферический атеросклероз	125 (14,9 %)	2 (2,6 %)	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения	44 (5,3 %)	4 (5,3 %)	0,7
Гастроэнтерологическая патология*	115 (13,7 %)	19 (25 %)	0,04

Примечание: * хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

в группу ОКС высокого риска и провести экстренную КАГ даже при отсутствии “положительных” результатов кардиомаркеров.

При анализе коронарограмм у пациентов с “непораженными” КА ретроспективно были обнаружены следующие “особенности” коронарного статуса: извитость КА — у 67 (88,2 %) больных; замедление коронарного кровотока — у 64 (84,2 %) пациентов; состояние после стентирования без тромбозов и рестенозов стентов с кровотоком TIMI III — у 5 (6,6 %) пациентов.

У пациентов с ОКС без значимых окклюзионно-стенотических изменений выявлено благоприятное течение госпитального этапа заболевания. У всех 76 больных отсутствовали осложнения ОКС, в т.ч. госпитальная летальность. В то же время как у пациентов с измененными КА госпитальная летальность в целом при всех ОКС составила 5,3 % ($n=45$), ($p=0,004$).

В течение последующих 12 мес. наблюдения ни у одного из 76 пациентов с “неизмененными” КА не был подвергнут сомнению диагноз ИБС, все они получали соответствующую коронароактивную, антитромбоцитарную терапию. В течение года после перенесенного ОКС у пациентов этой гр. не было смертельных исходов, госпитализаций по поводу НС и повторного ИМ, что подтверждает мнение ряда авторов [10,16] о более благоприятном течении вероятной ИБС у пациентов с “непораженными” коронарными сосудами и, кроме того, заставляет сомневаться в объективности выставленного в лечебном учреждении диагноза ИБС. У 56 (73,7 %) больных этой гр. сохранялись приступы стенокардии высоких (III-IV) ФК, однако наличие коронарной недостаточности на амбулаторном этапе было подтверждено результатами суточного мониторирования (СМ) ЭКГ и нагрузочными пробами (велоэргометрия, тредмил) лишь у 15 (20 %) из 76 пациентов. Именно у этих пациентов можно предполагать наличие истинного синдрома Х. У 19 (25 %) больных по итогам годичного наблюдения полностью отсутствовали жалобы на наличие коронарной недостаточности, однако сохранялись различные гастроэнтерологические жалобы (диспепсия, синдром боли в грудной клетке, связанный с приемом пищи).

Вместе с тем, среди пациентов с поражением КА достоверно чаще выявлялся неблагоприятный отдаленный исход: у 22 (2,6 %) в течение года наблюдения развились рецидивы ИМ; ранние тромбозы стентов осложнили течение заболевания у 11 (1,1 %) пациентов, летальные исходы зарегистрированы у 42 (5 %, $p=0,05$).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования при выборе ранней инвазивной стратегии лечения больных с ОКС окклюзионно-стенотические поражения

коронарного русла не выявляются в 8,3 % случаев ($n=76$). Коронарная недостаточность могла быть обусловлена наличием истинного синдрома Х только у 20 % ($n=15$) из этих больных. Для синдрома Х характерны следующие клинические признаки:

- типичные приступы стенокардии, как правило, связанные с физической нагрузкой;
- депрессия сегмента ST по данным СМ ЭКГ во время болевого синдрома;
- ангиографически неизмененные КА;
- отсутствие спастического компонента КА.

Предложены многочисленные теории, пытающиеся объяснить патогенез синдрома Х. Наиболее распространенными среди них являются предполагающие участие сниженной миокардиальной перфузии на уровне МЦ русла и дисфункции эндотелия с нарушением выработки оксида азота. В последние годы появились сообщения о тесной связи синдрома Х и различных гастроэнтерологических нарушений, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1,14]. Некоторые авторы рассматривают синдром Х как внепищеводное проявление ГЭРБ [3,14], указывая на благоприятный ранний и поздний прогноз у таких пациентов, и ставя под сомнение наличие ИБС при синдроме Х, что делает особенно актуальным необходимость тщательного сбора анамнеза и визуализации проявлений ИБС у этой гр. пациентов.

В большинстве работ, изучающих пациентов с синдромом Х, отмечается благоприятный прогноз. Выживаемость таких пациентов значительно выше, чем больных со стабильным течением стенокардии и измененными КА [11,16]. По данным Papanicolaou M.M., et al. [8], пятилетняя выживаемость больных с синдромом Х составила 99 %, а десятилетняя — 98 %. Результаты настоящего исследования подтверждают высокую распространенность гастроэнтерологической патологии среди пациентов с ОКС и непораженными КА — до 25 %, что достоверно ($p=0,04$) отличается от распространенности таковой среди больных с пораженными КА. Вероятно, взаимосвязь синдрома Х и различных форм гастроэнтерологической патологии требует дальнейших исследований. Достоверно отличалась распространенность и основных факторов риска (ФР) ИБС у пациентов в зависимости от наличия коронарного атеросклероза — ДЛП, СД. Достоверно реже у пациентов с непораженными КА выполняли предшествующие процедуры реваскуляризации — ЧКВ и коронарное шунтирование (КШ) и выявляли признаки периферического атеросклероза.

По данным зарубежных авторов [18,19], типичный ишемический болевой синдром в грудной клетке, ассоциированный с повышением уровня кардиоспецифических ферментов и сопровождающийся отсутствием гемодинамически значимых окклюзионно-стенотических изменений КА, встречается в клинической практике достаточ-

но часто. По результатам недавно опубликованного крупного американского регистра пациентов с ОКС CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines), объединившего результаты 38301 КАГ из 465 лечебных центров, частота выявления непораженных КА у этих пациентов составляет 9 % [20]. По данным других авторов этот показатель у пациентов с ОКС находится в пределах 1-12 % [7,18]. Результаты регистра CRUSADE позволили выявить наиболее значимые предикторы непораженных КА, среди которых выделены: молодой возраст пациента с ОКС (35-50 лет); женский пол и курение, возможно, провоцирующее спастические изменения КА. Госпитальная летальность среди таких пациентов по результатам регистра CRUSADE составила 0,65 %, что подтверждает их более благоприятный ранний прогноз, по сравнению с пациентами с наличием окклюзионно-стенотических изменений КА. Результаты настоящего исследования подтверждают данные регистра CRUSADE. Пациенты с ОКС и непораженными КА оказались несколько моложе пациентов с наличием стенозирующего атеросклероза, большинство из них много лет курили.

Летальность и годовичная смертность больных с ОКС и непораженными КА по результатам настоящего исследования составила 0 %, что также подтверждает данные регистра CRUSADE. Результаты настоящего исследования не подтвердили значимости фактора женского пола в отношении предикции «непораженных» КА, однако это может объясняться в целом меньшим числом женщин, которым проводилась экстренная КАГ, по сравнению с числом мужчин.

Предполагаемым субстратом возникновения острого коронарного события у пациентов без окклюзионно-стенотических изменений КА могут быть наличие их извитости и замедление скорости контрастированного коронарного кровотока, что в последнее время расценивается некоторыми авторами как проявления гипертонического сердца [9], или синдрома Х [7], однако эти предположения требуют дальнейшего подтверждения.

Тем не менее, в реальной клинической практике на этапе приемного отделения «инвазивной» кардиологической клиники, вся деятельность которого ориентирована на максимальное сокращение времени «дверь-баллон», можно с уверенностью говорить и о гипердиагностике ОКС. При первичной врачебной оценке таких пациентов у врачей приемного отделения нередко возникают как объективные трудности (невозможность проведения ряда диагностических процедур), так и неправиль-

ная интерпретация критериев ОКС. Вполне допустимым представляется госпитализация таких пациентов в блок интенсивной терапии для дообследования с использованием необходимых диагностических лабораторно-инструментальных возможностей стационара. Вполне обоснованная тактика максимального сокращения на этапе приемного отделения временного интервала «дверь-баллон» для больных с ОКС со стойкой элевацией сегмента ST, основанная на результатах многочисленных, многоцентровых, международных исследований [12], для пациентов с ОКС $\downarrow$ ST при игнорировании таких критериев как характер болевого синдрома в грудной клетке и повышение биомаркеров некроза миокарда, может приводить к увеличению числа КАГ без последующего вмешательства. Помимо необоснованного назначения дорогостоящего инвазивного исследования пациенту без должных показаний, имеется опасность развития жизнеугрожающих осложнений самого вмешательства.

Результаты проведенного анализа позволяют утверждать, что у пациентов с предполагаемым обострением ИБС и «неизменными» КА в течение госпитального этапа необходимо максимально активизировать наличие коронарной болезни сердца, исключив другие возможные причины болей в грудной клетке (ГЭРБ, панкреатит, холецистит). Абсолютно показано максимально широкое применение неинвазивных диагностических нагрузочных проб (велоэргометрия, тредмил). Ряд авторов указывают на необходимость более широкого применения внутрикоронарного ультразвукового исследования у данной категории пациентов [10,16], однако проведение этого исследования в отечественных клиниках пока ограничено.

Заключение

Таким образом, выбор максимально ранней «инвазивной» стратегии лечения больных с ОКС более чем в 8 % случаев приводит к отказу от проведения ЧКВ вследствие наличия «неизмененных» КА. Отсутствие атеросклеротического поражения КА у пациентов с ОКС ассоциируется с благоприятным прогнозом заболевания. Предполагаемые причины распространенности такого феномена являются как объективными — наличие у пациента истинного синдрома Х, так и субъективными — диагностические ошибки. Результаты настоящего исследования, с одной стороны, подтверждают возможность развития ИБС и, в частности, ОКС у пациентов при «непораженных» КА, с другой, определяют необходимость тщательного учета всех известных критериев ОКС для исключения у пациентов других причин синдрома боли в грудной клетке.

Литература

1. Алексеева О.П., Долбим И.В. Коронарный синдром X — одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? Клин персп гастроэнтер гепат 2003; 6: 13-9.
2. Барбараш Л.С., Артамонова Г.В., Макаров С.А. Инновационная модель организации специализированной помощи при болезнях системы кровообращения. Кемерово 2008; 168 с.
3. Бектаева Р.Р. Недостаточность кардии в клинике внутренних болезней (патогенез, особенности клинического течения, дифференцированная терапия): Автореф дисс докт мед наук. Москва 1991.
4. Беленков Ю.Н., Савченко А.П., Матчин Ю.Г. Современные принципы коронарной ангиографии. Сердце 2004; 1(6): 256-68.
5. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С. и др. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2004; 286 с.
6. Григорьянц Р.А. Особенности клиники и течения ишемической болезни сердца у лиц с неизменными по данным ангиографии коронарными артериями: Автореф дисс докт мед наук. Москва 1983.
7. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). Москва 2000; 127 с.
8. Лавлинская Н.Н., Зыбина И.И., Шанин В.Ю. и др. Кардиалгический синдром X. Мед академ ж 2003; 3(2): 74-9.
9. Осипов А.И., Байтингер В.Ф., Сотников А.А. Внезапная сердечная смерть (причины и профилактика). Томск 2004; 116 с.
10. Честухин В.В., Павлов Н.А., Миронков А.Б. Инвазивная диагностика и интервенционное лечение ИБС: современное состояние с точки зрения доказательной медицины. М.: Принт-Ателье 2006; 192 с.
11. Широких Ю.В., Кузнецов С.И., Шаповалов Н.В. Современные подходы к диагностике и интенсивной терапии кардиалгического синдрома X. Вест интенс тер 2008; 1: 7-11.
12. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-elevation myocardial infarction: A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 82-292.
13. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention. JACC 2006; 47: 1-121.
14. Borjesson M, Albertson P, Dellborg M, et al. Esophageal dysfunction in Syndrome X. Am J Cardiol 1998; 82: 1187-91.
15. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, et al. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X. Am J Cardiol 1989; 63: 286-90.
16. Cannon RO, Cattau EL Yarshe PN, et al. Coronary flow reserve, esophageal motility and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. Am J Med 1990; 88: 217.
17. Kemp HJ, Elliot WC, Gorlin R. The Anginal Syndrome with normal coronary arteriography. Tras Ass Am Physicians 1967; 80: 59-70.
18. Klein LW. Acute coronary syndromes in young patients with angiographically normal coronary arteries. Am Heart J 2006; 8: 607-11.
19. Linkoff W, Segal BL, Kasparin H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. N Engl J Med 1967; 276: 1063-6.
20. Patel MR, Chen AY, Peterson ED. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the CRUSADE initiative. Am Heart J 2006; 152: 1432-45.

Поступила 10/07-2009

Сравнительная лабораторная эффективность низкомолекулярных гепаринов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Р.М. Линчак*, В.С. Попов, К.Ф. Ким

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова. Москва, Россия

Comparative laboratory effectiveness of low molecular weight heparins in patients with acute coronary syndrome and no ST segment elevation

R.M. Linchak*, V.S. Popov, K.F. Kim

N.I. Pirogov National Medico-Surgical Centre. Moscow, Russia

Цель. Изучить сравнительную анти-Ха активность плазмы у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКС↓ST), леченных эноксапарином, надропарином или далтепарином.

Материал и методы. Обследованы 90 пациентов с ОКС↓ST, разделенных на группы (гр.) по 30 больных по приему изучаемых низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Пациенты были сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела и величине клиренса креатинина. Определение активности ингибирования Ха фактора проводилось пациентам при поступлении и через 6 ч после первой инъекции НМГ.

Результаты. Во всех гр. через 6 ч от введения первой дозы НМГ отмечалось достоверное увеличение анти-Ха активности. Динамика этого показателя в гр. эноксапарина составила $0,73 \pm 0,11$ МЕ/мл к концу периода наблюдения при исходных значениях $0,07 \pm 0,05$ МЕ/мл, в гр. далтепарина — $0,52 \pm 0,12$ МЕ/мл и $0,05 \pm 0,03$ МЕ/мл, надропарина — $0,61 \pm 0,10$ МЕ/мл и $0,06 \pm 0,05$ МЕ/мл, соответственно. Доля лиц, у которых был достигнут терапевтический уровень анти-Ха активности ($\geq 0,6$ МЕ/мл), оказался максимальным в гр. эноксапарина (93 %), что достоверно выше, чем в гр. далтепарина (63 %) и надропарина (77 %).

Заключение. Применение эноксапарина, далтепарина и надропарина у больных с ОКС↓ST сопровождается достоверным увеличением анти-Ха активности плазмы во всех гр., однако терапевтический уровень этого показателя наиболее часто достигается при использовании эноксапарина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эноксапарин, далтепарин, надропарин, анти-Ха-активность.

Aim. To compare anti-Xa plasma activity levels in patients with acute coronary syndrome (ACS) and no ST segment elevation (non-STE ACS), receiving enoxaparin, nadroparin, or dalteparin.

Material and methods. In total, 90 patients with non-STE ACS were divided into three groups ($n=30$ in each group), by the type of low molecular weight heparin (LMWH) administered. All groups were comparable by age and gender structure, body mass index, and creatinine clearance levels. Anti-Xa activity was measured at admission and 6 hours after the first LMWH injection.

Results. In all groups, anti-Xa activity was significantly increased at 6 hours after the first LMWH injection. At the end of the follow-up period, the change in this parameter was $0,73 \pm 0,11$ IU/ml, with baseline level of $0,07 \pm 0,05$ IU/ml, in the enoxaparin group. In the dalteparin group, the respective values were $0,52 \pm 0,12$ and $0,05 \pm 0,03$ IU/ml, and in the nadroparin group, they were $0,61 \pm 0,10$ and $0,06 \pm 0,05$ IU/ml, respectively. The percentage of patients with achieved therapeutic anti-Xa activity ($\geq 0,6$ IU/ml) was maximal in the enoxaparin group (93%), being significantly higher than in the dalteparin and nadroparin groups (63% and 77%, respectively).

Conclusion. Enoxaparin, dalteparin, and nadroparin therapy in non-STE ACS patients was associated with significantly increased plasma anti-Xa activity. However, the percentage of the patients with achieved therapeutic levels of anti-Xa activity was maximal in the enoxaparin group.

Key words: Acute coronary syndrome, enoxaparin, dalteparin, nadroparin, anti-Xa activity.

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: ruslanlinchak@mail.ru

[Линчак Р.М. (*контактное лицо) — главный кардиолог, профессор кафедры внутренних болезней, Попов В.С. — кардиолог палаты интенсивной терапии кардиологического отделения, Ким К.Ф. — заведующая экспресс-лабораторией].

В течение ряда лет заболевания сердца и сосудов (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в списке причин, приводящих к инвалидизации и смертности населения страны. В России от ССЗ ежегодно умирает > 1 млн. человек (700 случаев на 100 тыс. населения), что превышает аналогичные показатели стран Западной Европы и Северной Америки. Наибольшее количество смертей связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) — до 51 % [1]. Вместе с тем, существуют вполне оправданные опасения, что официальная статистика явно недооценивает частоту инфарктов миокарда (ИМ) как основной причины смертности, особенно вне стационара за период 1991–2000 гг. в г. Москве ИМ не был диагностирован в 52 % случаев [3].

В настоящее время убедительно продемонстрировано, что в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) ключевая роль принадлежит не столько степени (ст.) сужения коронарной артерии (КА), сколько тромбозу изъязвленной атеросклеротической бляшки (АБ) [4–6]. Понимание этого механизма предопределило значимость антитромботических препаратов в лечении больных с ОКС. Одной из основных групп (гр.), используемых сегодня с этой целью, являются антикоагулянты. Исторически первым таким препаратом, примененным у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и ИМ, стал нефракционированный гепарин (НФГ). Мета-анализ 7 исследований продемонстрировал способность НФГ на 45 % уменьшать риск развития смерти и ИМ у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) по сравнению с плацебо [7].

Появление на фармакологическом рынке низкомолекулярных гепаринов (НМГ) поставило вопрос об их сравнительной активности и безопасности с НФГ, в т.ч. при ОКС. Есть данные [8], свидетельствующие о преимуществах НМГ эноксапарина перед НФГ по влиянию на смерть и ИМ в первые 30 сут. болезни. Исследования других НМГ (далтепарина и надропарина) продемонстрировали эффективность, сходную с таковой у НФГ [6]. Следует признать, что использовать НМГ на практике значительно удобнее из-за простоты введения и отсутствия необходимости в постоянном лабораторном контроле. Исключение составляют лишь пациенты с выраженным ожирением (Ож) и хронической почечной недостаточностью (ХПН), эффективность антикоагулянтной терапии у которых рекомендовано оценивать по анти-Ха активности.

Вместе с тем в последнее время все чаще высказывается мнение о том, что показания для лабораторного мониторинга, а, следовательно, и коррекции терапии НМГ, должны быть существенно расширены, что, в первую очередь, обусловлено высокой частотой назначения неадекватных дозировок препаратов [9,10]. С другой стороны вполне логич-

ным представляется вопрос о сравнительной лабораторной эффективности различных НМГ при условии их применения в дозировках, рекомендованных в руководствах.

В связи с этим, целью настоящего исследования стало изучение анти-Ха активности плазмы у больных с ОКС↓ST при использовании эноксапарина, надропарина и далтепарина.

Материал и методы

В исследование были включены 90 пациентов с диагнозом ОКС↓ST, разделенных на равные гр. по 30 больных по приему соответственно эноксапарина, надропарина и далтепарина (таблица 1). Гр. были сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ) и величине клиренса креатинина (ККр), рассчитанному по формуле Кокрофта-Гаулта. В исследование не включали пациентов со сниженной функций почек и Ож > 2 ст.

Всем пациентам проводилась комплексная терапия по стандартам ведения ОКС↓ST: НМГ, аспирин, клопидогрел, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или ангиотензиновых рецепторов 2 типа, статины. НМГ вводили в дозах, рекомендованных экспертами отечественных и международных кардиологических сообществ [6,11,12] из расчета на МТ: эноксапарин — подкожно (п/к) 1 мг/кг каждые 12 ч, далтепарин — п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч, надропарин — внутривенно (в/в) струйно болюс 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч.

Лабораторная диагностика проведена на аппаратуре фирмы Roche серии Diagnostik прибором STA Compact. В качестве метода определения анти-Ха активности использовался кинетический, основанный на способности гепарина в присутствии антитромбина III ингибировать действие сериновых протеаз гемостаза крови, в частности фактора Ха. Определение активности ингибирования Ха фактора проводилось пациентам при поступлении (за 30 мин до введения первой дозы НМГ) и через 6 ч после первой инъекции НМГ согласно существующих рекомендаций [13]. Терапевтическим уровнем гипокоагуляции принято значение анти-Ха активности 0,6 — 1,0 МЕ/мл [6]. Помимо динамики средних значений этого показателя в каждой гр. пациентов проанализированы доли лиц, достигших минимально рекомендованного уровня анти-Ха активности плазмы $\geq 0,6$ МЕ/мл.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ “Statistika for Windows” версия 6.0. Для оценки полученных результатов использован t-критерий Стьюдента, различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением и стандартным отклонением от среднего арифметического значения ($M \pm \delta$).

Результаты

Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии достоверных различий исходных уровней анти-Ха активности в гр. эноксапарина, далтепарина и надропарина ($p > 0,05$). Через 6 ч от введения первой дозы НМГ отмечалось достоверное увеличение анти-Ха активности во всех обследованных гр. пациентов (таблица 2). В гр. эноксапарина к

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с ОКС↓ST

Показатели	Препарат		
	Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин
Возраст, годы	56,2±8,2	53,4±6,8	59,2±8,0
Мужчины/Женщины	15/15	12/18	11/19
ИМТ, кг/м ²	27,7±4,2	26,9±5,7	30,3±5,1
ККр, мл/мин.	84,3±14,8	97,5±18,4	81,8±11,2

Таблица 2

Динамика изменения анти-Ха активности плазмы через 6 ч после введения первой дозы НМГ

Препарат	До лечения	Через 6 ч от начала лечения	p
Эноксапарин	0,07±0,05	0,73±0,11	<0,05
Дальтепарин	0,05±0,03	0,52±0,12	<0,05
Надропарин	0,06±0,05	0,61±0,10	<0,05

концу периода наблюдения этот показатель был равен 0,73±0,11 МЕ/мл при исходных значениях 0,07±0,05 МЕ/мл ($p<0,05$), в гр. дальтепарина — 0,52±0,12 МЕ/мл при исходном уровне 0,05±0,03 МЕ/мл ($p<0,05$), надропарина — 0,61±0,10 МЕ/мл; 0,06±0,05 МЕ/мл, соответственно ($p<0,05$).

При сопоставлении доли лиц с достигнутым минимальным целевым уровнем анти-Ха активности плазмы ($\geq 0,6$ МЕ/мл) установлено, что не всем пациентам в каждой гр. удалось достичь этого показателя (рисунок 1). Наибольший процент больных с ОКС↓ST, у которых фиксировался уровень анти-Ха активности $\geq 0,6$ МЕ/мл, был в гр. эноксапарина (93 %), и он оказался достоверно большим, чем в гр. дальтепарина — 63 % ($p<0,05$) и надропарина — 77 % ($p<0,05$). Различия этого показателя в двух последних гр. признаны статистически незначимыми ($p>0,05$).

Обсуждение

Понимание ведущей роли атеротромбоза в патогенезе ОКС определило необходимость и значимость применения в подобных случаях анти тромботических препаратов, в частности НФГ и НМГ.

В крупных, рандомизированных исследованиях различные НМГ продемонстрировали различную способность по влиянию на смерть, ИМ и рецидив ишемии по сравнению с НФГ.

В исследовании FRIC (Fragmin In unstable Coronary artery disease), в котором принимали участие 1482 пациента с ОКС↓ST, дальтепарин оказался сопоставимым по эффективности с НФГ [14]. Сходную с НФГ эффективность по влиянию на смерть, ИМ, рецидив ишемии продемонстрировал другой НМГ надропарин в исследовании FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome) [15]. В то же время, по данным мета-анализа 6 исследований [8] с общим количеством пациентов 21945, эноксапарин оказался достоверно эффективнее НФГ у этой категории больных — снижение относительного риска на 9 % ($p<0,05$).

Анализ этих данных закономерно рождает вопрос, за счет чего достигаются такие различия в клинической эффективности различных НМГ. По-видимому, первым шагом на пути к ответу следует признать сравнительную оценку лабораторной эффективности анализируемых препаратов.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что уже через 6 ч после введения

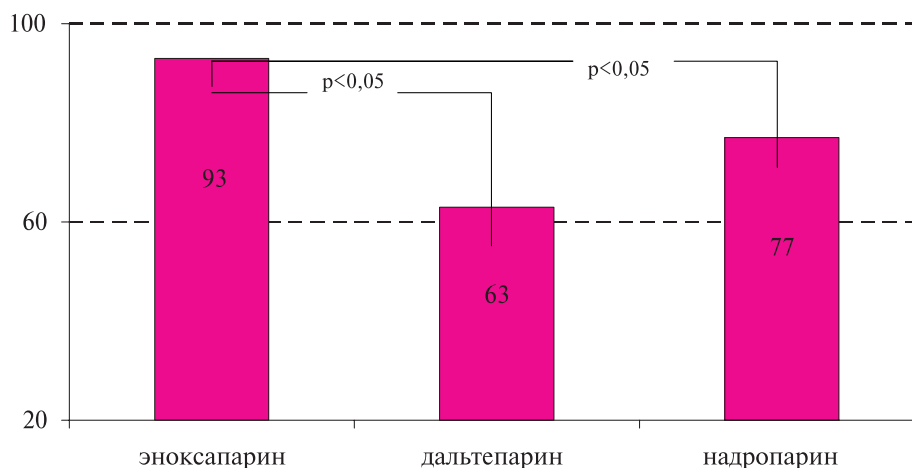


Рис. 1 Доля лиц с достигнутым минимальным целевым показателем анти-Ха активности ($\geq 0,6$ МЕ/мл) в зависимости от применяемого НМГ.

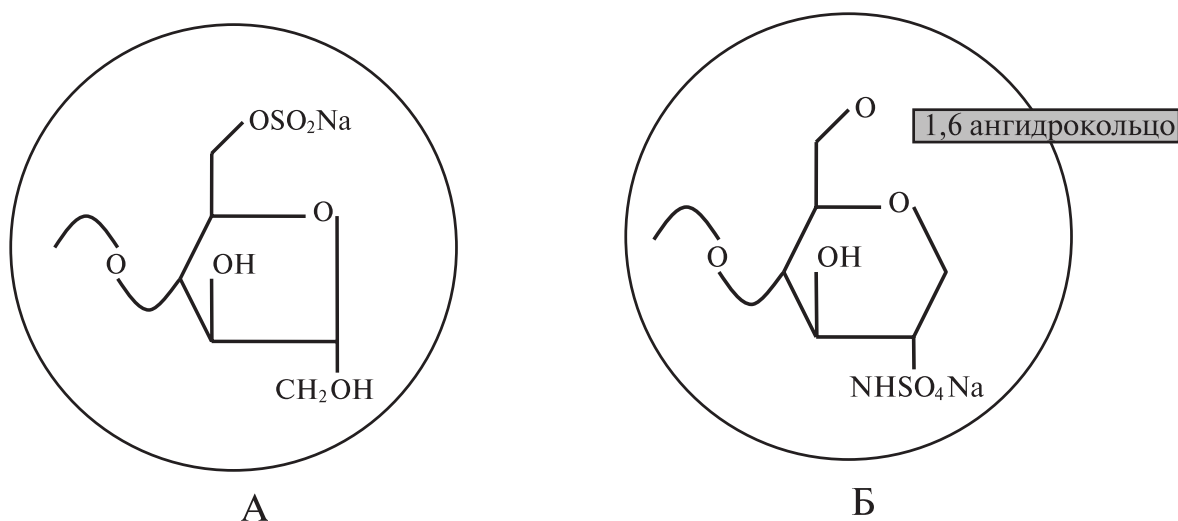


Рис. 2 Фрагмент молекулярного строения надропарина и дальтепарина (А) и эноксапарина (Б).

первой дозы НМГ во всех гр. обследованных пациентов наблюдается достоверное увеличение анти-Ха активности по сравнению с исходными значениями. Однако доля лиц, достигших минимального целевого уровня этого показателя ($\geq 0,6$ МЕ/мл) оказалась наибольшей в гр. эноксапарина, и она достоверно превышала таковые в гр. дальтепарина и надропарина.

Эти данные, с одной стороны, могут свидетельствовать о некоторой большей лабораторной активности при ОКС $\downarrow$ ST эноксапарина по сравнению с другими наиболее распространенными в России НМГ, а с другой стороны, о том, что даже в случае адекватного (согласно рекомендациям) режима дозирования различных НМГ существуют лица, у которых целевой уровень анти-Ха активности не достигается.

Следует также отметить, что рекомендуемый в руководстве [6] терапевтический диапазон анти-Ха активности, равный 0,6 — 1,0 МЕ/мл, был в основном, получен в исследованиях по лечению венозных тромбозов, а не ОКС $\downarrow$ ST.

Литературных данных, касающихся лабораторной активности различных НМГ, не так много, и большинство подобных работ относится к применению этих препаратов для профилактики венозных эмболий.

Гр. исследователей [16] изучили анти-Ха активность плазмы у больных с ОКС, часть из которых получили эноксапарин ($n=18$), а другая ($n=20$) — надропарин в стандартных дозах. Авторы установили, что величина анализируемого показателя была достоверно большей в гр. эноксапарина — $0,65 \pm 0,05$ МЕ/мл vs $0,30 \pm 0,03$ МЕ/мл ($p < 0,001$). Было показано, что терапевтическая цель (0,5-0,8 МЕ/мл) была достигнута только в 66,7 % случаев у лиц, получивших эноксапарин, и лишь в 10 % — в гр. надропарина. Эти данные одинаковы с теми, что

получены в настоящем исследовании. Однако обращает на себя внимание крайне низкий процент достижения целевых уровней анти-Ха активности плазмы в исследовании. Одним из возможных объяснений является то, что оценка анализируемого показателя проводилась только через 3 ч после инъекции препарата п/к. Количество пациентов, включенных в исследование, было небольшим, что могло сказаться на статистических данных.

Проведено сравнительное исследование, целью которого была оценка фармакокинетики и биодоступности 3 наиболее продаваемых НМГ — эноксапарина, дальтепарина и надропарина [17]. В исследовании приняли участие 20 молодых добровольцев, которым выполнялась однократная п/к инъекция в дозах, рекомендованных для профилактики тромбоза глубоких вен: дальтепарин 2500 МЕ, надропарин 7500 МЕ, эноксапарин 20 мг и эноксапарин 40 мг. Контролировали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, анти-Па и анти-Ха активность. В результате исследования авторами установлено, что эноксапарин обладает наибольшей анти-Ха активностью, в 1,48 раза превышающей таковую у надропарина и в 2,28 раза — у дальтепарина. Величина анализируемого показателя в гр. надропарина оказалась в 1,54 раза больше, чем у лиц, получивших дальтепарин.

Приведены данные [18] по изучению в течение 6 мес. некоторых параметров коагулограммы у больных с терминальной ПН, находящихся на гемодиализе. В плазме крови оценивали ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), фактор роста тромбоцитов АВ (ФРТ-АВ) и фрагмент претромбина 1+2 (ФП 1+2). Авторами установлено, что во всех гр. обследованных пациентов наблюдалось достоверное повышение уровня ИПТФ, оно носило четкий дозозависимый

эффект, однако сопровождалось снижением ФП 1+2 только в гр. эноксапарина, что позволило сделать вывод о его большей лабораторной эффективности.

Известно, что активность анти-Ха активности плазмы значительно снижается у больных в критическом состоянии по сравнению с пациентами со стабильной гемодинамикой при введении сопоставимых доз эноксапарина [19] и надропарина [20].

Результаты, полученные у пациентов с ОКС, как и выше представленных исследований других авторов, изучавших пациентов с ОКС и другие категории больных, свидетельствуют о различной способности изучаемых НМГ подавлять активность Ха фактора плазмы. Логично предположить, что вторым шагом в поиске причин для объяснения этого факта должна стать оценка особенностей строения и фармакодинамики каждого из препаратов.

Установлено, что все НМГ обладают различной биодоступностью. Самый высокий показатель — у эноксапарина (>95 %), чуть ниже — у надропарина (90 %), тогда как самое низкое значение — у дальтепарина (50 %) [21]. В международных исследованиях эноксапарин продемонстрировал наибольшую стабильность вне зависимости от возрастной категории больных, у него установлены наименьшее время достижения максимальной анти-Ха активности (2,35 ч) и наиболее длительный период полувыведения (4,3 ч), чем у других НМГ [22]. У надропарина период полувыведения составляет 3,7 ч, а время достижения максимальной анти-Ха активности — 3, 62 ч, у дальтепарина — 2,8 ч и 2, 82 ч, соответственно.

Вероятно, что подобные различия в фармакодинамике могут объясняться различиями в хими-

ческой структуре препаратов (рисунок 2). Известно, что надропарин и дальтепарин синтезируются в результате гидролиза гепарина с азотистой кислотой в различных режимах [22,23]. Эноксапарин получают из гепарина слизистой оболочки кишечника свиньи путем контролируемой химической β-элиминации его бензильного эфира. В отличие от первых двух НМГ, он содержит 1,6-ангидрильное кольцо в конце олигосахаридной цепочки с 6-О-сульфогруппами, что, по-видимому, и обеспечивает наибольший аффинитет к протромбиназному комплексу, в состав которого входит Ха-фактор [24].

По мнению некоторых авторов [25], наличие 1,6-ангидрильного кольца обеспечивает эноксапарину противовоспалительный эффект, а также его свойство уменьшать пролиферацию гладкомышечных клеток, модуляцию ангиогенеза, а также способность подавлять агрегацию тромбоцитов [26]. Не исключено, что выявленные в настоящем исследовании преимущества эноксапарина у больных с ОКС↓ST отчасти обусловлены именно этими свойствами.

Выводы

У пациентов с ОКС↓ST применение эноксапарина, дальтепарина и надропарина сопровождается достоверным увеличением анти-Ха активности плазмы.

Доля лиц, у которых на фоне применения рекомендуемых доз НМГ достигается минимальный целевой уровень антикоагуляции, максимальна в гр. эноксапарина (93 %), она достоверно превышает таковую в гр. дальтепарина (63 %) и надропарина (77 %).

Литература

1. Общая заболеваемость взрослого населения (18 лет и старше) по классам болезней за 2000-2004 гг. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития РФ.
2. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиол вестник 2009; 1 (4): 5-10.
3. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000). Арх патол 2002; Приложение.
4. Руда М.Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиол вестник 2006; 2(1): 5-10.
5. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009; 120: 2271-306.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology, 2007.
7. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 1936-42.
8. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic overview. JAMA 2004; 292: 89-96.
9. Al-Sallami HS, Barras MA, Green B, Duffull SB. Routine Plasma Anti-Xa Monitoring is Required for Low-Molecular-Weight Heparins. Clin Pharmacokinet 2010; 49(9): 567-71.
10. Al-Sallami HS, Jordan S, Ferguson R, et al. Current enoxaparin dosing guidelines have dubious credibility. Ther Drug Monit 2010; 35: 24-9.
11. Рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без стойкой элевации сегмента ST. Всероссийское научное общество кардиологов 2006.
12. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction, 2007.
13. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля. Клиническая диагностика 2004; 12: 21-32.

14. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-8.
15. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
16. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, et al. Anti-Xa activity of enoxaparin and nadroparin in patients with acute coronary syndrome. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13(4): 175-8.
17. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins — dalteparin, enoxaparin, and nadroparin — administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 73(4): 630-40.
18. Naumnik B, Rydzewska-Rosolowska A, Mysliwiec M. Different Effects of Enoxaparin, Nadroparin, and Dalteparin on Plasma TFPI During Hemodialysis: A Prospective Crossover Randomized Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16 (5): 574-8.
19. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1405-9.
20. Dorffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359 (9309): 849-50.
21. Linhardt RJ, Loganathan D, Al-Hakim A, et al. Oligosaccharide mapping of low molecular weight heparins: Structure and activity differences *J Med Chem* 1990; 33: 1639-45.
22. Jack Hirsh MD. Low Molecular Weight Heparins. Fourth Edition 2007.
23. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
24. Linhardt R, Gunay N. Production and chemical processing of low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (Suppl. 3): 5-16.
25. Adiguzel C, Jeske W, Hoppensteadt D, et al. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: impact on the development of guidelines for generic products. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 137-44.
26. Jeske W, Walenga J, Hoppensteadt D, et al. Differentiating low-molecular weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 74-85.

Поступила 14/12-2010

Ивабрадин и β -адреноблокаторы — препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения

З.М. Галеева*, Н.А. Андреичев

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава». Казань, Россия

Heart rate-reducing agents ivabradine and beta-adrenoblockers in the management of patients with stable effort angina

Z.M. Galeeva*, N.A. Andreichev

Kazan State Medical Academy. Kazan, Russia

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — основная причина летальности в клинике внутренних болезней. 38 % пациентов с коронарными осложнениями умирает в течение года. Назначение β -адреноблокаторов (β -АБ) не всегда обеспечивает достаточное замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для замедления ЧСС с целью достижения антиангинального эффекта необходимо применение β -АБ в комбинации с ингибитором I_f каналов (ивабрадином). Проводилась оценка эффективности и безопасности применения ивабрадина при лечении пациентов со стенокардией напряжения в комбинации с β -АБ. Приводится отдельный клинический случай.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, частота сердечных сокращений, ивабрадин, β -адреноблокаторы.

Coronary heart disease (CHD) is the leading lethality cause in internal medicine. Up to 38% of the patients with coronary events die within the first year. Beta-adrenoblocker (BAB) therapy does not always provide adequate heart rate (HR) reduction. To reduce HR more effectively and, therefore, to increase anti-anginal effect, BAB could be combined with an I_f channel inhibitor (ivabradine). Effectiveness and safety of the ivabradine + BAB combination was studied in patients with effort angina. One clinical case is presented in detail.

Key words: Effort angina, heart rate, ivabradine, beta-adrenoblockers.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — основная причина летальности в клинике внутренних болезней. ИБС является причиной летального исхода у 17 % мужчин и 16 % женщин [1]. Каждые 26 сек случается одно коронарное осложнение. Пациент с ИБС умирает от коронарных осложнений каждую мин. ~ 38 % пациентов, у которых произошло какое-либо коронарное осложнение, умирает в течение ближайшего года. Смертность среди пациентов со стабильной стенокардией составляет в среднем 2-3 % в год, еще у 2-3 % пациентов развивается нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) [2].

Интегральная взаимосвязь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое, ИБС и смертностью была зарегистрирована во Фремингемском исследовании 1948г. Была выявлена корреляция между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью при наблюдении за 5070 лицами, у которых отсутствовали заболевания сердца при включении в исследование [3].

В рамках Фремингемского исследования был проведен анализ зависимости ЧСС и смертности у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). У 4530 пациентов > 36 лет было обнаружено, что при увеличении ЧСС более, чем на 40 уд/мин, общая смертность (ОС) возрастает в 2 раза [4].

Снижение ЧСС при применении β -адреноблокаторов (β -АБ) сопровождается двумя положительными эффектами: снижением артериального давления (АД) и последующим снижением потребности миокарда в кислороде; удлинением времени диастолического наполнения за счет снижения ЧСС, позволяющим увеличить коронарную перфузию. β -АБ способны снижать сердечно-сосудистую смертность, внезапную смерть (ВС) и риск развития повторного ИМ после перенесенного острого ИМ (ОИМ) [5,6].

В настоящий момент имеется достаточно доказательств неблагоприятного влияния повышения ЧСС на прогноз пациентов, страдающих ИБС, перенесших

© Коллектив авторов, 2011
Тел.: (843) 272-40-90
e-mail: maktub29@mail.ru

[Галеева З.М. (*контактное лицо) — доцент кафедры факультетской терапии и кардиологии, Андреичев Н.А. — доцент той же кафедры].

ИМ [7] и у пожилых [8]. Это обосновывает необходимость использования лекарственных препаратов, способных снижать ЧСС, в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

В лечении ССЗ используются препараты различных групп (гр.). Среди них выделяются препараты, улучшающие прогноз пациентов с ИБС: антиагреганты (аспирин, клопидогрел — при непереносимости аспирина); липид-снижающие препараты — статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (рамиприл, эналаприл, периндоприл); β -АБ — после ИМ (метопролол, бисопролол, атенолол) [9]. Несмотря на наличие препаратов, влияющих на прогноз ССЗ, в последние годы не проводились исследования по лечению стабильной стенокардии. Кроме того, выделяются препараты, уменьшающие симптомы ИБС: β -АБ — метопролол, бисопролол, атенолол; антагонисты кальция (АК) — верапамил, дилтиазем, нифедипин; нитраты — эфокс, пектрол, монокинкве; метаболические препараты — триметазидин, ингибитор I_f каналов синусового узла — ивабрадин [10].

Препараты различных гр. хотя и отличаются друг от друга механизмом действия, но они обладают одинаковой антиангинальной эффективностью — уменьшение количества приступов и принимаемых таблеток нитроглицерина, антиишемической — увеличением продолжительности теста с физической нагрузкой (ФН), отсутствием доказанных эффектов в улучшении прогноза.

Критерием оценки эффективности действия β -АБ является подсчет ЧСС; дозу β -АБ можно считать эффективной, если на фоне лечения ЧСС в покое снижается до 55–60 уд/мин. К сожалению, в реальной клинической практике это достигается не часто: пациенты, а иногда из-за необоснованной боязни осложнений (брадикардии) и сами врачи при снижении ЧСС отменяют лечение или снижают дозы препаратов.

В 2008г в отечественные рекомендации по лечению стабильной стенокардии впервые был введен четвертый класс препаратов, рекомендованных для базовой антиангинальной терапии — класс I_f -ингибиторов, куда был отнесен инновационный антиангинальный препарат ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция). Этот препарат показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с действием β -АБ. В настоящее время ивабрадин рекомендуется больным с противопоказаниями к β -АБ или при невозможности принимать β -АБ из-за побочных эффектов (ПЭ), а также для усиления антиишемического эффекта в комбинации с β -АБ. Особо следует подчеркнуть доказанную в исследовании BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) прогностическую пользу назначения ивабрадина больным ИБС с ЧСС ≥ 70 уд/мин — снижение потребности в оперативном лечении и в снижении риска ИМ.

В последние годы большое внимание уделяется новому фактору риска (ФР) неблагоприятных исходов при ИБС — высокой ЧСС. Доказано, что повышение ЧСС является значимым ФР развития артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ИМ, возникновения потребности в госпитализации, а также значимо уве-

личивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Высокая ЧСС рассматривается как предиктор разрыва атеросклеротических бляшек (АБ) в коронарных артериях (КА).

По данным исследования INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) возрастает, если ЧСС > 70 –75 уд/мин. В последнее время большое внимание уделяется снижению ЧСС как самостоятельной терапевтической стратегии ведения больных стабильной стенокардией.

В отличие от β -АБ ивабрадин действует только на уровне синусового узла через f каналы. Особенностью f каналов является то, что они смешанные — калиево-натриевые. Известно, что f каналы расположены преимущественно в синусовом узле. Чем больше открытых f каналов, тем выше ЧСС. Блокада f каналов приводит к замедлению спонтанной медленной диастолической деполяризации и удлинению интервала R-R на электрокардиограмме (ЭКГ), т. е. к замедлению ЧСС [11].

Данное обстоятельство особенно важно при ИБС, т. к. кровенаполнение КА происходит именно во время диастолы. Это значит, что чем длиннее диастола, тем больше крови поступает к сердцу по КА. Т.е. в отличие от β -АБ, Кораксан не только уменьшает потребность сердца в кислороде, поступающем с кровью, но и существенно увеличивает его доставку. Следовательно, можно говорить о двойном антиишемическом эффекте [12,13]. Препарат действует только на уровне синусового узла, тогда как β -АБ нарушают сократимость — уменьшают ударный объем, АД, коронарный кровоток, нарушают релаксацию — уменьшают время наполнения левого желудочка (ЛЖ), коронарный кровоток, ограничивают дилатацию КА при ФН (уменьшают коронарный кровоток при нагрузке) [14,15].

Согласно результатам исследования INITIATIVE (The randomIzed, double-bliNd International TrIAI on the Treatment of angina with Ivabradine versus atenolol) Кораксан на 2/3 снизил частоту приступов стенокардии, а потребность в нитратах короткого действия уменьшил на 75 %; улучшил все показатели нагрузочных проб с тенденцией к более выраженному эффекту в сравнении с атенололом [16].

В исследовании ASSOCIATE (Evaluation of the Anti-anginal efficacy and Safety of the asSociation Of the If Current inhibitor IvabrAdine with a beTa-blockEr) выявлено, что добавление Кораксана пациентам, исходно получавшим 50 мг/сут. атенолола и имевшим среднюю ЧСС 67 уд/мин, привело к четкому дозозависимому снижению ЧСС, достоверно в 2 раза увеличило время до появления стенокардии на фоне ФН, в 3 раза удлинено время до появления лимитирующей стенокардии, а также — время до возникновения депрессий ST, и общую продолжительность ФН.

Исследование BEAUTIFUL показало, что для пациентов с ИБС ЧСС в покое > 70 уд/мин значительно ухудшает прогноз и увеличивает риск серьезных ССО, а значит, ЧСС должна жестко контролироваться у всех больных ИБС.

В исследовании BEAUTIFUL изучали применение ивабрадина у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ. Клинической целью исследования было изучение его действия на риск ССО у больных ИБС и с дисфунк-

кцией ЛЖ. Патофизиологической целью исследования являлось изучение влияния повышенной ЧСС (> 70 уд/мин) на риск ССО у больных ИБС и дисфункцией ЛЖ [17].

Исследование BEAUTIFUL ставило следующие вопросы: является ли ЧСС самостоятельным ФР; какой уровень ЧСС можно считать патологическим; способно ли селективное снижение ЧСС оказывать влияние на ССО; возможно ли с помощью Кораксана улучшить прогноз пациентов со стабильной стенокардией; безопасно ли сочетание ивабрадина с другими пульс-урежающими препаратами — β -АБ.

Результаты исследования BEAUTIFUL свидетельствуют, что пациенты с ЧСС ≥ 70 уд/мин имеют существенно более высокий риск ССО, даже если у них проводится оптимальная рекомендованная терапия: β -АБ, ИАПФ, статины, антиагреганты. Риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высокой ЧСС $>$ на 34 % [11]. Кораксан улучшает прогноз у пациентов с ИБС и ЧСС ≥ 70 уд/мин в отношении таких коронарных событий, как нестабильная стенокардия, фатальный и нефатальный ИМ, потребность в реваскуляризации. В ходе настоящего исследования были получены следующие результаты: снижение риска фатального ИМ на 32 %; риска всех ИМ — на 36 %; потребности в реваскуляризации миокарда — на 30 %; суммарного риска ИМ и нестабильной стенокардии — на 22 %; суммарного риска ИМ, нестабильной стенокардии и реваскуляризации миокарда — на 23 % [18].

Оценивая эффективность Кораксана в отношении прогноза, важно отметить, что для предотвращения одного ИМ достаточно пролечить всего 93 пациента в течение года. По этому параметру Кораксан превосходит ИАПФ ($n=229$) и β -АБ ($n=107$) [18-20].

Дополнительный анализ данных исследования BEAUTIFUL показал, что у пациентов с приступами стенокардии, приводящими к ограничению ФН, терапия Кораксаном в течение 2 лет снижает риск конечной комбинированной точки на 24 %, а у пациентов с симптомами ишемии и повышенной ЧСС (>70 уд/мин) — на 31 %. У пациентов с приступами стенокардии Кораксан уменьшает риск развития ИМ на 42 %, а при наличии у них ЧСС >70 уд/мин — на 73 %. Таким образом, пульс-урежающий и антиишемический эффекты Кораксана могут улучшать прогноз у пациентов с ИБС.

Показанием для назначения Кораксана является стабильная стенокардия при ЧСС > 60 уд/мин. Препарат может назначаться вместо β -АБ при их непереносимости или противопоказаниях к назначению, а также вместе с β -АБ при их недостаточной эффективности и необходимости усилить антиангинальный и антиишемический эффекты терапии. В соответствии с результатами исследования BEAUTIFUL, Кораксан может быть назначен также пациентам с ИБС и дисфункцией ЛЖ и ЧСС ≥ 70 уд/мин для снижения частоты неблагоприятных коронарных событий [11].

Была оценена эффективность и безопасность применения ивабрадина в комбинации с метопрололом тартратом при лечении пациентов с ИБС со стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. В исследование были включены 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины), получавшие Кораксан

в дозе 10-15 мг/сут. и 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины), получавшие метопролола тартрат в дозе 25-100 мг/сут. на фоне общепринятой терапии согласно рекомендациям ВНОК 2008.

В соответствии с инструкцией по применению ивабрадина, при его назначении в дозе 10 мг/сут. отмечается снижение ЧСС в состоянии покоя и при ФН до 10 уд/мин, в дозе 15 мг/сут. — до 15 уд/мин (12,5-16,7-20 %).

В процессе наблюдения за больными оценивались: количество приступов стенокардии, динамика ЧСС, фракция выброса (ФВ) и толерантность к ФН (ТФН). Наблюдали 12 нед. Среднее число приступов стенокардии напряжения составляло 9 в нед. в обеих гр. Средняя ЧСС составляла 86 уд/мин в обеих гр. Все пациенты в обеих гр. получали β -АБ. У больных, получавших только β -АБ на фоне стандартной терапии, снизилось число приступов стенокардии в среднем с 9 до 4,5 в сут., а у больных, получавших на фоне стандартной терапии β -АБ и Кораксан, число приступов стенокардии уменьшилось в среднем с 9 до 1 в сут.

У пациентов, принимавших только β -АБ на фоне стандартной терапии, происходило урежение ЧСС в среднем с 86 до 74 уд/мин (16,2 %), а у больных, которые получали β -АБ на фоне стандартной терапии и Кораксан, произошло снижение ЧСС с 86 до 62 уд/мин (38,7 %).

При монотерапии Кораксаном зафиксировано уменьшение ЧСС на 10-15 уд/мин (12,5-16,7-20 %), при монотерапии метопролола тартратом пролонгированного действия — на 10-15 % (16,2 %). При комбинированной терапии метопролола тартратом пролонгированного действия и Кораксаном у пациентов ЧСС снизилась на 38,7 %, т. е. наблюдался аддитивный эффект.

Тест шестиминутной ходьбы (т6мх) у пациентов на фоне монотерапии метопролола тартратом пролонгированного действия показал увеличение проходимого расстояния на 7,45 %, а при комбинации с Кораксаном — на 8,5 %. При этом ФВ при комбинированной терапии увеличилась на 3,2 %.

Представляет интерес пациент М., 62 лет, страдающий АГ с 2001-2002 гг., в течение 7-8 лет. Максимальные цифры АД 185/130 мм рт.ст. Оптимальное АД 120-130/80-90 мм рт.ст. При повышении АД отмечает головные боли в затылочной области, височных областях, редко тошноту. При снижении АД $< 120/80$ мм рт.ст. — слабость, головокружение при резкой смене положения тела из горизонтального в вертикальное.

В 2005г появились ноющие боли в области сердца при ФН, но он не обращал на них внимания. Диагноз на поликлиническом этапе до 2006г включительно: ГБ II стадии, АГ 3 степени (больной не лечился), риск 3.

В июле 2007г, в возрасте 60 лет проходил стационарное лечение в РКБ 3, где был поставлен диагноз: ИБС: Острый ИМ нижней стенки с зубцом Q. ГБ III стадии (стд). Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, ФК II. До осени 2007г больной жалоб не предъявлял, но в IX-X 2007г появились приступы стенокардии напряжения, соответствующие ФК III. На их фоне больной постоянно принимал моночинкве 20 мг 2 раза в сут., тромбоАСС 100 мг.

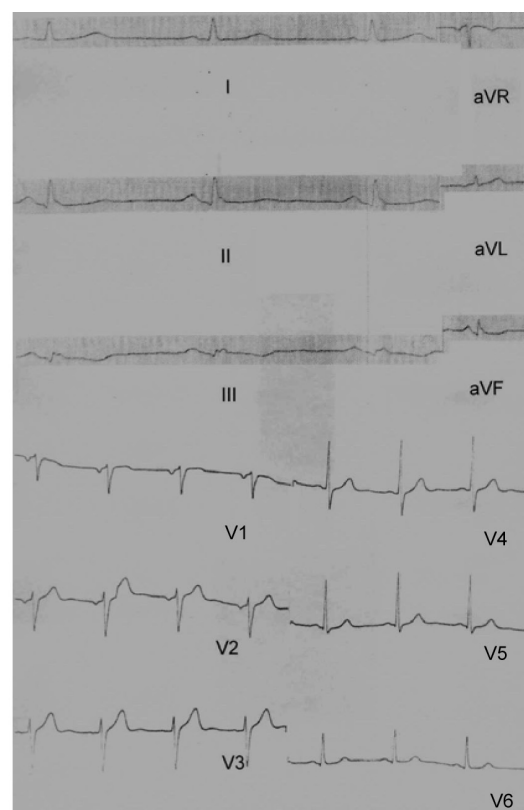
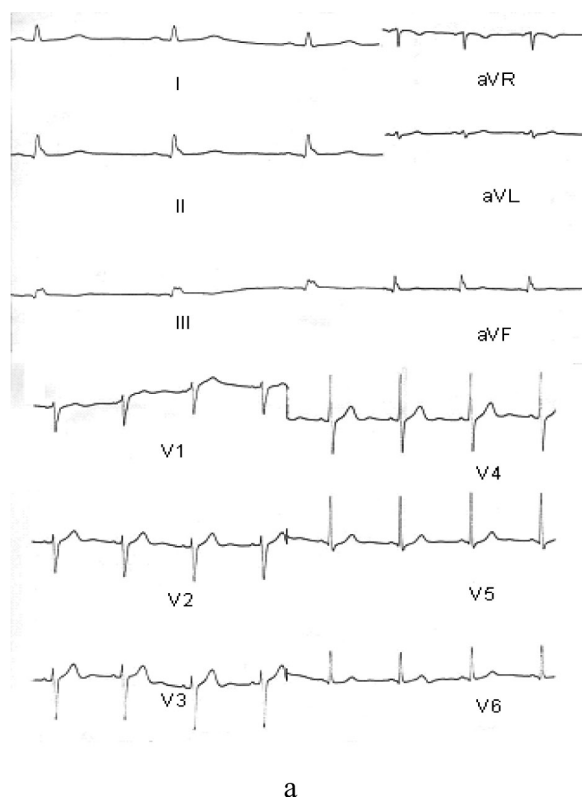


Рис. 1 а) ЭКГ больного М., 62 л. от 10.11.09. б) ЭКГ больного М., 62 л. от 12.11.09.

Ухудшение самочувствия происходит в феврале 2008г, когда снижается ТФН, учащаются приступы стенокардии, что служит причиной госпитализации.

В марте 2008г после стационарного обследования пациенту ставят диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (нижней стенки с зубцом Q в июле 2007г). Атеросклероз КА: передний межжелудочковой ветви (ПМЖВ) — экстенсивный стеноз до 75-85 % в месте отхождения крупной диагональной ветви, огибающей ветви — окклюзия терминальных отделов. Правая КА (ПКА) — окклюзия в проксимальной трети, средней и дистальной трети. Состояние после операции от 13.03.08г маммаро-коронарное шунтирование (МКШ) — ПМЖВ, аортокоронарное шунтирование — ПКА в условиях искусственного кровообращения и фармакологической холодовой кардиоopleгии. Нарушение ритма: монотормфная с различными предэкстрасистоическими интервалами желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). ГБ III стд с поражением сосудов: атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием проксимальных сегментов правых внутренней (ВСА) и наружной сонных артерий (НСА) на 50-60 %, левой ВСА на 30-40 %, левой НСА на 30 %, стволов обеих общих сонных артерий (ОСА) на 20 %. Риск 4. ХСН I стд. ФК II. Язвенная болезнь 12-перстной кишки в стадии ремиссии. Хронический гастродуоденит в стд ремиссии.

В течение 1,5 лет после операции чувствовал себя хорошо — стал ходить до 300 м и свободно подниматься на 2 этаж с грузом 5 кг.

В последние 3 месяца наблюдалось ухудшение самочувствия — снизилась ТФН (проявлялись одышка, чувство “усталости” в области сердца, возникающее через 50-100 м, при подъеме по лестнице на два пролета больной был вынужден останавливаться, отдыхать. Ноющие боли в области сердца появлялись через 1 мин после возникновения одышки, но не каждый раз. При этом пациент использует нитроглицерин, эффект которого наступает через 3-5 мин. Амбулаторно принимал: тромбо АСС 100 мг постоянно, эгилон 25 мг 2 раза в сут. нерегулярно, нитраты пролонгированного действия не принимает (возникает выраженная головная боль и снижение АД). При периодическом возникновении отеков нижних конечностей принимает 1-2 дня гипотиазид 12,5 мг.

Наследственность отягощена: у отца ГБ, ОИМ; у брата острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в связи с ГБ.

Гемотрансфузия была проведена в 2008г в связи с АКШ.

Больной курит (1 пачка на 3 дня в течение 10 лет). Алкогольные напитки употребляет редко.

На момент обращения состояние удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии. Отеков нет. Рост 169 см, вес 59 кг, индекс массы тела 20,65 кг/м². В легких дыхание везикулярное (нормальное). Сердце: границы относительной и абсолютной тупости сердца расширены влево. Тоны ритмичные, приглушены.

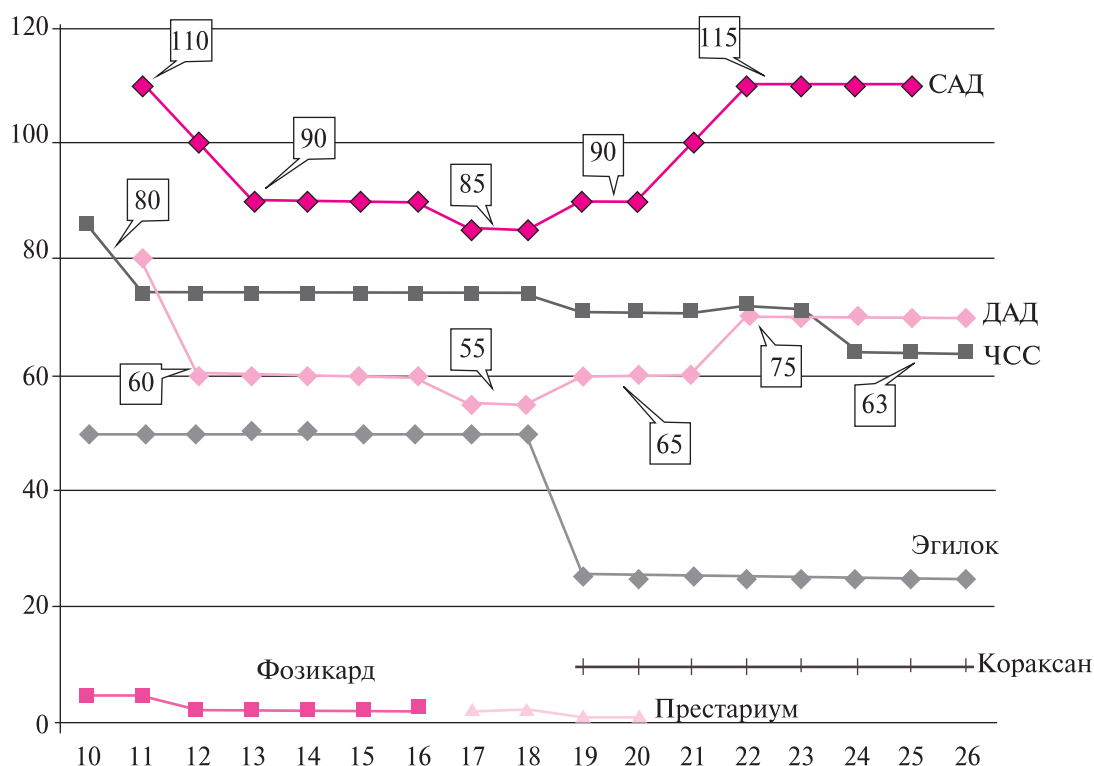


Рис. 2 Динамика АД и ЧСС у больного М., на фоне лечения.

АД при поступлении 180/100 мм рт.ст., ЧСС 86 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени по краю реберной дуги.

Общий анализ крови: СОЭ 20 мм/час, лейкоциты $5,9 \times 10^9$ /л, Нб 160 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, без особенностей. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачный, удельный вес 1,007, реакция кислая, белок отрицательный, лейкоциты 1-3 в поле зрения, эритроциты 0, эпителий плоский 0-2-3 в поле зрения. Биохимический анализ крови: холестерин 4,4 ммоль/л, протромбиновый индекс 83 %, аланин-трансаминаза (АЛТ) 2,0 Е/л, аспартат-трансаминаза (АСТ) 2,0 Е/л, креатинин 81 мкмоль/л, сахар 3,9 ммоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) 1,2.

На ЭКГ от 10.11.09 (рисунок 1а) ускоренный правопредсердный ритм с ЧСС 74 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца, угол $\alpha = +50^\circ$. Во II отведении положительный зубец Т. В III — зубец Т слабо отрицательный; в aVF — слабо положительный зубец Т.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) (12.11.09) выявлено следующее: аорта (Ао) уплотнена, 3,5 см на уровне синуса Вальсальвы ($N < 3,7$ см); створки аортального клапана (АК) уплотнены, амплитуда раскрытия АК 2,0 см ($N 1,5-2,6$ см); левое предсердие (ЛП) 3,3 см ($N 2,3-3,7$ см); у ЛЖ конечный диастолический размер (КДР) 4,3 ($N 3,7-5,6$ см), конечный диастолический объем (КДО) 79 мл ($N 60-120$ мл); ЛЖ конечный систолический размер (КСР) 3,3 см ($N 2,3-3,6$ см), конечный систолический объем (КСО) 41 мл; ФВ = 48 %, % укорочения передне-заднего размера ЛЖ (ΔS) 24 %; сократимость миокарда ЛЖ снижена; зоны гипокинезии, акинезии выявлены в области задней стенки (базальный, медиальный сегмент) толщина миокарда в области сегмента 7 мм; межжелудочковая

перегородка (МЖП) 0,9 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,8-0,7 см; при исследовании митрального клапана (МК) выявляется противофаза; правый желудочек (ПЖ) 2,5 см, правое предсердие (ПП) нормальных размеров; признаки легочной гипертензии (ЛГ) умеренной степени; признаки недостаточности МК, трехстворчатого клапана (ТК) 1 степени; признаки диастолической дисфункции ЛЖ (пик А > пика Е).

Заключение: гипо-, акинезия задней стенки ЛЖ со снижением сократительной функции. Умеренная митральная недостаточность. Признаки умеренной ЛГ. Уплотнение Ао, створок АК.

24.11.09 была проведена велоэргометрическая (ВЭМ) проба. Изначально — синусовый ускоренный ритм с ЧСС 98 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца угол $\alpha = +37^\circ$. Гипертрофия ЛП. Очаг кардиофиброза нижней стенки, в V_4 зубец Т слабо положительный, в V_5-V_6 зубец Т двухфазный (-/+). Проба с дозированной ФН на велоэргометре в положении “сидя” начата со ступени нагрузки 25 Вт. Нагрузка возросла через 3 мин на 25 Вт. Проба прекращена через 5 мин 9 сек на ступени нагрузки мощностью 50 Вт из-за жалоб на ноющие боли в прекардиальной области, головокружение, на “рябь перед глазами”, чувство нехватки воздуха. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца Т нет. Зарегистрированы две одиночные мономорфные желудочные экстрасистолы, при этом АД 155/90 мм рт.ст. Восстановительный период: вышеописанные жалобы прошли самостоятельно к концу 3 мин. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца Т нет. Нарушение ритма не зарегистрировано. ТФН по мощности низкая, по двойному произведению (ДП) = 184,5 — низкая. Заключение: ТФН по мощности — низкая, по ДП = 184,5 — низкая.

Диагноз при поступлении тот же, что и в марте 2008г. Была проведена коррекция терапии больного, при

Результаты ВЭМ больного М., 62 л.

Дата	11.11.09	19.01.10
Начальная ЧСС	98 уд/мин	70 уд/мин
Проба прекращена через	5 мин	7 мин
ТФН по мощности	Низкая 50 Вт	Низкая 50 Вт
ТФН по ДП	184,5	201,4

Результаты ВЭМ показывают некоторое возрастание ТФН

этом исходное АД было 180/100 мм рт. ст., ЧСС 86 уд/мин. При поступлении 10.11.09 назначены: капотен 25 мг однократно, эгилек 25 мг 2 раза в сут., фозикард 2,5 мг 2 раза в сут., гипотиазид 12,5 мг/сут., аспинат кардио 100 мг/сут., торвакард 10 мг вечером. 11.11.09 после назначенного лечения АД снизилось до 110/80 мм рт.ст., доза фозикарда была снижена до 2,5 мг 1 раз в сут. На фоне проводимой терапии с 12.11.09 по 16.11.09 АД сохранялось 90/60 мм рт.ст., ЧСС составляла 75 уд/мин. 17.11.09 вместо фозикарда 2,5 мг/сут. был назначен престариум 2,5 мг днем, 17-18.11.09 АД стало 85/55 мм рт.ст., в связи с чем 19.11.09 доза престариума уменьшена до 1,125 мг 1 раз в сут., доза эгилека уменьшена до 12,5 мг 2 раз в сут. и был назначен ингибитор I_f каналов — Кораксан 5 мг 2 раза в сут. (после назначения Кораксана ЧСС снизилась до 71 уд/мин). С 19 на 20.11.09 АД повысилось всего лишь до 90/60 мм рт.ст. и поэтому 20.11.09 был отменен престариум. С 22 на 23.11.09 АД составило 115/75 мм рт.ст. и сохранялось на таком уровне до выписки больного из стационара. После стабилизации АД 22-23.11.09 ЧСС снизилось до 63 уд/мин, т.е. в результате уменьшения антигипертензивной терапии и назначения Кораксана удалось добиться рекомендуемого снижения ЧСС. На рисунке 2 представлена динамика АД и ЧСС у больного М., на фоне проводимого лечения.

Данные ЭхоКГ от 18.02.10 и 14.05.10 соответствуют данным от 12.11.09. При этом ФВ = 50%, ΔS = 35%. Сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Зоны акинезии выявлены в области задней стенки (базальный, медиальный сегмент), толщина миокарда в области сегмента 5 мм.

На ЭКГ от 12.11.09 (рисунок 16) синусовый ритм с ЧСС 71 уд/мин. Нормальное положение электриче-

ской оси сердца, угол α = +37°. По сравнению с ЭКГ от 10.11.09 без существенной динамики.

ВЭМ проба от 19.01.2010 (таблица 1) на фоне амбулаторной терапии. Изначально — синусовый ритм с ЧСС 70 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца угол α = +42°. Гипертрофия ЛП. Очаг кардиофиброза нижней стенки. Зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Проба с дозированной ФН на велоэргометре в положении “сидя” начата со ступени нагрузки 25 Вт. Нагрузка возросла через 3 мин на 25 Вт. Проба прекращена через 7 мин на ступени нагрузки мощностью 50 Вт из-за жалоб на головокружение, чувств нехватки воздуха. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца Т нет. Зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы и одна желудочковая экстрасистола, при этом АД 190/100 мм рт.ст. Восстановительный период: вышеописанные жалобы прошли самостоятельно к концу 3 мин. На ЭКГ динамики сегмента ST, зубца Т нет. Зарегистрированы частые наджелудочковые экстрасистолы временами с аберрацией QRS и одна желудочковая экстрасистола. АД к 5 мин 120/75 мм рт.ст. Заключение: проба незавершенная. ТФН по мощности — низкая (50 Вт). Толерантность по ДП 201, 4 — низкая.

Больной М. получал Кораксан в дозе 5 мг 2 раза в сут., эгилек в дозе 12,5 мг 2 раза в сут., тромбоасс 100 мг в течение 4 мес. В результате проводимого лечения среднее количество приступов стенокардии при комбинированном лечении уменьшилось с 28 в нед. до 20 (в 1,4 раза).

Среднее число принимаемых таблеток нитроглицерина уменьшилось с 24 раз в нед. до 10 раз (в

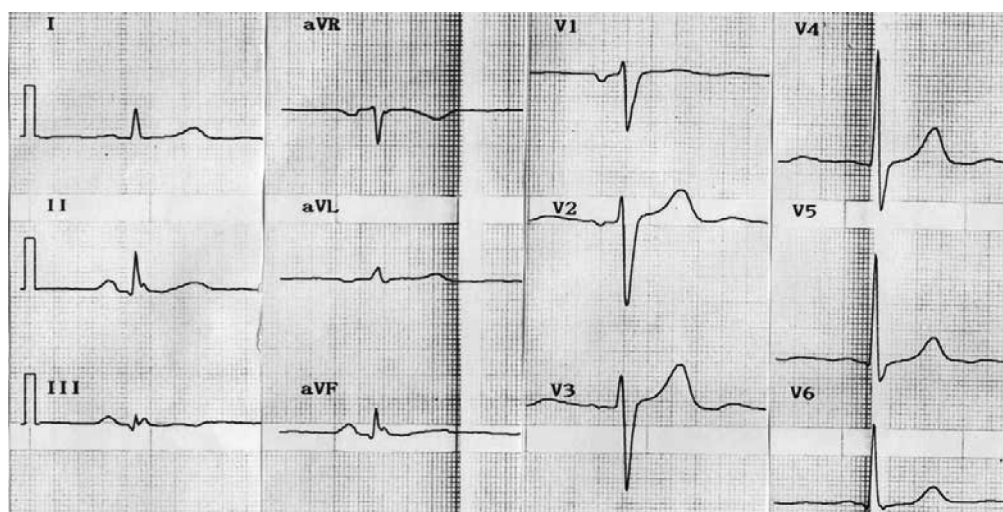


Рис. 3 ЭКГ больного М., 62 л. от 14.05.10.

2,4 раза). По данным ВЭМ время выполнения ФН увеличилось на 2 мин. По результатам ЭхоКГ ФВ увеличилась с 48 % до 50 %.

На ЭКГ от 14.05.10 (рисунок 3), по сравнению с ЭКГ от 10.11.09 и 12.11.09 также без существенной динамики.

Литература

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11): 442.
2. Steg PhG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197-206.
3. Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. Am Heart J 1993; 125: 1148-54.
4. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
5. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F-9.
6. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction / The Norwegian Multicenter Study Group. N Eng J Med 1981; 304: 801-7.
7. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547-53.
8. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 284-5.
9. ESC Clinical Practice Guidelines. Cardiovascular Disease Prevention — Risk Assessment and Management / Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [электронный ресурс] / Электрон. дан. — режим доступа: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cvd-prevention.aspx, свободный. — Загл. с экрана. — Яз. англ.
10. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary/The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27 (11): 1341-81.
11. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817-21.
12. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta blockade on left ventricular relaxation during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: 672-9.
13. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: 676-82.
14. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 659-66.
15. 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.
16. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
17. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
18. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 372; 9641: 807-16.
19. Kjekshus J Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Am J Cardiol 1995; 76: 64C-8.
20. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.

Выводы

Применение ивабрадина (представителя нового класса препаратов) с антиангинальной и урежающей ЧСС целью у пациентов со стабильной стенокардией напряжения эффективно и безопасно не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с β -АБ.

Поступила 14/12-2010

Влияние небиволола на ремоделирование миокарда, маркеры воспаления и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или без него

Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Чекнёва*, Л.В. Князева, Н.С. Сулейманова, И.В. Васильева

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Москва, Россия

Nebivolol effects on myocardial remodelling, inflammation markers and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients with or without Type 2 diabetes mellitus

Yu.N. Belenkov, E.V. Privalova, I.S. Chekneva*, L.V. Knyazeva, N.S. Suleymanova, I.V. Vasilyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical Institute. Moscow, Russia

Стойкая нейрогуморальная активация симпатoadреналовой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и наличие гипергликемии способствуют активации процитокинового звена воспаления, одного из патофизиологических механизмов дисфункции эндотелия (ДЭ).

Цель. Изучить влияние небиволола в составе комплексной терапии на клинико-функциональное состояние, ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ), маркеры воспаления и ДЭ у больных с ХСН и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и без него.

Материал и методы. 65 пациентов, с ХСН I-III ФК (NYHA) — фракция выброса (ФВ) < 50 %, ишемического происхождения, 35 из которых страдают СД-2, средний возраст 61,2±7,4 лет.

Результаты. Вероятно, дополнительные свойства небиволола в виде модулирующего действия на синтез эндогенного NO и уменьшение выраженности иммунновоспалительных процессов определяют его клиническую эффективность и способность улучшать прогноз пациентов с ХСН и СД-2 и, тем более, у больных с ХСН без нарушения углеводного обмена.

Заключение. Гипергликемия вносит большой отрицательный вклад в подавление противовоспалительной защиты, течение и прогноз больных с ХСН, о чем свидетельствовали более высокие исходные уровни практически всех клинико-гемодинамических показателей, маркеров воспаления и ДЭ в этой группе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, небиволол, провоспалительные цитокины, дисфункция эндотелия, биомаркеры.

In patients with chronic heart failure (CHF), persistent neuro-humoral activation of sympatho-adrenal system and hyperglycaemia facilitate the activation of pro-cytokine inflammation component, as one of the pathophysiological mechanisms of endothelial dysfunction (ED).

Aim. To study nebivolol effects on clinical and functional status, left ventricular (LV) myocardial remodelling, inflammation markers, and ED in CHF patients with or without Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 65 patients with functional class (FC) I-III CHF (NYHA classification) of ischemic origin and LV ejection fraction (EF) <50%. Mean age was 61,2±7,4 years; 35 participants were diagnosed with DM-2.

Results. Additional beneficial effects of nebivolol, such as endogenous NO synthesis modulation and immune inflammation reduction, could explain its clinical effectiveness and prognosis improvement in patients with CHF and DM-2, as well as in CHF patients with normal carbohydrate metabolism.

©Коллектив авторов, 2011

Тел.: 8-499-248-54-11; 8-926-399-51-72

e-mail: ichekneva@yandex.ru

[Беленков Ю.Н. — зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Привалова Е.В. — профессор кафедры, Чекнёва И.С. (*контактное лицо) — ассистент кафедры, Князева Л.В. — врач терапевт, Сулейманова Н.С. — зав. отделением иммунологических и гормональных исследований Университетской клинической больницы № 2, Васильева И.В. — с.н.с. научной группы кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета].

Conclusion. Hyperglycaemia has an important negative effect on anti-inflammatory defence mechanisms, CHF clinical course, and prognosis, which was demonstrated by high baseline levels of all clinical and hemodynamic parameters, inflammation markers, and ED in patients with CHF and DM-2.

Key words: Chronic heart failure, Type 2 diabetes mellitus, nebivolol, pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, biomarkers.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) — грозного осложнения практически всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. При наличии сахарного диабета 2 типа (СД-2) прогноз и качество жизни (КЖ) этих пациентов существенно ухудшаются [3]. Известно, что применение модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС) не всегда оказывает ожидаемый клинический эффект у больных ХСН, особенно в сочетании с гипергликемией [4]. Именно поэтому, помимо классической нейрогуморальной концепции, ученые во всем мире особое внимание уделяют изучению новых возможных патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболевания. Одним из таких направлений является исследование иммунновоспалительных изменений при ХСН — увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов (ПвЦК) [5].

Несомненным является наличие системных иммунных и/или воспалительных нарушений у больных ХСН, о чем свидетельствует повышение острофазовых показателей в плазме крови при декомпенсации заболевания [6]. Появление такой лабораторной симптоматики связывают с активацией процитокинового звена воспаления. В настоящее время принято считать, что пусковым механизмом избыточного синтеза ПвЦК является экстрамиокардиальная цитокиновая продукция. На фоне повреждения миокарда и снижения сердечного выброса (СВ) тканевая гипоксия, и, следовательно, активация свободно-радикальных процессов обуславливают экспрессию этих биологических веществ [7]. Однако прямая зависимость уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в плазме крови от степени увеличения размеров левого желудочка (ЛЖ) свидетельствуют в пользу миокардиальной гипотезы гиперпродукции ЦК [8]. Наиболее изучены ПвЦК являются ФНО- α , интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8) [8]. Также в современной литературе существует большая доказательная база, подтверждающая роль фактора Виллебранда (ФВ) в качестве маркера дисфункции эндотелия (ДЭ), патофизиологической основы сердечно-сосудистого континуума [9].

Циркулирующие ПвЦК способствуют ремоделированию сердца и сосудистого русла за счет нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол,

усиления процессов апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) и клеток гладкой мускулатуры (ГМК), что приводит к отрицательному инотропному действию [10, 11]. Это способствует развитию значимых нарушений внутрисердечной и системной гемодинамики, усугублению тяжести клинического состояния пациентов и ухудшению их прогноза.

ФНО- α — провоспалительный ЦК, для которого доказана положительная корреляционная связь со степенью (ст) тяжести ХСН и степенью активности РААС [12, 13], а также отрицательное прогностическое значение его избыточной концентрации в виде ухудшения выживаемости этой группы (гр.) пациентов — исследование SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [14–16]. Особого внимания заслуживает факт о влиянии ФНО- α на пострецепторную передачу сигналов инсулина, что способствует развитию синдрома инсулинорезистентности (ИР) [17]. Именно этот биохимический феномен является дополнительным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз для больных ХСН и СД-2, существенно затрудняющий подбор адекватной терапевтической тактики. Однако необходимо помнить, что ФНО- α является универсальным ПвЦК, экспрессия которого регистрируется при многих иммунноопосредованных состояниях. Поэтому до сих пор остается открытым вопросом об истинной роли ФНО- α в качестве достоверного диагностического и прогностического биомаркера ХСН.

Согласно теории гомеостатического баланса в организме человека существует также и система ЦК, обладающая противовоспалительным действием. Одним из важнейших представителей этой гр. является ИЛ 10 (ИЛ-10). Его действие реализуется, во-первых, посредством уменьшения активности ФНО- α за счет уменьшения высвобождения растворимой части рецепторов к этому ЦК, а, во-вторых, посредством уменьшения выработки свободных радикалов [18]. Также известно, что этот циркулирующий противовоспалительный модулятор способствует подавлению пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, уменьшению активности макрофагов, усилению пролиферации В-лимфоцитов, защищая их от апоптоза и повышая синтез иммуноглобулинов класса М и А [18]. Таким образом, вероятно, повышение уровня циркулирующего ИЛ-10 способствует уменьшению степени выраженности окислительного стресса (ОС) и улучшению функции эндотелия у больных с ХСН. Доказано, что в популяции повышение уровня

Клиническая характеристика включенных в исследования пациентов

	ХСН + СД-2	ХСН
Количество больных	n=35	n=30
Возраст, лет	62,8 ± 8,4	60,6 ± 9,3
Пол: М/Ж	19/16 (54,29 %/45,71 %)	25/5 (83,4 %/16,6 %)
ФК ХСН	2,48 ± 0,56	2,3 ± 0,5
Длительность ХСН, лет	3 (2; 5)	4 (2; 6)
Диастолическая дисфункция/ систо-диастолическая дисфункция	12/23 чел (34,28 %/65,72 %)	9/21 чел (30 %/70 %)
ИМ в анамнезе, чел	22 (62,8 %)	21 (70 %)
Давность перенесенного ИМ, лет	3 (0; 10)	3 (1; 7)
НТГ/СД-2	9/26 (25,7 %/74,3 %)	---
Длительность СД-2, лет	7,5 (3; 10)	---
Терапия небивололом	35 (100 %)	30 (100 %)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда.

ИЛ-10 в плазме крови связано со снижением риска смерти и развития повторных сердечно-сосудистых катастроф у больных ИБС [19]. Именно поэтому ИЛ-10, вероятно, можно рассматривать в качестве маркера благоприятного прогноза больных с ХСН ишемического происхождения.

В современной кардиологии принято считать, что первопричиной развития и прогрессирования всех ССЗ, в т.ч. и ХСН, является ДЭ. Сегодня большое внимание уделяется изучению фВ, как одного из основных биомолекулярных маркеров нарушения функции эндотелиоцитов. фВ представляет собой мультимерный адгезивный гликопротеин, вырабатываемый клетками эндотелия и мегакариоцитами в ответ на действие вазопрессина и повреждения эндотелия. Известно, что фВ способствует организации тромботических масс за счет образования нековалентного комплекса с VIII фактором свертывания, усилению адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам поврежденной стенки сосуда и усилению процессов агрегации. Установлено, что при заболеваниях, обуславливающих хроническую ДЭ (атеросклероз, СД), уровни фВ в плазме крови достоверно увеличиваются. Поэтому чем выше уровень фВ в сыворотке больных ССЗ, тем больше выраженность ДЭ, тем хуже долгосрочный прогноз пациентов и КЖ [20].

Доказано, что гиперактивация САС является мощным фактором, запускающим каскад нейрогуморальных и иммунновоспалительных реакций [21]. Соответственно, применение модуляторов данной регуляторной системы β-адреноблокаторов (β-АБ) закономерно должно приводить к уменьшению выраженности этих процессов. Небиволол является единственным, современным, высокоселективным β-АБ, обладающим модулирующим действием на синтез эндогенного оксида азота (NO) и достоверно улучшающим функцию эндотелия. Сегодня более детальное изучение плейотропных свойств небиволола в виде ингибирования процессов воспаления у больных с ХСН и СД-2 становится актуаль-

ным направлением современной кардиологии, что позволит улучшить КЖ и долгосрочный прогноз этих пациентов.

Цель исследования — оценить влияние небиволола в составе комплексной терапии на клинико-функциональное состояние, ремоделирование миокарда ЛЖ, маркеры воспаления и ДЭ у больных с ХСН и сопутствующим СД-2 и без него.

Материал и методы

Проводили сравнительный анализ результатов двух открытых, рандомизированных, клинических исследований (РКИ). В первую работу были включены 35 пациентов (I гр.) со стабильным течением ХСН и нарушением углеводного обмена, средний возраст — 62,8±8,4 года. Критериями включения в исследование были: ХСН I-III функционального класса (ФК) согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) ишемического происхождения, с нарушением систолической (фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 50 %) и/или диастолической функции (Е/А<1), СД-2 или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Во второе исследование были отобраны 30 больных (II гр.) также со стабильным течением ХСН II-III ФК (НУНА) ишемического генеза (87 %), с нарушением систолической функции ЛЖ; средний возраст пациентов — 60,6±9,3 лет. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, что являлось обязательным критерием включения в исследование. Анализ клинической характеристики больных двух гр. свидетельствует об их статистической сопоставимости по основным критериям (таблица 1).

Дизайн исследования. До момента включения в исследование пациенты, страдающие СД-2, проходили лечение в условиях эндокринологического стационара с целью коррекции гипогликемической терапии. Следующим этапом был скрининг согласно критериям включения и “отмывочный” период (2 нед.), в течение которого отменяли только β-АБ. После этого больным назначался небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) в начальной дозе 2,5 мг/сут. При условии хорошей переносимости препарата под контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографии (ЭКГ) выполняли ступенчатое титрование его дозы максимально до 5 мг/сут. в гр. больных СД-2 — средняя доза

Таблица 2

Динамика клинико-инструментальных показателей

	ХСН + СД-2 (n=35)		ХСН (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФК	2,48 ± 0,56	2,11 ± 0,69 p=0,003	2,3 ± 0,5	1,9 ± 0,4 p=0,01
МОКЖ, баллы	46 (41; 50)	42 (32; 46) p=0,00004	32 (15; 47)	26 (19; 42) p=0,04
ШОКС, баллы	6 (5; 7)	5 (4; 6) p=0,0003	3,7 (3; 5)	2,8 (2; 3,5) p=0,02
тбмх, м	290 (230; 360)	370 (290; 400) p=0,000009	390 (300; 405)	405 (344; 415) p=0,01
САД, мм рт. ст.	145 (135; 160)	135 (120; 140) p=0,0007	120 (110; 130)	115 (110; 120) p = 0,005
ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 100)	80 (80; 90) p=0,0004	75 (70; 80)	70 (65; 80) p=0,003
ЧСС/ЧЖС ср/сут, уд/мин	82 (72;90)	74 (72;86) p=0,04	70 (63;75)	64 (60;67) p=0,001
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,0;5,9)	5,3 (4,9;5,8) p=0,0008	6,2 (6,0;6,4)	6,1 (5,9;6,3) p=0,8
Е/А	0,68 (0,60;0,90)	0,75 (0,69;0,83) p=0,052	1 (0,7;1,8)	0,95 (0,8;1,7) нд
ФВ ЛЖ, %	50,83 (42,9; 63,9)	52,8 (38,9; 59,1) p=0,051	37 (30; 39)	39 (33;42) p=0,04
ИММ	91,1 (73,7; 99,7)	86,8 (73,2; 99,6) p=0,01	120 (86; 143)	112 (93,8; 147) нд

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД, КДР — конечный диастолический размер, ИММ — индекс массы миокарда.

3,18 мг/сут. ($p < 0,1$) и до 10 мг/сут. для пациентов без нарушения углеводного обмена — средняя доза 5,75 мг/сут. ($p = 0,046$). Необходимо отметить, что терапию небивололом в обоих исследованиях получали все пациенты. Помимо проводимого лечения все больные получали стандартное рекомендованное лечение ХСН. Пациенты с сопутствующим нарушением углеводного обмена получали сахароснижающую терапию. Продолжительность исследования — 32 и 24 нед. для больных СД-2 и без него, соответственно. Клинико-функциональные характеристики, инструментальные показатели, уровни предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ДЭ, циркулирующие ЦК — ФНО- α , ИЛ-10 оценивали исходно и в конце периода наблюдения.

Методы исследования

Оценка клинического статуса больных проводилась на основании изменения ФК ХСН, динамики АД и ЧСС, результатов теста 6-минутной ходьбы (тбмх) по стандартному протоколу. КЖ пациентов оценивали по результатам Миннесотского опросника качества жизни (МОКЖ) и Шкалы оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. (ШОКС).

Гемодинамические показатели и параметры ремоделирования ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) по стандартному протоколу.

Проводилось определение различных биологически активных маркеров.

Определение уровня ПвЦК ФНО- α и противовоспалительного ЦК ИЛ-10 в плазме крови основано на применении твердофазного иммуноферментного метода

с использованием коммерческих наборов Bender Medsystems (Австрия) и INVITROGEN (США), соответственно.

Определение активности маркера ДЭ, ФВ (Н 0,5 — 1,5 У/мл), проводилось также с помощью иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов Technoclon (Technozym vWF: AgEIISE) (Австрия).

Определение уровня диагностического и прогностического маркера ХСН NT-proBNP осуществлялось иммунохемолюминесцентным методом с использованием аппарата Иммолайт (Siemens, США) (Н 28,5 мг/мл для лиц < 75 лет).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для количественных признаков рассчитывали медиану, значения 25-го и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (med (Lq; Uq). Некоторые данные представлялись в виде: средняя величина $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей определяли частоту выявления показателя в процентах. Достоверность динамики показателей оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

После 8-месячного курса терапии небивололом в I гр. больных СД-2 отмечено достоверное снижение среднего ФК ХСН с $2,48 \pm 0,56$ до $2,11 \pm 0,69$ ($p = 0,003$). У больных II гр. выявлена аналогичная, однако более выраженная положительная динамика

Таблица 3

Динамика провоспалительных цитокинов, биомаркеров дисфункции эндотелия и ХСН на фоне терапии

	ХСН + СД-2 (n=35)		ХСН (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО-α, нг/л	8,33 (3,72; 10,3)	5,5 (0,15; 8,33) p=0,055	3,3 (1,3; 7,9)	9,2 (8,3; 11) p=0,3
ИЛ-10, нг/мл	2,5 (2,45; 2,5)	2,4 (2,4; 2,5) p=0,29	0 (0; 0)	0,3 (0; 3,6) p=0,005
ФВ, ед.акт.	1,95 (1,5; 2,4)	1,8 (1,2; 2,4) p=0,29	2,4 (1,3; 3)	1,3 (1,2; 1,4) p=0,03
NT-proBNP, пг/мл	747 (77,3; 2058)	1188 (291; 2391) p=0,39	466,9 (236,9; 1082)	357,1 (124,1; 946) p=0,03

ФК заболевания, несмотря на меньшую статистическую достоверность — с $2,3 \pm 0,5$ до $1,9 \pm 0,4$ ($p=0,01$).

Необходимо отметить, что об увеличении толерантности больных к переносимости физических нагрузок (ФН) свидетельствует также достоверное увеличение дистанции тбмх в обеих группах. Большой прирост физической работоспособности был выявлен у пациентов без сопутствующего СД-2 (таблица 2).

Выявлено достоверное улучшение общего клинического состояния больных (согласно результатам ШОКС) на 16,7 % в группе больных СД-2 и на 24,4 % во II группе. Подобные изменения зарегистрированы и в отношении динамики показателей МОЖЖ: улучшение КЖ пациентов на 8,7 % и 18,7 % в I и II гр., соответственно.

Применение модуляторов САС привело к положительной динамике других клинико-инструментальных характеристик, более выраженной во II гр. больных (таблица 2). Необходимо отметить, что в I гр. пациентов с нарушением углеводного обмена исходно эти показатели были хуже по сравнению со II гр., что обусловлено повреждающим действием гипергликемии.

Определенные изменения выявлены при оценке динамики серологических показателей (таблица 3). В обеих гр. отмечено исходное повышение ПвЦК ФНО-α, более выраженное в гр. больных СД-2, что не противоречит данным многочисленных РКИ. Интересно отметить, что на фоне терапии положительная динамика отмечена лишь у больных с ХСН и СД-2.

Обращает на себя внимание динамика уровня ИЛ-10, обладающего высокой противовоспалительной активностью, которая была разной в двух исследуемых группах. Более высокий исходный уровень циркулирующего ИЛ-10 в плазме крови регистрировался у больных ХСН + СД-2 по сравнению со II группой. Однако на фоне терапии небивололом в I гр. больных СД-2 отмечена тенденция к снижению противовоспалительной активности

плазмы, а во II гр. больных выявлена достоверная положительная динамика этого показателя.

В ходе исследования отмечена тенденция к улучшению функции эндотелия в целом на фоне проводимой нейрогуморальной коррекции в обеих группах. Выявлена тенденция к снижению уровня ФВ в гр. больных ХСН + СД-2 на 5,3 % и достоверная нормализация этого показателя во II гр. больных без нарушения углеводного обмена на 45,9 %.

Интересные результаты получены относительно изменения уровня NT-proBNP в плазме крови у исследуемых пациентов. Во II гр. больных без сопутствующей гипергликемии отмечена ожидаемая достоверная положительная динамика этого показателя. А в I гр. больных ХСН + СД-2, выявлена, наоборот, тенденция к его увеличению, что свидетельствует о возможном прогрессировании процессов ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях повреждающего действия гипергликемии.

Обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования подтверждают патофизиологическую роль иммунных и/или воспалительных нарушений в развитии и прогрессировании ХСН. Необходимо отметить, что в этой работе сравнивали результаты двух независимых РКИ, которые проводились по разным протоколам (разная длительность периода наблюдения, разные, но близкие по значению, средние дозы исследуемого препарата). Вероятно, именно этим можно объяснить некоторые отличия от ожидаемых результатов по динамике основных исследуемых показателей. Однако четко можно выделить определенные схожие тенденции для обеих групп больных. Обращают на себя внимание более высокие исходные значения клинико-функциональных характеристик, инструментальных и гуморальных параметров ремоделирования миокарда, а также маркеров воспаления и ДЭ в I гр. пациентов. Эти наблюдения свидетельствуют о

существенном отрицательном прогностическом значении гипергликемии в течении ХСН.

Повышенные исходные уровни ФНО-α регистрировались у всех больных ХСН в двух исследуемых группах. Тенденция к увеличению концентрации этого ПвЦК сохранялась на фоне нейрогуморальной моделирующей терапии во II гр. больных, несмотря на то, что клинко-функциональное состояние пациентов достоверно улучшалось. Вероятно, этому способствовали меньший срок фармакологической коррекции и наличие других сопутствующих состояний, приводящих к активации цитокинового звена воспаления у этих пациентов. Таким образом, очевидно, что этот показатель, вероятно, не является референтным для ХСН, т. к. экспрессия его зависит от большого количества молекулярных взаимодействий в плазме крови.

Обращает на себя внимание существенная разница в исходных концентрациях ИЛ-10, которые были более высокими в гр. больных ХСН + СД-2. На фоне терапии небивололом в этой гр. уровень ИЛ-10 значимо снижался, т. е. уменьшалась противовоспалительная активность плазмы, по сравнению со II гр. больных без сопутствующей гипергликемией. Подобные различия, возможно, обусловлены плейотропными эффектами сопутствующей гипогликемической терапии.

Согласно полученным результатам, можно предположить, что уровни ФНО-α и ИЛ-10 не являются удачными критериями оценки функционального состояния миокарда и определения прогноза больных ХСН I-III ФК + СД-2 в стабильном компенсированном состоянии, т. к. их значения не отражают улучшение клинического состояния пациентов. Возможно, клиническое улучшение на фоне терапии происходит быстрее, чем регресс патологических изменений на уровне иммунологических изменений.

В ходе исследования отмечена достоверная положительная динамика содержания фВ в обеих гр., более выражена у пациентов II группы. Подобный результат является хорошим прогностическим признаком, позволяющим судить об улучшении функционального состояния эндотелия. В свою очередь, вероятно, для коррекции многолет-

них нейрогуморальных изменений у больных с сопутствующей гипергликемией необходим более длительный срок фармакологической коррекции.

Обращает на себя внимание тенденция к повышению уровня NT-proBNP после терапии небивололом на фоне объективного достоверного улучшения клинко-функционального статуса пациентов. Однако эти данные недостоверны и требуют верификации посредством увеличения выборки.

Анализ исходного содержания фВ и NT-proBNP подтвердили свою значимость в качестве биомаркеров ДЭ и ХСН у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Полученные результаты позволяют судить о физиологических механизмах, приводящих к улучшению клинко-гемодинамических показателей, и их динамика совпадает с изменениями клинического состояния.

Таким образом, применение небиволола в составе комплексной терапии ХСН, помимо улучшения клинического состояния больных, ингибирует иммунновоспалительные реакции и уменьшает ДЭ. Вероятно, это связано с дополнительными плейотропными эффектами препарата. Необходимо отметить более выраженное положительное влияние небиволола на клиническое состояние больных, показатели внутрисердечной гемодинамики, процессы ремоделирования миокарда и активацию выработки противовоспалительного ЦК у больных ХСН без сопутствующего нарушения углеводного обмена.

Заключение

Гипергликемия вносит отрицательный вклад в подавление противовоспалительной защиты, течение и прогноз больных ХСН, о чем свидетельствуют более высокие исходные уровни практически всех клинко-гемодинамических показателей, маркеров воспаления и ДЭ в этой группе. Вероятно, дополнительные свойства небиволола в виде модулирующего действия на синтез эндогенного NO и уменьшение выраженности иммунновоспалительных процессов определяют его клиническую эффективность и способность улучшать прогноз пациентов с ХСН + СД-2 и, тем более, у больных с ХСН без нарушения углеводного обмена.

Литература

1. Czuriga I. Chronic heart failure — the epidemic of the 21st century. *Orv Hetil* 2005; 146 (20 Suppl): 1075-87.
2. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119: e391-479.
3. Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мкртумян А.М. острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сердце* 2010; 52(2): 97-101.
4. Carg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
5. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. *Кардиология СНГ* 2006; 4: 267-70.
6. Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J* 1990; 63: 228-30.
7. Keith M, Geranmayegan A, Sole M, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *JACC* 1998; 31: 1352-6.

8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Серд недостат 2000; 4: 16-21.
9. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006; 114(25): 2850-70.
10. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. Am J Cardiol 2005; 95 (11A): 38C-40.
11. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Москва "ГЕОТАР-МЕДИА" 2010; 331 с.
12. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72: 3666-70.
13. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-41.
14. Teasta M, Yeh M, Lee P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. JACC 1996; 28: 964-71.
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD. JACC 1996; 27: 1201-6.
16. Anker SD, Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 2004; 90: 464-70.
17. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Дзидзария М.И. Синдром инсулинорезистентности и ХСН — нерешенная проблема. Серд недостат 2009; 53 (3):177-82.
18. Галактионов В. Г. Иммунология 2004. Москва "Академия" 2004; 520 с.
19. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, et al. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. JACC 2004; 44: 44-9.
20. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И. и др. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий. Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины. Киев 2003.
21. Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на пероксидное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС и ХСН. Серд недостат 2006; 1(7):14-6.

Поступила 20/10-2010

Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием

В.К. Федулов*, Г.Н. Соболева, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, Ю.А. Карпов

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

Vascular wall structure and function in patients with CHD, AH, and their combination

V.K. Fedulov*, G.N. Soboleva, A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova, M.I. Tripoten, Yu.A. Karpov

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

Цель. Оценить структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ) и их сочетанием.

Материал и методы. Обследованы 3 группы (гр.) пациентов (n=120): в I гр. — 34 пациента с ИБС, средний возраст $57,3 \pm 10,4$ лет (76 % мужчин, 54 % курящих); во II гр. — 46 пациентов с ИБС+АГ, средний возраст $62,4 \pm 6,5$ лет (41 % мужчин, курящих 15 %); в III гр. — 40 пациентов с АГ, средний возраст $56,8 \pm 9,2$ лет (68 % мужчин, 30 % курящих). Структурные изменения общей сонной артерии (ОСА) оценивали с помощью измерения толщины “интима-медии” (ТИМ). Для оценки скорости пульсовой волны (СПВ), индекса аугментации, использовались данные, полученные для плечевой артерии (ПА). Для оценки атеросклеротических изменений артерий нижних конечностей использовали показатель — лодыжечно-плечевой индекс. Оценивали растяжимость и жесткость β ОСА. Региональную жесткость артерий оценивали определением лодыжечно-плечевой СПВ. Поток-зависимую вазодилатацию (ПЗВД) ПА определяли в пробе с реактивной гиперемией.

Результаты. Увеличение ТИМ с учетом пола и возраста в большей степени выявлено в гр. ИБС+АГ (57 %), в этой же гр. отмечается наиболее низкие показатели растяжимости и высокие — локальной жесткости ОСА. Региональная жесткость с учетом пола и возраста в большей степени выражена у больных АГ (49 %) и в гр. ИБС+АГ (43 %).

Заключение. Гр. ИБС+АГ характеризуется наиболее выраженными “сосудистыми факторами риска”, ремоделированием сосудистой стенки, выраженным атеросклерозом артерий нижних конечностей, повышенной жесткостью сосудистой стенки. Однако более выраженное нарушение ПЗВД наблюдалось в гр. ИБС, с гиперлипидемией, избыточной массой тела и курением, что еще раз продемонстрировало ключевую роль “сосудистых факторов риска” в развитии дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, скорость пульсовой волны, жесткость сосудистой стенки, индекс аугментации, поток-зависимая вазодилатация, лодыжечно-плечевой индекс.

Aim. To assess the changes in vascular wall structure and function among patients with coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), or CHD and AH combination.

Material and methods. In total, 3 groups of the patients (n=120) were examined. Group I included 34 CHD patients (mean age $57,3 \pm 10,4$ years; 76% men; 54% smokers). Group II included 46 patients with CHD and AH (mean age $62,4 \pm 6,5$ years; 41% men; 15% smokers). Group III included 40 AH patients (mean age $56,8 \pm 9,2$ years; 68% men; 30% smokers). Common carotid artery (CCA) structure was assessed by intima-media thickness (IMT). Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index were assessed, based on the data for brachial artery. Atherosclerotic changes in lower extremity arteries were evaluated using ankle-brachial index. Other assessed parameters included CCA distensibility and stiffness β ; ankle-brachial PWV, as a marker of regional artery stiffness; and brachial artery flow-dependent vasodilatation, FDVD in reactive hyperemia test.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Fedulov82@mail.ru
Тел.: 8 903 805 99 99

[Федулов В.К. (*контактное лицо) — аспирант отдела ангиологии, Соболева Г.Н. — в.н.с. отдела ангиологии, Рогоза А.Н. — руководитель отдела новых методов диагностики, Балахонова Т.В. — профессор отдела новых методов диагностики, Трипотень М.И. — н.с. отдела новых методов диагностики, Карпов Ю.А. — руководитель отдела ангиологии, Федулов В.К. — аспирант отдела ангиологии].

Results. Age- and gender-adjusted IMT increase was more pronounced in patients with CHD and AH (57%). This group was characterised by the lowest values of distensibility and the highest values of local CCA stiffness. The age- and gender-adjusted levels of regional artery stiffness were higher in patients with AH (49%) and participants with CHD and AH (43%).

Conclusion. Patients with CHD and AH were characterised by the highest levels of vascular risk factors, vascular wall remodelling, atherosclerosis of lower extremity arteries, and increased vascular wall stiffness. FDVD was most affected in CHD patients with such risk factors as hyperlipidemia, overweight, or smoking. Therefore, vascular risk factors play a key role in endothelial dysfunction development.

Key words: Endothelial dysfunction, pulse wave velocity, vascular wall stiffness, augmentation index, flow-dependent vasodilatation, ankle-brachial index.

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки в настоящее время рассматриваются не только как составная часть патологического процесса, но и как первичный пусковой механизм развития таких сосудистых заболеваний как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), отягощающий их дальнейшее течение. Широко обсуждается, но остается во многом недостаточно изученной, прогностическая значимость функционального состояния эндотелия, играющего ключевую роль в регуляции тонуса и роста сосудов, в процессах адгезии лейкоцитов, балансе проангиокоагулянтной активности, а также отражающего влияние многообразных факторов внешней среды и генетических детерминант. Наряду с этим, в последние годы все большее внимание привлекает оценка эластических свойств артериальной стенки по показателю скорости распространения пульсовой волны (СПВ) у больных с факторами риска (ФР) атеросклероза и АГ. Отмечено, что как пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), так и отложение липидов в стенке артерии ассоциируются с повышением ее жесткости [1-4].

Согласно рекомендациям ЕОАГ 2007 повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий в настоящее время рассматривают в качестве независимых ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей структурно-функционального состояния сосудистой стенки с помощью неинвазивных методов у больных ИБС, АГ и их сочетанием.

Материал и методы

Проанализированы данные 120 пациентов с АГ и ИБС, находившихся на стационарном лечении в отделе ангиологии, ИКК им. А.Л. Мясникова с 02.2005г по 12.2008г.

Были сформированы 3 группы (гр.) больных: I гр. — пациенты с ИБС, II гр. — ИБС+АГ, III гр. — пациенты с АГ.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 30-70 лет с определением основных ФР и состояния органов-мишеней: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), эхокардиографические (ЭхоКГ)-параметры — индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), фракция выброса (ФВ), диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, подтверждение диагноза ИБС данными

коронароангиографии (КАГ) и нагрузочных тестов или наличием ранее перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), сопровождавшегося изменениями на ЭКГ и динамикой кардиоспецифических ферментов, подтверждение диагноза “Эссенциальная гипертензия” и антигипертензивная терапия (АГТ) согласно рекомендациям РМОАГ 2008.

Критерии исключения: ИМ, перенесенный больным менее чем за 3 мес. до исследования; нестабильная стенокардия; состояние после аортокоронарного шунтирования (АКШ), ангиопластики коронарных артерий (КА), проведенной менее чем за 30 сут. до исследования; тяжелая АГ — диастолическое АД (ДАД) > 110 мм рт.ст.; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) > II функционального класса (ФК) NYHA; симптоматическая АГ, пороки сердца; сахарный диабет I и II типа (СД-1 и СД-2); онкологические заболевания, почечная и печеночная недостаточность.

По итогам клинического и инструментального обследования всем больным назначалась оптимальная терапия, согласно национальным рекомендациям ВНОК 2008, которая включала для пациентов с ИБС антиагрегационные препараты — ацетилсалициловая кислота (АСК) и/или клопидогрел, β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), гиполипидемические средства (статины), а для пациентов с АГ — ИАПФ, диуретики или другие антигипертензивные препараты (АГП).

Всем пациентам, в ходе стационарного пребывания, проводили общеклинические исследования: электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, двухмерную ЭхоКГ (В/М-режимах) с определением ИММЛЖ и относительной толщины стенки миокарда ЛЖ (ОТС) по рекомендациям РМОАГ 2008; рентгенографию грудной клетки; общий и биохимический анализы крови, в частности определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), креатинина (Кр) крови.

Специальные методы: с целью выявления ранних структурных изменений сосудистой стенки сонных артерий (СА) оценивали ТКММ ультразвуковым дуплексным сканированием в В-режиме с цветным доплерокартированием (ЦДК) потоков линейным датчиком с частотой 7МГц и ЭКГ-синхронизацией (ультразвуковая система “Acuson 128XP10” (США). Исследование записывалось в цифровом формате DICOM. Также определяли лодыжечно-плечевой индекс систолического АД (САД).

Для оценки локальной жесткости сосудистой стенки проводилось ультразвуковое исследование СА в В-режиме с определением следующих показателей: растяжимость (distensibility coefficient) и логарифмический параметр жесткости (stiffness parameter).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных (медиана, процентиля)

	Гр. I ИБС (n=34)	Гр. II ИБС+АГ (n=46)	Гр. III АГ (n=40)
САД мм ст.ст.	116,0(102,0;131,0)#	150,0(131;166)	152(138,5;170)Δ
ДАД мм рт.ст.	70,0(60,0;83,0)#	86,0(70,0;96,0)	88,0(73,0;98,5)Δ
ОХС плазмы, ммоль/л	4,7(3,5;5,6)#	5,4(3,9;7,5)	5,5(4,2;6,6)Δ
ТГ, ммоль/л	1,8(0,8;2,8)#	1,5(1,0;2,0)	1,6(0,9;3,8)Δ
ХС ЛНП, ммоль/л	2,56(0,7;3,6)#	4,78(2,9;6,4)	3,39(2,1;4,7)Δ
ХС ЛВП, ммоль/л	1,36(1,0;2,4)	1,29(0,8;2,2)	1,40(1,0;2,1)
Глюкоза, ммоль/л	5,0(4,9;6,9)	5,4(4,8;7,4)	5,45(4,9;6,1)
ИММЛЖ, (г/м ²)	122,0(94,4;160,9)*	135,6(121,6;154)	121,6(85,5;153,3)Δ
ОТС	0,4(0,3;0,5)	0,4(0,3;0,47)	0,4(0,4;0,5)

Примечание: * p<0,05(1 vs 2); # p — <0,05(1 vs 3); Δ p < 0,05(2 vs 3).

Таблица 2

Структурно-функциональные параметры сосудистой стенки (ТКИМ ОСА, растяжимость, СПВ, CAVI 1, L-CAVI) у обследуемых групп больных

	Гр. I ИБС (n=34)	Гр. II ИБС+АГ (n=46)	Гр. III ГБ (n=40)
ТИМ ОСА	0,9(0,7;1,2)	0,9(0,6;1,0)	0,9(0,6;1,1)
Растяжимость, 1/Па	24,2(16,3;42,1)*	19,9(12,6;30,6)	22,6(13,9;37)
СПВ, м/с	13,7(11,4;18,8)	14,5(11,2;17,8)	13,5(11,3;18,6)
CAVI 1	7,6(7,1;9,7)	7,8(6,8;10,3)	8,0(6,8;10,2)
L-CAVI	7,6(6,7;9,7)	8,0(6,7;10,2)	7,8(6,8;11,2)

Примечание: *- p < 0,05(1=2); # <0,05(1=3); Δ<0,05(2=3); L-CAVI — показатель жесткости сосудистой стенки без учета АД на сосудистую стенку.

Для оценки региональной жесткости магистральных артерий использовали методику измерения лодыжечно-плечевой скорости пульсовой волны (СПВ), с помощью сфигмографа VaSera VS-1000 (фирмы Fukuda Denshi, Япония), с наложением чувствительных элементов (манжет) на плечо и нижнюю треть голени. Интерпретация данных в приборе ведется с учетом должных величин для различных возрастных групп.

Для оценки вазомоторной функции эндотелия определяли поток-зависимую вазодилатацию (ПЗВД) плечевой артерии (ПА) ультразвуком высокого разрешения в пробе с реактивной гиперемией по Celermajer DS [6]. Для проведения пробы использовали вариант “нижнего” наложения компрессионной манжеты на предплечье. Изменение диаметра (Д) ПА проводили с помощью линейного датчика 7МГц с фазированной решеткой УЗ-системы Acuson 128XP10(США).

Показатель отраженной волны — индекс аугментации (AI) определяли исходя из сфигмограммы ПА, зарегистрированной сфигмографом VaSera VS-1000 (фирмы Fukuda Denshi, Япония).

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Значения представлены в виде медианы и перцентилей (25% и 75%). Оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с использованием непараметрических критериев с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для сравнения частоты выявления тех или иных признаков в гр. применяли точный критерий Фишера. Различия между переменными считались достоверными при p<0,05.

Результаты

В гр. I включены 34 пациента с ИБС без АГ, средний возраст которых составил 57,3±10,4 лет, мужчин — 76 %, курильщики — 54 %; в гр. II вошли 46 пациентов с ИБС + АГ, средний возраст 62,4±6,5 лет, мужчин — 41 %, курильщики — 15 %; в гр. III включены 40 пациентов с эссенциальной АГ, средний возраст 56,8±9,2 лет, мужчин — 68 %, курильщики — 30 %. По показателю индекса массы тела (ИМТ) гр. были сопоставимы между собой. Данные сравнительного анализа клинических параметров больных в сформированных гр. представлены в таблице 1.

Данные сравнительного анализа структурно-функциональных показателей сосудистой стенки больных в сформированных гр. представлены в таблице 2.

“Средние” значения ТКИМ в обследуемых гр. были практически одинаковые. Тем не менее, во всех гр. достаточно часто выявлялись показатели ТКИМ больше нормальных значений, определяемых с учетом возраста и пола [7]: у 40 % в гр. ИБС, в 57 % в гр. ИБС + АГ и 55 % у пациентов с АГ.

Минимальное значение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) выявлено в гр. ИБС + АГ (рисунок 1). Исходя из значений ЛПИ систолического АД (САД), в гр. ИБС+АГ у 41 % пациента, в гр. ИБС у 24 % и в гр. ГБ у 3 % имеется пограничное

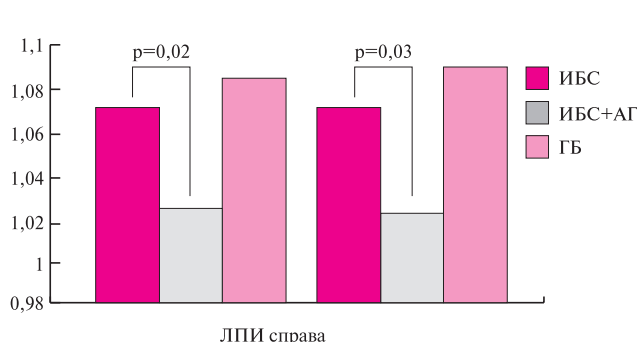


Рис. 1 Показатели ЛПИ по данным сфигмографии у пациентов с ИБС, АГ, ИБС+АГ.

снижение проходимости магистральных артерий нижних конечностей (ЛПИ<1,0), а у 28 % во II гр., 11 % у пациентов в I гр. и 2 % пациентов в III гр. выявлен гемодинамически значимый атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей (ЛПИ<0,9).

По данным УЗИ СА значения показателя жесткости ОСА β , превышающие норму, выявлены у 60 % в гр. ИБС, 58 % в гр. ИБС+АГ, 35 % в гр. АГ. Более высокие показатели жесткости β ОСА обнаружены в гр. ИБС+АГ, где показатель медианы составил 7,36, при норме 2,5-6,8 (рисунок 2).

Среднегрупповые показатели региональной жесткости магистральных сосудов по данным сфигмографии — СПВ и жесткости сосудистой стенки (САVI) были максимальны в гр. сочетанной патологии, однако отличия между гр. не достигали статистически значимого уровня.

Во всех гр. пациентов отмечается сниженный уровень медианы ПЗВД (<4 %) по сравнению с его нормальными значениями. В гр. ИБС ПЗВД снижена у 63 %, в гр. ИБС+АГ у 39 % и в гр. АГ у 42 % (рисунок 3).

Максимальный вклад отраженной ПВ в формирование САД, оцененный по показателю AI, выявлен в гр. сочетанной патологии, что может способствовать дополнительному повышению САД в данной гр. (рисунок 4).

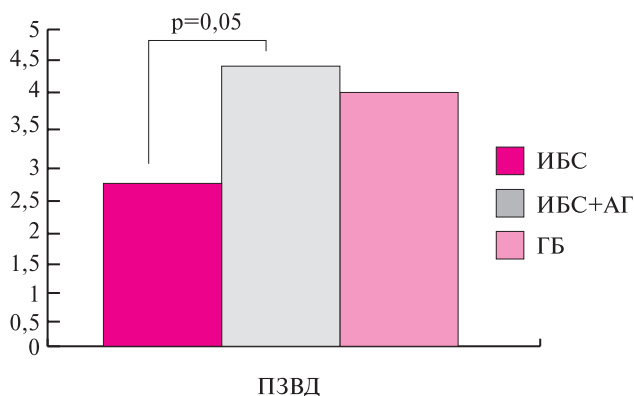


Рис. 3 Показатели медианы ПЗВД у больных ИБС, ИБС+АГ, АГ.

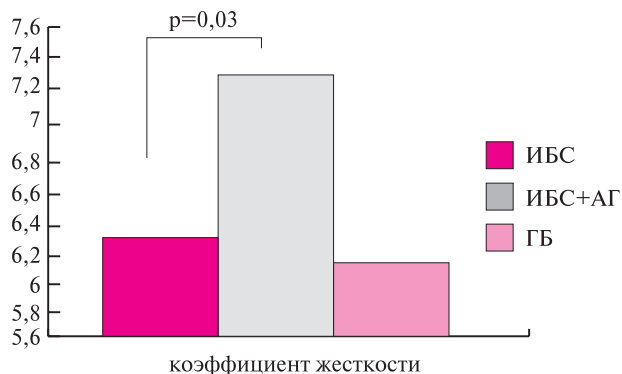


Рис. 2 Показатели локальной жесткости ОСА у пациентов с ИБС, ИБС+АГ, АГ.

Обсуждение

В отечественных и зарубежных исследованиях по изучению морфофункциональных свойств сосудистой стенки неинвазивными методами, изучались показатели ТКИМ, вазомоторной функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки в моделях для оценки риска развития ССО [8]. Рекомендациями ЕОАГ и ВНОАГ показатели системной жесткости магистральных артерий учитываются в оценке общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска (ССР) [9-10].

В настоящем исследовании во всех обследованных гр. достаточно часто выявлялись повышенные показатели ТКИМ СА: у пациентов с ИБС в среднем составила 0,88 мм, у пациентов с АГ — 0,8 мм, что соответствует верхней границе нормы (ВГН). В гр. пациентов с сочетанием ИБС + АГ среднее значение ТКИМ выше нормы и составило 1,02 мм. В качестве нормы экспертами ЕОАГ и ЕОК 2007 выбраны значения толщины стенки СА < 0,9 мм. Однако, в представленном исследовании “нормальные значения” ТКИМ определяли с учетом возраста и пола [7].

Сходная тенденция отмечена во многих исследованиях ТКИМ при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Установлено, что ТКИМ ОСА > 0,9 мм повышает вероятность выявления у пациента ИБС более чем в 2 раза, а также

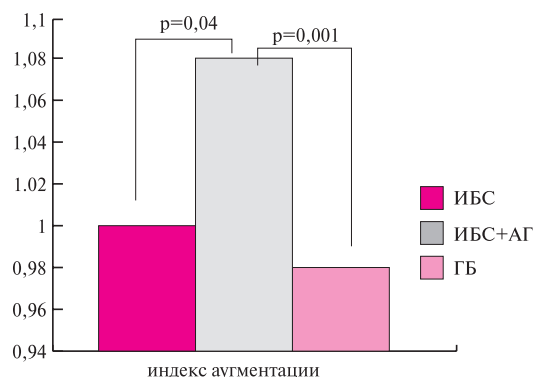


Рис. 4 Показатели AI по данным сфигмографии у пациентов с ИБС, АГ, ИБС+АГ.

обнаружили сильную корреляцию между ТКИМ и тяжестью поражения КА [11], такие же результаты были получены и в других исследованиях [12,13].

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) был установлен рост частоты развития ИБС в 4,3 раза у мужчин и в 19,5 раза у женщин при увеличении ТКИМ в диапазоне 0,6–1 мм [14]. Тесная взаимосвязь утолщения стенки СА и риска развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений ассоциируется с высокой частотой повышенных значений ТКИМ у бессимптомных пациентов с высоким риском ССО. Было показано, что среди 2142 пациентов без клинических признаков атеросклероза утолщение КИМ и атеросклеротические бляшки (АБ) выявлены в 59,3 % случаев при наличии 2 ФР из нижеследующих: отягощенный по ССЗ семейный анамнез, АГ, дислипидемия (ДЛП), СД, избыточная МТ, курение, низкая физическая активность (НФА) [15]. Таким образом, высокая прогностическая значимость увеличения ТКИМ, выявленная в ходе многочисленных клинических исследований, должна определить высокую потребность в выполнении УЗИ СА.

По данным некоторых исследований [16–17] еще одним важным показателем процесса ремоделирования сосудистой стенки является ЛПИ. При оценке ЛПИ, как маркера гемодинамически значимого стеноза периферических артерий, была получена более неблагоприятная картина по частоте и выявлению стенозов периферических артерий в гр. ИБС+АГ: у 28 % пациентов отмечены значения ЛПИ < 0,9, что соответствует международным исследованиям [18–20]. В настоящее время принято считать, что значение ЛПИ > 1,4 свидетельствует о повышенной жесткости сосудистой стенки периферических артерий [21]. Характерно, что в настоящей работе самые высокие значения ЛПИ (1,1) были зарегистрированы в гр. больных АГ, у которых отмечались наибольшие цифры АД, что, вероятно, связано, с наиболее выраженными процессами ремоделирования стенки артерий в этой гр.

К относительно новым способам оценки и выявления жесткости сосудистой стенки относятся анализ различных характеристик распространения ПВ по аорте и периферическим сосудам [22]. Изучается информативность таких показателей как растяжимость, податливость, логарифмический параметр жесткости. В настоящее время эти параметры привлекают все большее внимание, т. к. это важные показатели, характеризующие ремоделирование сосудистой стенки [23]. В исследовании проводилась комплексная оценка жесткости сосудистой стенки по ее растяжимости, податливости, коэффициенту жесткости, а также СПВ.

Было выявлено, что наиболее значительные изменения всех этих показателей наблюдаются у пациентов из гр. ИБС + АГ. В этой гр. отмечены самые низкие растяжимость и податливость сосуди-

стой стенки — 19,89 10⁻³/кПа и 0,86, соответственно, а также самые высокие коэффициент жесткости и СПВ — 7,4 и 6,4 м/с, соответственно. При этом среди пациентов из гр. ИБС и гр. АГ растяжимость сосудистой стенки имеет сходные значения: 24,23 и 22,6 10⁻³/кПа, соответственно. Такая же тенденция отмечена и для податливости сосудистой стенки — 0,92 и 0,93 и коэффициента жесткости — 6,46 и 6,3, соответственно. Таким образом, можно сделать заключение, что показатели жесткости сосудов становятся особенно выраженными именно при сочетании атеросклероза и АГ.

Эти результаты согласуются с данными международных исследований. Среди пациентов с АГ отмечаются повышенные СПВ (13,3 м/с) и сниженные значения растяжимости сосудистой стенки (10,6 10⁻³/кПа) [24]. Данные многих исследований выявили повышение СПВ у пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ. Однако показатели СПВ в разных исследованиях различались между собой в зависимости от сегмента артериального русла, на котором проводилось исследование, исходных показателей АД, используемых в исследовании, а также от возраста пациентов и особенностей АГТ. В настоящее время установлено, что изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания. Сила связи жесткости артерий с АД увеличивается по мере прогрессирования АГ [25].

В другом клиническом исследовании анализировалась СПВ как маркер ССР на основании фремингемских критериев. Наблюдалось стойкое повышение каротидно-фemorальной СПВ у больных с любыми фатальными и нефатальными ССЗ: ИМ, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), инсульт (МИ). Оказалось, что для любого типа ССР СПВ является более сильным предиктором, чем курение, уровень глюкозы, ОХС и другие биологические маркеры [26]. Таким образом, по данным ряда эпидемиологических и клинических исследований, установлено, что СПВ, как суррогатный маркер жесткости сосудистой стенки, является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и общей смертности (ОС), включая фатальный МИ. Выявление этого факта привело к тому, что повышенная СПВ в 2007г была включена в число критериев поражений органов-мишеней (ПОМ) [27].

Показатель ПЗВД в гр. пациентов с ИБС составил 3,06 %; в гр. АГ — 4,3 %; в гр. АГ + ИБС — 4,69 % при нижней границе нормы в 5 %. Таким образом, во всех гр. больных отмечается снижение уровня ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией. По всей видимости, важную роль в этом играют как ФР развития ССЗ — возраст, курение и т. д., непосредственно влияющие на функцию эндотелия, так и манифестировавшее на их фоне заболевание сердечно-сосудистой системы.

Эти данные согласуются с результатами большинства предшествующих работ по изучению эндотелиальной дисфункции (ЭД). В настоящее исследование в основном были включены пожилые пациенты, средний возраст больных составил 55, 63 и 57 лет в I, II и III гр., соответственно. Во многих клинических испытаниях установлена связь возникновения и прогрессирования снижения ПЗВД с возрастом [28-29].

Полученные данные представляют интерес, прежде всего, в связи с тем, что в настоящее время все большее внимание исследователей привлекает прогностическая значимость выявления нарушений ПЗВД в отношении развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [30]. Показано, что ЭД служит независимым предиктором развития острых сердечно-сосудистых катастроф как у пациентов с верифицированной ИБС, так и у больных АГ без признаков атеросклеротического поражения КА [31].

Наиболее низкий уровень ПЗВД, выявленный в гр. пациентов с изолированной ИБС, может быть связан со значительно большим распространением среди них ФР, в особенности это касается количества курящих лиц — по этому показателю различия между гр. больных ИБС и двумя другими гр. были статистически значимы ($p=0,05$). Влияние курения на эндотелиальную функцию в настоящее время активно изучается. В результате табакокурения подавляется выработка оксида азота (NO) и повышается агрегация тромбоцитов. При проведении функциональной пробы у курящих лиц отмечается более значимое уменьшение кровотока в ПА, т. е. сниженная базальная продукция NO [32].

Не вызывает сомнений, что выявленные нарушения функции эндотелия связаны и с тем, что наблюдаемые пациенты относились к гр. повышенного риска развития осложнений ССЗ по другим показателям. В частности, у пациентов из гр. ИБС+АГ и АГ был нарушен липидный обмен. В этих гр. отмечалась повышенная концентрация ОХС (5,4 ммоль/л во II и 5,46 ммоль/л в III гр.), а также ЛНП (4,8 ммоль/л во II гр. и 3,4 ммоль/л в III). Пациенты из всех трех гр. имели избыточный вес: ИМТ составлял 28,1 кг/м² в I, 27,8 кг/м² во II и 29,7 кг/м² в III гр., соответственно. Общепризнано, что повышение уровня ОХС в крови играет существенную роль в развитии ЭД [30].

У пациентов со сниженной ПЗВД была значительно более высокая частота развития сердечно-сосудистых катастроф: смерть, ОИМ, МИ [33].

У пациентов из II и III гр. отмечались повышенные уровни как САД, так и ДАД, что также может объяснить нарушение функции эндотелия в этих гр. Хотя данные литературы о состоянии функции эндотелия у больных АГ противоречивы, результаты экспериментальных работ свидетельствуют о том, что длительное воздействие высокого

давления на стенку сосуда приводит к нарушению механизмов вазодилатации [34].

Оценивался показатель жесткости сосудистой стенки — AI. Он отражает соотношение пульсового АД к давлению аугментации. Показано, что центральное АД и AI коррелируют со степенью ремоделирования крупных артерий и СПВ, как классического показателя жесткости сосудистой стенки.

Значения AI составили 1,01 в гр. пациентов с ИБС; 0,99 в гр. ИБС + АГ; и 1,09 в гр. больных АГ, при этом различия между гр. были недостоверны. Результаты совпадают с данными многих исследований: так, в работе [35] отмечены повышенные значения AI у больных ИБС; в исследовании [36] было выявлено статистически значимое повышение AI в гр. относительно молодых (≤ 60 лет) пациентов с ИБС по сравнению с аналогичной гр. больных без ИБС. При этом AI оказался самым надежным маркером, указывающим на наличие у пациента поражения КА. Это же исследование не обнаружило значимых различий в AI между более пожилыми (> 60 лет) пациентами с ИБС и такой же гр. больных без поражения КА. Высказано предположение, что у пожилых пациентов повышение AI связано не только с ЭД, но и с комплексными изменениями сердечно-сосудистой системы. Повышение AI у пациентов с АГ отмечено в работе [37].

Прогностическое значение AI подчеркивалось во многих исследованиях. Была показана четкая корреляция между значением AI и риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по трем различным шкалам [38]. По данным уже упоминавшегося исследования [35], с повышением AI на каждые 10 % вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы повышается на 28 %.

Выводы

Среди пациентов, направляемых на лечение в стационар кардиологического профиля, более выраженные “сосудистые ФР” в виде ремоделирования сосудистой стенки, повышения ее жесткости, увеличения систолической волны отражения отмечаются у пациентов с сочетанной патологией (ИБС+АГ). Существенное нарушение вазомоторной функции эндотелия наблюдалось у больных ИБС с ДЛП, избыточной МТ и курением, что еще раз продемонстрировало ключевую роль “сосудистых ФР” в развитии ЭД. Некоторые из анализируемых показателей существенно зависят от пола, возраста, табакокурения, предшествующей терапии, что затрудняет поиск причинно-следственных связей. Тем не менее, специфичность изменения структурно-функционального состояния артериальной стенки при определенных нозологических формах указывает на необходимость изучения этого комплекса показателей в оценке прогноза жизни больных ССЗ.

Литература

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. on behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
2. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, et al. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J* 2005; 26 (12): 1213-20.
3. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25 (3): 359-64.
4. Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S, et al. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community. Longitudinal investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 (Suppl. 1): S40-4.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 3-ий пересмотр. Москва 2008.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
7. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. **Современные методы оценки состояния сосудов у больных АГ. Пособие для практикующих врачей.** ООО "Издательский дом "Атмосфера" 2008; 20-1.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. on behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
9. Орлова Я.А., Кузьмина Ю.А., Агеев Ф.Т. Оценка жесткости магистральных артерий-новые неинвазивные диагностики коронарного атеросклероза. *Тер архив* 2009; 4: 18-23.
10. Campuzano R, Moya JL, Garc a-Lled A, et al. **Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis.** *J Hypertens* 2006; 24(8): 1581-8.
11. Cicorella N, Zanolla L, Franceschini L, et al. **Usefulness of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease.** *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10(12): 906-12.
12. Riley WA, Craven T, Romont A, Furberg CD. ACAPS Research Group. Assessment of temporal bias in longitudinal measurements of carotid intimal-medial thickness in the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS). *Ultrasound Med Biol* 1996; 22(4): 405-11.
13. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 1997; 95(8): 2022-6.
14. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. for the ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
15. Favre A, Monpere C, Voyer C, et al. How to improve primary prevention in asymptomatic high risk subjects? *Eur Heart* 2004; 6 (Suppl J): 59-63.
16. Khaleghi M, Kullo IJ. Aortic augmentation index is associated with the ankle-brachial index: a community-based study. *Atherosclerosis* 2007; 195(2): 248-53.
17. Manzano L, Puras A, Sanchez C, et al. Prognostic value of ankle brachial index in asymptomatic peripheral arterial disease patients with prior coronary or cerebrovascular disease. *Circulation* 2009; 120: S537.
18. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993; 270: 487-9.
19. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, et al. The relationship between ankle- arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 523-30.
20. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465-9.
21. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172 (1): 95-105.
22. Baretto S, Baltmann KV, Rooke TW, Kullo IJ. Early-onset peripheral arterial occlusive disease: clinical features and determinants of disease severity and location. *Vasc Med* 2003; 8(2): 95-100.
23. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(7): 1463-9.
24. Francesco US, Riley WA, Raichlen JS, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2006; 113: 657-63.
25. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
26. Murabito JM. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003; 163(16): 1939-42.
27. Soga J, Nakamura S, Nishioka K, et al. Relationship between augmentation index and flow-mediated vasodilation in the brachial artery. *Hypertens Res* 2008;31(7): 1293-8.
28. Lavi S, Prasad A. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 2621-7.
29. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ мед ж* 2001; 3: 9-15.
30. Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, et al. Does lipoprotein impair endothelial function? *JACC* 1998; 31: 359-65.
31. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с гипертонической болезнью. *Кардиология* 1998; 3: 37-41.
32. Lavi S, Prasad A. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 2621-7.
33. Fichtlscherer K, Wolfson SK, Guralnik JM, et al. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 1926-32.
34. Iiyama K, Nagano M, Yo Y, et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J*; 132: 779-82.
35. Chirinos J, Zambrano J. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980-5.
36. Fischer-Rasokat U, Brenck F, Zeiher A, Spyridopoulos I. Radial augmentation index unmasks premature coronary artery disease in younger males. *Blood Press Monit* 2009; 14(2): 59-67.
37. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, et al. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32(2): 84-9.
38. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(12): 2407-14.

Поступила 28/10-2010

Структурно-функциональные характеристики здорового сердца и их взаимосвязи с вегетативной регуляцией сердечного ритма

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Structural and functional characteristics of healthy heart and their interrelations with vegetative heart regulation

E.M. Khurs*, A.V. Poddubnaya

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Поиск комплексного подхода к оценке структурно-геометрических особенностей здорового сердца и его вегетативной регуляции, разработка нормативных значений количественных индексов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Исследованы 106 здоровых лиц в возрасте $33,15 \pm 10,26$ года (47 мужчин, 59 женщин) без сердечно-сосудистой патологии. Всем пациентам проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с расчетом индексов ремоделирования ЛЖ, исследование variability ритма сердца при суточном мониторингировании ЭКГ.

Результаты. Предложена методика исследования процессов ремоделирования на основе ЭхоКГ, приводятся установленные нормативные показатели для индексов ремоделирования и их гендерные особенности. Установлен ряд гендерных отличий в структуре и геометрии ЛЖ и вегетативной регуляции работы сердца.

Заключение. Результаты исследования предлагаются к использованию в работах по изучению адаптивного и дезадаптивного ремоделирования сердца и его вегетативной регуляции.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, variability ритма сердца

Aim. To outline the complex approach to the assessment of healthy heart structure, geometry, and vegetative regulation; to specify the normative criteria for quantitative indices of left ventricular (LV) remodelling.

Material and methods. The study included 106 healthy people, aged $33,15 \pm 10,26$ years (47 men, 59 women), without cardiovascular disease. All participants underwent transthoracic echocardiography (EchoCG), with LV remodelling index calculation, and 24-hour ECG monitoring with heart rate variability assessment.

Results. The methodology for EchoCG assessment of remodelling process was developed, and the gender-specific normative values for remodelling indices were identified. Gender differences in LV structure, geometry, and vegetative heart regulation were observed.

Conclusion. The results obtained could be used in further research on adaptive and pathological heart remodelling and vegetative heart regulation.

Key words: Cardiac remodelling, heart rate variability.

В медицине норма — это условие здоровья и/или здоровье [1], причем определение нормы достаточно вариабельно. Следовательно, для того, чтобы судить об отклонении от нормы (о патологии), необходимо определить ее границы. Особые важность и трудность разграничения нормы и патологии обнаруживаются при ранней диагностике заболеваний сердца.

В норме стенки желудочков образованы слоями волокон миокарда, выходящих вокруг полости желудочков подобно слоям ткани в турецкой чалме. Строение проводящей системы сердца и кровоснабжающих ее сосудов также представляет собой довольно сложную и вариабельную систему [2]. Неоднородность структуры сердца предусмотрена природой, т. е. “природно целесообразна”, как, веро-

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: lmk@olympus.ru,

Факс: (343)369-62-32,

Тел.: +7 912 241 86 52

[Хурс Е.М. (*контактное письмо) — доцент кафедры внутренних болезней № 1, Поддубная А.В. — ассистент этой же кафедры]

ятно, и существующие возрастные, половые и расовые особенности строения нормального сердца.

В последние десятилетия активно изучаются процессы ремоделирования сердца, сопряженные с патологическими состояниями: артериальной гипертензией (АГ) [3-5], ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) [6,7], метаболическим синдромом (МС) [8-10], другими заболеваниями сердца и экстракардиальными влияниями [11,12], включая медикаментозные [13,14]. Для количественной оценки структуры и функционирования сердца используются различные методы исследований, в т.ч. такие дорогостоящие и трудоемкие, как компьютерная спиральная томография [15], вентрикулография с исследованием региональной сократимости левого желудочка (ЛЖ) [16], трехмерная ультразвуковая реконструкция ЛЖ с применением регионального анализа и др. Однако среди всех методов оценки структуры, систолической и диастолической функции сердца лидирующим является эхокардиография (ЭхоКГ) — самый доступный клинической практике и обладающий достаточной чувствительностью и специфичностью.

В начале 80-х гг. были определены нормативы ЭхоКГ-показателей, использующихся до настоящего времени: фракция выброса (ФВ) для оценки систолической функции, параметры диастолической функции ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индексы, относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ и др. [3,4]. К настоящему времени для количественной оценки ремоделирования сердца предложено множество дополнительных показателей, рассчитанных на основе ЭхоКГ-индексов, которые характеризуют сферичность ЛЖ — индексы сферичности в систолу и диастолу (ИСс, ИСд), жесткость и напряжение стенки ЛЖ — конечно-диастолическое давление и напряжение стенки ЛЖ (КДД, КДНС), миокардиальный стресс в систолу и диастолу (МСс, МСд), индексы ремоделирования в систолу и диастолу (ИСИР, ИДИР), а также расчетные показатели, которые характеризуют сократительную функцию ЛЖ с позиций его геометрии (ФВ/МСс, ФВ/МСд) и отражают степень (ст.) участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации при прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) (МСс/КСОИ, МСд/КДОИ) [17]. В то же время, обращает на себя внимание тот факт, что данных о диапазоне нормативных значений этих показателей у здоровых лиц в доступной литературе не встретилось. Также отсутствуют результаты изучения взаимосвязи параметров ремоделирования сердца и вариабельности ритма сердца (ВРС).

Цель исследования — разработать комплексный подход к оценке структурно-геометрических особенностей здорового сердца и его вегетативной регуляции, определить нормативные значения количественных показателей ремоделирования сердца и их взаимосвязь с другими показателями функционирования

сердечно-сосудистой системы практически здоровых мужчин и женщин зрелого возраста.

Материал и методы

Исследованы 106 здоровых лиц, средний возраст $33,15 \pm 10,26$ года (47 мужчин, 59 женщин). Критериями исключения были заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной систем, бронхолегочная патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и клинико-инструментальные проявления вегетативных нарушений. Не включали в исследование лиц < 20 и > 50 лет.

Всем исследованным лицам проведена трансторакальная ЭхоКГ (на аппарате “Aloka 4000”, Япония) с параллельным измерением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Измерения размеров ЛЖ проводились в положении лежа на левом боку после 5-минутного отдыха, в соответствии с рекомендациями Американского общества специалистов по ЭхоКГ [18]. ММЛЖ и ее индексы (ММЛЖ индексируемая к площади поверхности тела — ИММЛЖ; ММЛЖ индексируемая к росту^{2,7} — ИММЛЖ/р^{2,7}, ОТС и индексируемые конечно-диастолический, конечно-систолический, ударный объемы ЛЖ (КДОИ, КСОИ, УОИ) рассчитывались стандартными методами [19-22]. Помимо этого рассчитывались МСс и МСд, ИСс и ИСд, ИСИР и ИДИР по формулам: $МСс = 0,98 \times 0,334 \times КСР \times САД / ТЗС \text{ ЛЖс} \times [1 + (ТЗС \text{ ЛЖс} / КСР)]$ и $МСд = 0,98 \times 0,334 \times КДР \times ДАД / ТЗС \text{ ЛЖд} \times [1 + (ТЗС \text{ ЛЖд} / КДР)]$, где ТЗС ЛЖс и ТЗС ЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу, соответственно; $ИСс = КСР / Нс$ и $ИСд = КДР / Нд$, где Нс — высота ЛЖ в систолу, Нд — высота ЛЖ в диастолу; $ИСИР = ФВ / ИСд$, $ИДИР = DecT / ИСд$. КДД и КДНС ЛЖ рассчитывались по формулам: $КДД = 1,06 + 15,15 \times (Ai \times ET_A / Ei \times ET_E)$, $КДНС = КДД \times КДР / 4 \times ТЗС \text{ ЛЖд}$, где Ai и Ei — интегральные скорости A и E пиков трансмитрального кровотока, ET_A и ET_E — время изгнания A и E, соответственно. Также рассчитывались показатели, характеризующие адекватность систолической функции при данной геометрии ЛЖ — ФВ/МСс и ФВ/МСд и степень участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации его насосной функции — МСс/КСОИ и МСд/КДОИ. Диастолическая функция оценивалась согласно рекомендациям Американского общества специалистов по ЭхоКГ [23].

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ) АД и электрокардиограмма (ЭКГ) с оценкой параметров гемодинамики и ВРС (“CardioTens-01”, Венгрия) на основании Американских рекомендаций по оценке ВРС [24]: SDNN (мс) — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R за период записи, выбранной для анализа; SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений интервалов R-R, вычисленных по 5-минутным промежуткам за период записи, выбранной для анализа; SDNN index (мс) — среднее значение стандартных отклонений интервалов R-R, вычисленных по 5-минутным промежуткам за период записи, выбранной для анализа; rMSSD (мс) — среднее квадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R за период записи, выбранной для анализа; pNN50 — количество пар соседних интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс за весь период записи.

Были также исследованы спектральные показатели: TP — Total Power (мс²) — общая мощность колебаний ЧСС в диапазоне от 0,005 до 0,8 Гц; LF — Low Frequency (мс²) — мощность колебаний ЧСС в низкочастотном диапазоне

Таблица 1

Характеристика обследованных (n = 106)

Пол	Муж 47 (44 %) Жен 59 (56 %)
Возраст, лет	33,15±10,2
Рост, см	166,41±8,34
Вес, кг	62,03±12,09
ИМТ, кг/м ²	22,36±3,36
ОТ, см	73,02±11,35
САД, мм рт.ст.	119,75±10,7
ДАД, мм рт.ст.	74,95±7,57
ЧСС, уд/мин	70,42±11,95
ФВ, %	68,63±4,69
ОХС, моль/л	4,84±0,65

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин.

Таблица 2

Характеристики здорового сердца в норме по данным литературы и в исследованной группе

Нормативные значения по данным литературы [18,19,21,23]		Значения показателей у обследованных
КДО, мл	50 - 147	98,67±21,49
КСО, мл	26 — 69	32,00±10,82
УО, мл	40 - 130	67,08±16,55
Нс, мм	-	60,20±6,68
Нд, мм	-	71,21±7,35
КСР, мм	22 — 40	28,79±4,43
КДР, мм	35 — 55	46,05±4,68
ФВ, %	55-80	68,63±
МЖПд, мм	6-11	7,87±1,14
ТЗС ЛЖд, мм	10-16	8,06±1,12
ТЗС ЛЖс, мм	8-11	13,7±1,62
Еi, м/с	0,86±0,16	0,8±0,16
Ai, м/с	0,56±0,13	0,56±0,13
ЕТе, мс	-	225,33±38,54
ЕТа, мс	127± 13 (101-153)	141,37±21,12
IVRT, мс	67 ± 8 (51-83)	66,54±10,02
DecT, мс	166 ± 14 (138-194)	189,59±36,18
Е/А	1,53 ± 0,40 (0,73-2,33)	1,5±0,41
ММЛЖ, г	67-224	148,73 ±40,38
ИММЛЖ, г/м ²	43-115	108,73±29,99
ИММЛЖр, г/м ^{2,7}	18-48	53,39±11,66
ОТС	0,22-0,42	0,35±0,05
КДОИ	55-73	72,06±17,58
КСОИ	23-38	23,36±8,14
УОИ	32-45	48,99±13,26

от 0,05 до 0,15 Гц; HF — High Frequency (мс²) — мощность колебаний ЧСС в высокочастотном диапазоне от 0,15 до 0,4 Гц и их соотношение LF/HF.

Также все пациенты проходили минимальный объем скринингового исследования, включавшего ЭКГ, флюорографию, ультразвуковое исследование брюшной полости, щитовидной железы, почек, лабораторные анализы: общие анализы крови и мочи, исследование липидного спектра, ТТГ, печеночных ферментов, креатинина, глюкозы плазмы, мочевой кислоты, калия, кальция).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel, 2003. Применяли непараметрические методы статистической обработки данных, проводили пошаговый мно-

гофакторный регрессионный анализ. Приведены медианы, 25 и 75 процентиля. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании процессов ремоделирования сердца на основе ЭхоКГ различными исследователями используются индексы, характеризующие форму полости ЛЖ, его геометрию, напряжение стенки, параметры сократительной и диастолической функции [3,4,17]. Единообразного подхода к методике анализа структурно-геометрических и функциональных характеристик сердца не принято; вегетативные влияния на сердце не учитывают-

Таблица 3

Параметры ремоделирования ЛЖ сердца практически здоровых лиц

Параметр	Значение в исследованной группе				
	Медиана	25 перцентиль	75 перцентиль	Min значение	Max значение
ИCc	0,47	0,43	0,52	0,33	1,18
ИСд	0,64	0,6	0,7	0,5	0,9
МСс, дин/см ²	121,58	112,61	130,46	81,58	205,58
МСд, дин/см ²	154,61	138,46	175,82	80,19	211,54
КДД, мм рт.ст	7,93	6,39	9,02	3,43	25
КДНС, дин/см ²	7,05	3,19	20,57	5,53	8,84
ИСИР	103,84	97,09	116,07	76,71	142,12
ИДИР	291,23	257,25	332,81	143,41	598,21
МСс/КСОИ	5,48	4,45	6,65	1,98	10,64
МСд/КДОИ	2,24	1,92	2,65	1,19	4,21
ФВ/МСс	0,55	0,51	0,63	0,34	0,92
ФВ/МСд	0,43	0,39	0,49	0,32	0,77

Таблица 4

Корреляционные связи параметров ремоделирования и ВРС

	R (Sperman)	p
pNN50 сп & ОТС	-0,23	0,04
SDSD & ИСд	0,25	0,04
SDANN п & МСд/КДОИ	0,29	0,02
LF сум & КДД	-0,31	0,01
LF a & МСд	0,24	0,04
LF a & КДД	-0,25	0,04
LF a & ОТС	-0,26	0,03
LF сп & ОТС	-0,25	0,03
LF/ Hf сум & ММЛЖ	0,32	0,007
LF/ Hf сум & ИММЛЖ	0,27	0,02
LF/ Hf сум & ИММЛЖр	0,25	0,04
LF/ Hf сум & КДОИ	0,24	0,05
LF/ Hf сум & УОИ	0,29	0,02
LF/ Hf a & ММЛЖ	0,24	0,05
LF/ Hf a & ИСд	0,27	0,03
TP сум & ОТС	-0,25	0,04
TP a & ОТС	-0,27	0,02
TP a & МСд	0,27	0,02
HRVTi a & КДНС	0,25	0,04

Примечание: СП — спец. период (за 30 мин до пробуждения и 3 часа после пробуждения); а — активный период (период бодрствования); п — пассивный период (период сна); Сумм — общий период (24 часа).

ся. Нет единого взгляда на нормальные значения предлагаемых параметров. Однако, исследуя закономерности патологической перестройки сердца в связи с заболеваниями на этапах сердечно-сосудистого континуума, необходимо иметь отчетливые представления о нормальных значениях изучаемых индексов и закономерностях функционирования здорового сердца. Именно это и послужило причиной для исследований.

Характеристика исследованной группы (гр.) представлена в таблице 1. Ультразвуковые характеристики

сердца (толщина стенок, размеры камеры, характеристики диастолической функции ЛЖ, ФВ и т. д.) соответствовали принятым для настоящего времени нормативным величинам [13,18,19] (таблица 2).

Убедившись в отсутствии заболеваний сердца и экстракардиальной патологии клинически, при лабораторно-инструментальном обследовании (отсутствие нарушений липидного обмена, структуры и геометрии ЛЖ), а также в отсутствии нарушений гемодинамики по результатам СМАД и ЭКГ, были рассчитаны средние и предельные значения структур-

Таблица 5

Гендерные различия размеров камеры и диастолической функции ЛЖ

	Значения размеров ЛЖ у женщин (n=59)	Значения размеров ЛЖ у мужчин (n=47)	p
КДО, мл	93,55±19,53	112,93±20,52	p<0,001
КСО, мл	29,71±7,47	38,39±15,45	P<0,001
УО, мл	63,65±15,84	76,57±14,72	p<0,005
Нс, мм	58,22±8,02	64,04±6,19	P<0,005
Нд, мм	68,69±9,94	75,86±6,32	p<0,005
КСР, мм	28,12±5,06	30,19±3,33	p<0,005
КДР, мм	45,01±4,49	48,93±4,03	p<0,005
ФВ, %	68,83±4,66	68,06±4,81	
МЖПд, мм	7,55±0,92	8,75±1,24	p<0,001
ТЗС ЛЖд, мм	7,73±0,86	8,96±1,26	p<0,001
ТЗС ЛЖс, мм	13,21±1,33	15,11±1,52	p<0,001
Ei, м/с	0,83±0,15	0,72±0,17	p<0,005
Ai, м/с	0,58±0,13	0,53±0,11	
ЕТе, мс	219,01±41,31	241,46±29,9	p<0,005
ЕТа, мс	140,12±23,08	144,82±14,22	
IVRT, мс	65,76±9,47	68,71±11,33	
DecT, мс	189,69±35,36	189,32±39,03	
Е/А	1,51±0,39	1,43±0,44	
ММЛЖ, г	134,44±27,54	188,56±44,1	p<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	99,51±23,12	134,08±32,42	p<0,001
ИММЛЖр, г/м ^{2,7}	35,94±6,95	41,46±8,88	p<0,005
ОТС	0,34±0,05	0,36±0,05	p<0,025
КДОИ	69,09±17,75	80,24±14,49	p<0,005
КСОИ	21,92±6,28	27,33±11,04	p<0,005
УОИ	47,03±13,7	54,36±10,29	p<0,005

Примечание: величины p в таблице отражают лишь статистически значимые различия.

но-геометрических показателей миокарда ЛЖ практически здоровых лиц (таблица 3). Сформирован комплекс количественных индексов, отражающих структурно-функциональное состояние и характеризующих процесс ремоделирования сердца: показатели индексированных объемов полости ЛЖ, МСс и МСд, ИСс и ИСд, диастолического давления в полости ЛЖ и напряжения его стенки, а также расчетные показатели, которые характеризуют сократительную функцию ЛЖ с позиций его геометрии — ФВ/МСс, ФВ/МСд, и отражают степень участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации — МСс/КСОИ, МСд/КДОИ.

По результату анализа количественных значений указанных индексов в исследованной гр. определены диапазоны нормативных значений для здоровых лиц (таблица 3).

Указанные нормативные значения могут быть использованы при изучении патологических процессов и лекарственных воздействий на сердце.

Вегетативная регуляция ритма сердца и ВРС являются одними из составляющих его нормально-го функционирования. Изменения показателей ВРС — это наиболее ранний предиктор многих заболеваний не только сердечно-сосудистой системы, но и нервной, эндокринной, дыхательной систем, т. к. изменения сердечного ритма в ответ

на отклонения в вегетативной нервной регуляции являются наиболее быстрыми. Получено множество доказательств того, что снижение ВРС тесно взаимосвязано со смертностью от сердечно-сосудистой патологии, а низкий показатель SDNN (< 15) тесно связан с риском внезапной смерти (ВС). Также известно, что при повышении HF компонента ВРС увеличивается риск тяжелых аритмий [24]. Высказано предположение, что ВРС оказывает влияние на структурно-геометрические характеристики сердца. Для оценки взаимосвязи показателей ремоделирования сердца и ВРС были проанализированы их корреляционные связи и обнаружено, что спектральные показатели (LF, LF/HF, TP) имеют статистически значимые связи со структурными параметрами (ИММЛЖ, ИММЛЖ/р^{2,7}, ОТС) и с некоторыми характеристиками процессов ремоделирования (КДД, МСд, КДНС) (таблица 4). Таким образом, в патологических условиях гиперсимпатикотония может оказаться одним из факторов, способствующих развитию ГЛЖ и нарушению его диастолической функции. Параметр рNN50, отражающий парасимпатические влияния на работу сердца, напротив, имеет отрицательную корреляцию с ОТС (r= -0,23, p=0,04). КДНС оказался тесно связан с триангулярным индексом (HRVTi), используемым для оценки общей ВРС и имеющим важ-

Таблица 6

Значения параметров ремоделирования ЛЖ у практически здоровых женщин и мужчин

	Значения параметров ремоделирования ЛЖ у женщин			Значения параметров ремоделирования ЛЖ у мужчин		
	Медиана, 25 и 75 процентиль	Min значение	Max значение	Медиана, 25 и 75 процентиль	Min значение	Max значение
ИСс	0,48 (0,43; 0,51)	0,23	1,53	0,47 (0,44; 0,53)	0,33	0,62
ИСд	0,64 (0,6; 0,71)	0,51	6,14	0,66 (0,61; 0,7)	0,50	0,80
МСс	121,58 (112,61; 129,92)	81,58	205,58	121,41 (111,43; 132,74)	93,52	142,76
МСд	158,38 (143,62; 176,21)	80,19	211,54	147,68 (134,29; 173,49)	108,82	197,94
КДД	8,02 (6,15; 8,94)	3,51	25,00	7,86 (6,67; 9,12)	3,43	15,19
КДНС	6,71 (5,23; 8,21)**	3,19	20,57	7,89 (6,15; 11,24)**	3,63	18,46
ИСИР	103,92 (98,04; 114,85)	12,70	140,1	103,11 (94,66; 117,7)	82,82	142,12
ИДИР	293,99 (254,32; 331,54)	32,56	598,21	283,18 (262,3; 341,35)	143,41	447,18
МСс/КСОИ	5,67 (4,72; 6,82)*	2,51	10,64	4,46 (4,15; 5,59)*	1,88	8,34
МСд/КДОИ	2,37 (2,11; 2,73)*	1,38	4,21	2,1 (1,61; 2,24)*	1,19	2,87
ФВ/МСс	0,55 (0,52; 0,63)	0,34	0,92	0,54 (0,49; 0,62)	0,44	0,83
ФВ/МСд	0,43 (0,39; 0,48)	0,32	0,77	0,46 (0,39; 0,52)	0,33	0,68

Примечание: * — $p < 0,005$; ** — $p < 0,001$.

ное прогностическое значение у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ($r=0,25$, $p=0,04$) (таблица 4).

Таким образом, оценка LF, LF/HF, TP, pNN50, HRVTi как параметров, наиболее тесно связанных со структурно-геометрическими характеристиками ЛЖ, целесообразна для диагностики состояния сердца. Их значения и динамика указанных корреляционных связей могут оказаться значимыми и при анализе патологических процессов. Для большей убедительности трактовки выявленных результатов требуется продолжить исследования в этом направлении.

Были исследованы также гендерные особенности структурно-функциональных характеристик сердца.

Изучены половые различия ЭхоКГ-показателей 59 женщин и 47 мужчин; гр. сопоставимы по возрасту — $32,72 \pm 9,02$ и $34,36 \pm 13,08$ ($p=0,3$) и уровню АД — САД $118,13 \pm 10,79$ мм рт.ст. у женщин и $123,64 \pm 8,57$ мм рт.ст. у мужчин ($p=0,2$); ДАД — $75,01 \pm 7,48$ мм рт.ст. у женщин и $74,79 \pm 7,97$ мм рт.ст. у мужчин ($p=0,3$), которые характеризовались большими размерами сердца, толщины стенок и высоты ЛЖ при меньшей скорости диастолического наполнения ЛЖ (более продолжительное время изгнания пика Е и большая его скорость) у обследованных мужчин (таблица 5). При анализе различий параметров ремоделирования, структуры и геометрии ЛЖ у мужчин выявлено значимое преобладание КДНС — у женщин 6,71 (5,23; 8,21) vs 7,89 (6,15; 11,24) у мужчин ($p < 0,001$) и параметров, характеризующих оптимальность геометрии ЛЖ его объема — МСс/КСОИ = 5,67 (4,72; 6,82) у женщин и 4,46 (4,15; 5,59) у мужчин ($p < 0,005$); и МСд/КДОИ = 2,37 (2,11; 2,73) у женщин и 2,1 (1,61; 2,24) у мужчин ($p < 0,005$) (таблица 6).

При пошаговом множественном регрессионном анализе с учетом возраста, пола, массы тела и АД выявлено, что независимым предиктором увеличения ИММЛЖ и КДНС являлся пол — $R^2=0,34$; $\beta=0,22$ для “ИММЛЖ: пол” при значении $p=0,04$; для “КДНС: пол” $R^2=0,36$; $\beta=0,3$ при значении $p=0,007$.

Вместе с тем, тесные корреляционные связи МСс, МСд, ИСИР, ИДИР, ИСс, ИСд, ФВ/КДОИ, ФВ/КСОИ с полом и возрастом отсутствовали. Это очень важный факт, т. к. он подчеркивает универсальность предлагаемых параметров для анализа ремоделирования сердца вне зависимости от пола и возраста.

При анализе ВРС был обнаружен более высокий уровень общей ВРС у мужчин: SDNNсум = 183 (145; 209) vs (161 (140; 178) у женщин ($p=0,05$). Установлены половые различия и по другим показателям: HRVTi акт — 33 (25,5; 40,5) у женщин и 40 (34; 48) у мужчин ($p=0,04$); общая мощность спектра (TP) TPас — 3261 (2201,5; 56,89) у женщин и 4817 (3937; 74,81) у мужчин ($p=0,02$). Более выраженной оказалась также активность симпатической нервной системы, что отражалось в повышении LFпас — 957,5 (585,5; 1505) у женщин и 1412 (1050; 2203) у мужчин ($p=0,04$) и “симпато-вагальный баланс” — LF/HFпас у женщин = 1,85 (1,3; 2,35) и 2,9 (1,2; 4) у мужчин ($p=0,04$). В то же время, у женщин выявлялась корреляция SDNNп с МСд/КДОИ ($r=0,38$, $p=0,01$), TP с ОТС ($r=-0,28$, $p=0,04$), при отсутствии корреляции HRVTi со структурно-геометрическими показателями, тогда как у мужчин TP тесно коррелировала с ОТС ($r=-0,52$, $p=0,04$), с ММЛЖ ($r=-0,61$, $p=0,001$), ИММЛЖ ($r=-0,58$, $p=0,02$), ИММЛЖ/ $p^{2,7}$ ($r=-0,58$, $p=0,02$) и КДНС ($r=-0,52$, $p=0,04$); была также установлена достоверная прямая связь HRVTi с МСд ($r=0,59$, $p=0,02$), “HRVTi — МСд/КДОИ” ($r=0,55$, $p=0,03$) и обратная — между HRVTi и ММЛЖ ($r=-0,53$, $p=0,04$).

Таким образом, выявленные гендерные различия вполне закономерны и имеют значение при анализе состояния сердечно-сосудистой системы.

Выводы

Трансторакальная ЭхоКГ позволяет исследовать не только стандартные показатели, отражающие структуру и геометрию ЛЖ сердца, но и рассчитать параметры, используемые для оценки его ремоделирования.

Показатели ремоделирования сердца: ИСс, ИСд, МСс, МСд, ИСИР, ИДИР, не имеют существенной зависимости от пола, что увеличивает их универсальность в клинической практике.

Литература

1. Грицанов А.А. **Новейший философский словарь. Постмодернизм.** Современный Литератор 2007; 400 с.
2. Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы. Москва "Медицина" 1981; 600 с.
3. Jonathan NB, Vittorio P, Liu JE, et al. Relationship Between Left Ventricular Diastolic Relaxation and Systolic Function in Hypertension: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension* 2001; 38: 424-8.
4. De Simone G, Greco R, Mureddu GF, et al. Relation of Left Ventricular Diastolic Properties to Systolic Function in Arterial Hypertension. *Circulation* 2000; 101: 152-7.
5. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, et al. Midwall Left Ventricular Mechanics An Independent Predictor of Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-65.
6. Weisman H, Bush DE, Mannisi JA, Bulkley BH. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model. *Am J Cardiol* 1985; 5: 1355-62.
7. Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JR, et al. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *JACC* 1993; 21: 673-82.
8. Grundy SM, Brewer B, James I, et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
9. Howard BV, Devereux RB, Chinali M, et al. Impact of Obesity on Cardiac Geometry and Function in a Population of Adolescents: The Strong Heart Study. *JACC* 2006; 47: 2267-73.
10. Aijaz B, Ammar KA, Lopez-Jimenez F, et al. **Abnormal Cardiac Structure and Function in the Metabolic Syndrome: A Population-Based Study.** *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1350-7.
11. Sonino FN, Boscaro M, Rosei EA, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *JACC* 2003; 41: 2275-9.
12. Pizzini P, Cutrupi S, Zoccali LM, et al. Urotensin II and Cardiomyopathy in End-Stage Renal Disease. *Hypertension* 2008; 51: 326-33.
13. Pohost GM, Kortright LJ, Perry G, et al. Marked Regional Left Ventricular Heterogeneity in Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy Patients: A Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Cardiovascular Magnetic Resonance and Echocardiographic Substudy. *Hypertension* 2008; 52: 279-86.
14. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. for the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiographic substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-81.
15. Vandsburgerl MH, Frenchl BA, Helml PA, et al. Multi-parameter in vivo cardiac magnetic resonance imaging demonstrates normal perfusion reserve despite severely attenuated b-adrenergic functional response in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2792-8.
16. Grossman VW, Jones D, McLaurin LP. Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left. *J Clin Invest* 1975; 56: 56-64.
17. Кузнецов Г.Э. Оценка функции левого желудочка с позиций изменений его геометрии у больных сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Ж серд недостат* 2002; 3(6): 292-4.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Guidelines. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
19. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
20. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
21. Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment.* New York, NY: Raven Press Publishers 1990; 200.
22. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600-6.
23. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22 (2): 107-33.
24. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.

Поступила 01/07-2009

Редкий клинический случай развития инфаркта миокарда у пациента старше 50 лет на фоне геморрагического васкулита

Р. Раджан*, К.Ж. Петр, Г. Виджейарагхаван

Институт медицинских исследований штата Керала. Тривандрум, Индия

A rare presentation of Henoch-Shönlein purpura and myocardial infarction at the fifth decade of life

R. Rajan*, K.J. Petr, G. Vijayaraghavan

Department of Cardiology, Kerala Institute of Medical Sciences (KIMS). Trivandrum, Kerala, India

Геморрагический васкулит (ГВ) (пурпура Шенлейна-Геноха) — аутоиммунный васкулит, ассоциированный с иммуноглобулином А и встречающийся в детском возрасте. Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из редких осложнений ГВ. В статье описывается редкий клинический случай ГВ с васкулитом коронарных сосудов, приведшим к ИМ у мужчины в возрасте 53 лет. Диагноз ГВ был установлен на основании результатов гистопатологического исследования, отсутствия инфекции, ускоренного СОЭ (35 мм/час), нормального содержания тромбоцитов, положительного результата биопсии кожи и отрицательных результатов обследования на ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к двуспиральной ДНК.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, инфаркт миокарда, коронарный васкулит.

Henoch-Shönlein purpura (HSP) is an IgA-mediated, autoimmune hypersensitivity vasculitis of childhood that results in a triad of symptoms, including a purpuric rash occurring on lower extremities, abdominal pain or renal involvement, and arthritis. Myocardial infarction (MI) is one of the rare complications of HSP. This report describes a rare presentation of HSP with coronary vasculitis, which led to MI in a 53-year-old man. HSP was diagnosed on the basis of no infection, accelerated ESR (35 mm/h), normal platelet count, positive skin biopsy, proteinuria, and negative results for RF, ANA, ANCA, and anti-dsDNA.

Key words: Henoch-Shönlein purpura, myocardial infarction, coronary vasculitis.

Геморрагический васкулит (ГВ) — заболевание, характеризующееся появлением сыпи на коже, боли в суставах, проблем с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и гломерулонефрита [1]. Заболевание носит аутоиммунный характер, однако его этиология до конца не изучена. Чаще всего — это заболевание детского возраста, но может возникать у взрослых. У многих пациентов с ГВ за несколько нед. до появления симптомов в анамнезе была респираторная инфекция. Одним из редких осложнений ГВ является инфаркт миокарда (ИМ).

Клинический случай

В кардиологическое отделение Института медицинских исследований штата Керала, Индия 14.05.2008г из региональной клиники поступил мужчина в возрасте

53 лет с болью в грудной клетке, иррадиирующей в левую руку, продолжительностью > 3 часов и ЭКГ-признаками нижнебокового ИМ (рисунок 1).

Жалобы и анамнез заболевания. Госпита-лизирован с жалобами на боль в грудной клетке, иррадиирующей в левую руку, продолжительностью > 3 часов и красные пятна на коже, локализованные преимущественно на нижних конечностях (рисунок 2). Красные пятна на коже правой ступни появились ~ 25.04.2008г, затем пятна распространялись по правой ноге до уровня колена, а позднее появились и на левой ступне. На руках через какое-то время пациент также обнаружил несколько красных пятен. Кроме того, пациента беспокоила сильная боль в животе.

Несмотря на появление сыпи, пациент отправился в командировку в другой штат на 2 дня. При возвращении 27.04.2008г боли в животе усилились, и 26.04. он обратился к врачу, который сделав инъекции обезбо-

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: cardiology08@yahoo.com

[Раджан Р. (*контактное лицо) — старший аспирант отделения кардиологии, врач-исследователь, Петр К.Ж. — старший консультант, кардиолог-интервенционист, Виджейарагхаван Г. — руководитель отделения кардиологии, заместитель директора].

ливающих препаратов, рекомендовал немедленно обратиться к хирургу. Хирург диагностировал язвенную болезнь желудка и назначил лечение. Однако 30.04. у пациента опять появились сильные боли в животе, с которыми он обратился в ближайшую клинику. Пациент был госпитализирован и получал терапию, показанную при язвенной болезни. Во время госпитализации проконсультирован дерматологом, который выполнил гистопатологические исследования и назначил лечение. Пациент был выписан домой с улучшением. Однако в ночь с 12 на 13.05.2008г у пациента возникли сильные давящие боли в грудной клетке с иррадиацией в левую руку; 13.05 пациент госпитализирован в местную клинику, ему выполнена ЭКГ, на которой отмечены признаки нижнебокового ИМ (рисунок 1). В ночь с 13 на 14.05 пациент переведен в кардиологическое отделение Института медицинских исследований штата Керала, Индия.

Анамнез vitae: В 1999г у пациента диагностирован сахарный диабет 2 типа (СД-2), в 1996г — артериальная гипертензия (АГ) и гиперплазия предстательной железы. У матери пациента был инсульт (МИ).

При физикальном обследовании вес пациента 65 кг, рост 170 см, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 100 уд./мин, артериальное давление (АД) — 180/100 мм рт. ст. Сыпь на нижних конечностях (рисунки 2 и 3), отеков нет.

Лабораторное обследование. Выявлено повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) — 48,67 нг/мл и тропонина Т до 0,773 нг/мл. В общем анализе крови: лейкоцитоз — 24 г/л, ускоренное СОЭ — 35 мм/час. В анализе мочи — протеинурия.

Липидный профиль: общий холестерин (ОХС) — 220 мг/дл, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 158 мг/дл, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 45 мг/дл, триглицериды (ТГ) — 206 мг/дл. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 9,2 %.

Обследования на ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарные антитела (ANA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антитела к двуспиральной ДНК (Anti-dsDNA) дали отрицательные результаты.

На ЭКГ (рисунок 1) ритм синусовый, повышение сегмента ST в II, III, AVF, V₂-V₆ отведениях. На ЭхоКГ концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), клапаны без изменений, акинезия верхушки и боковой стенки, фракция выброса (ФВ) — 83 %.

Предварительный диагноз: Нижнебоковой ИМ. СД 2 типа. АГ. ГВ, коронарный васкулит.

Коронарная ангиография (КАГ)

Пациенту выполнена КАГ, на которой выявили полную тромботическую окклюзию среднего сегмента левой передней нисходящей коронарной артерии (КА) (рисунок 4). Окклюзия обоих ответвлений огибающей ветви левой КА после бифуркации (рисунок 5).

Заключение по результатам КАГ: тромботическая окклюзия левой передней нисходящей КА и огибающей ветви левой КА.

Пациенту выполнили эндоваскулярную баллонную дилатацию. При повторной КАГ новых окклюзий не обнаружили.

Гистопатологическое исследование: умеренный спонгиоз и гипергранулез эпидермиса, в дерме фокусы периваскулярных лимфатических инфильтратов. Заключение: разрешающийся геморрагический васкулит.

Диагноз: Острый нижнебоковой ИМ. ГВ. Коронарный васкулит. СД 2 типа. АГ, системная гипертензия.

Лечение

Терапия нижнебокового ИМ включала инфузию ингибитора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (эптифибатид) и нефракционированный гепарин (НФГ), который начали вводить сразу после выполнения КАГ и продолжали в течение 24 ч. Во время КАГ пациенту выполнили эндоваскулярную баллонную дилатацию окклюзированных сосудов. Также назначены аспирин, клопидогрел и atorvastatin. С целью терапии ГВ назначены стероиды и антигистаминные препараты. Коррекцию уровня глюкозы в связи с СД проводили инъекциями инсулина. Для коррекции АД назначили метопролол и амлодипин.

Обсуждение

ГВ — вариант некротизирующего васкулита, характеризующийся фибриноидной деструкцией кровеносных сосудов и разрушением лейкоцитов. Клиническая манифестация включает пальпируемую сыпь на коже [2], артралгию или артрит, боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения и нефрит.

Этот клинический случай интересен сочетанием целого ряда традиционных факторов риска (ФР), таких как АГ, дислипидемия (ДЛП) и СД-2 с ГВ. Возникает

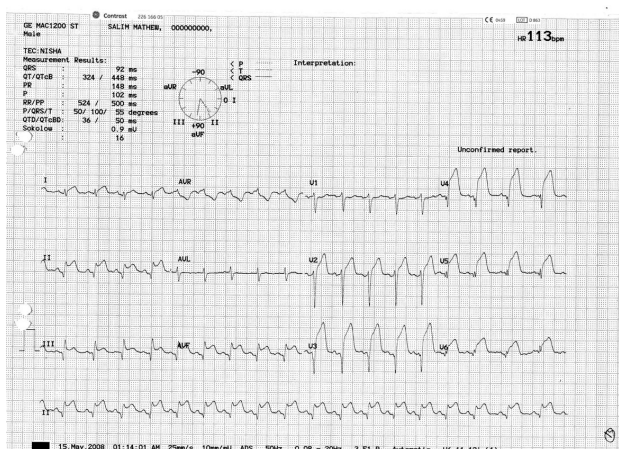


Рис. 1 ЭКГ пациента при госпитализации.



Рис. 2 Сыпь на нижних конечностях.



Рис. 3 Сыпь на нижних конечностях.



Рис. 4 Полная окклюзия левой передней нисходящей КА.

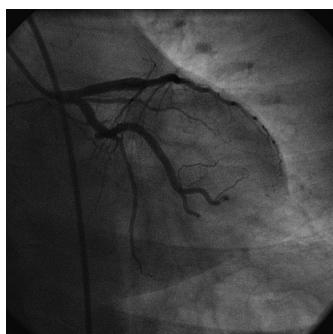


Рис. 5 Окклюзия обоих ответвлений огибающей ветви левой КА после бифуркации.

вопрос, что в этом случае является основным патогенетическим механизмом развития ИМ: субклинический атеросклероз, обусловленный традиционными ФР или поражение КА на фоне ГВ. Важно, отметить, что в редких

случаях у людей старшего возраста манифестацией могут стать аномалии проводимости, застойная сердечная недостаточность (ЗСН), острый ИМ и легочное кровотечение [3].

Важно отметить, что у этого пациента было обнаружено массивное тромбообразование в левой передней нисходящей КА и огибающей ветви левой КА; таким образом на ангиограмме выявлен тромбоз всей левой КА. Такой тромбоз не характерен для ИМ, вызванного разрывом атеросклеротической бляшки (АБ), образовавшейся на фоне длительного бессимптомного течения атеросклероза, обусловленного традиционными ФР. В ходе проведения КАГ изучили всю систему КА этого пациента в деталях и под разными углами. В сосудах признаков атеросклероза не выявили. Если предположить, что все-таки ИМ был связан с разрывом АБ, то это был очень редкий феномен одновременного разрыва двух АБ в разных КА.

Патогенез развития ИМ у этого пациента, безусловно, включал как поражение КА вследствие ГВ, так и классические ФР атеросклероза. Но поражение КА является основным фактором, о чем свидетельствует как время развития ИМ (после периода активности ГВ, о чем свидетельствовали кожные проявления), так и характеристика тромбоза КА.

Тромболизис не был показан этому пациенту в связи с риском кровотечения. При ГВ обычно не требуется выполнения ангиопластики или стентирования. Достаточно выполнения эндоваскулярной баллонной дилатации под прикрытием ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и гепарина, что и было сделано данному пациенту

Заключение

Этот клинический случай интересен развитием нижнебокового ИМ вследствие коронарного васкулита, обусловленного ГВ у мужчины в возрасте 53 лет. Необычным является ГВ в молодом возрасте и редкое осложнение — ИМ. Диагноз ГВ был установлен на основании результатов гистопатологического исследования кожи, ускоренного СОЭ, протеинурии и отрицательных результатов обследования на РФ, ANA, ANCA, Anti-dsDNA. Тромбоз КА был связан с васкулитом КА, являвшимся следствием ГВ. Пациенту выполнена эндоваскулярная баллонная дилатация, назначен эптифибатид и НФГ, на фоне этой терапии новых тромбозов в КА в динамике не выявлено. Также назначение стандартная терапия ГВ.

Литература

1. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 166.
2. Ponce de Souza E, Usatine RP. Palpable purpura and a visible sock line. *J Fam Pract* 2005; 54 (6): 520-3.

Поступила 10/03-2010

C-реактивный белок: современное состояние проблемы

В.А. Жукова^{1*}, С.А. Шальнова², В.А. Метельская¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

C-reactive protein: modern state of the problem

V.A. Zhukova^{1*}, S.A. Shalnova², V.A. Metelskaya¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В обзоре изложены современные представления о C-реактивном белке (СРБ) как потенциальном факторе риска (ФР) прогрессирования атеросклероза. В настоящее время утверждение о том, что СРБ можно поставить в один ряд с такими классическими ФР, как артериальная гипертония, дислипидемия и курение, не является бесспорным. Однако признается его особая роль в качестве доказанного маркера воспаления, который рекомендуется использовать в клинической практике для уточнения степени риска пациента.

Ключевые слова: C-реактивный белок, атеросклероз, воспаление, факторы риска, прогностическая модель, метаболический синдром.

The paper presents the modern views on C-reactive protein (CRP) as a potential risk factor (RF) of atherosclerosis progression. At present, the statement that CRP could be regarded as important as classical RFs (arterial hypertension, dyslipidemia, or smoking) remains controversial. However, CRP is a well-known major inflammatory marker, which is recommended for more accurate risk stratification in clinical practice.

Key words: C-reactive protein, atherosclerosis, inflammation, risk factors, prognostic model, metabolic syndrome.

Для большинства стран мира XX век стал переломным с точки зрения продолжительности жизни [1]. Исторически состояние здоровья в обществе определяется его социально-экономическим развитием. В ходе индустриализации в развитых странах произошли изменения в структуре смертности; недостаточное питание и инфекционные заболевания перестали играть решающую роль. Начиная с 60-х годов прошлого века, на первое место вышли так называемые болезни цивилизации: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические, сахарный диабет (СД), хронические заболевания легких, которые объединены общим детерминантом образа жизни, такими как диета, курение, физическая активность (ФА). Широкое распространение ССЗ во всем мире заставило говорить об «эпидемии ССЗ» во второй половине XX столетия; эта ситуация существенно не изменилась и в начале XXI века. ССЗ, более чем 2/3 которых составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт (МИ) и заболевания периферических артерий, обусловленные атеросклерозом, остаются ведущей причиной смертности во всем мире [2]. В 2001г во всем мире смертность от ССЗ составила ~ 1/3 от общей смертности (ОС). Согласно статистике ВОЗ, ежегодно от ССЗ умирает >

16 млн. человек. Распространенность ССЗ увеличивается в связи со старением населения, изменением образа жизни; эти заболевания все больше захватывают развивающиеся страны. Ожидается, что к 2020г число смертей от ССЗ достигнет во всем мире ~ 25 млн. в год и почти половину из них составит смертность от ИБС [3].

Россия занимает одно из первых мест среди развитых стран по смертности от ССЗ, демонстрируя увеличение этого показателя в динамике, начиная с середины прошлого столетия; только в последние годы обозначилась тенденция к снижению ОС, в т.ч. от ССЗ. В то же время в западноевропейских странах наблюдается постоянная тенденция к снижению смертности от ССЗ.

Считают, что в основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который протекает бессимптомно в течение многих лет и, как правило, к моменту появления клинических симптомов уже достаточно выражен. Вместе с тем, заболеваемость ССЗ и смертность от них во многом определяются образом жизни человека и его физиологическими характеристиками.

Фремингемское исследование стало первым, крупным, эпидемиологическим проектом, в котором были

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: VZhukova@gnicpm.ru

[*]Жукова В.А. (*контактное лицо) — аспирант отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ²Шальнова С.А. — руководитель отдела планирования и координации научных исследований, ¹Метельская В.А. — руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Ученый секретарь].

установлены основные ФР, детерминирующие развитие первого сердечно-сосудистого события (ССС), как фатального, так и не фатального, а также определяющие прогноз заболевания и смертность. К ним относятся курение, сниженная ФА, ожирение (Ож), АГ, ДЛП, нарушения углеводного обмена и др. Сочетание ≥ 2 ФР приводит к резкому росту сердечно-сосудистого риска (ССР).

В настоящее время ведущим служит понятие индивидуального суммарного ССР, согласно которому на основе имеющихся у конкретного пациента ФР определяется индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ. Разработаны прогностические модели, адаптированные для разных стран, среди которых Фремингемская шкала риска (Framingham Risk Score) [4], PROCAM шкала (Prospective cardiovascular Muster study) [5], АТР III (Adult Treatment Panel III) [6], Европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation system) [7], шкала Рейнолдса (Reynolds Risk Score) [8], и др. Концепция ФР лежит в основе мероприятий по первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Вместе с тем, оценка индивидуального риска остается недостаточно точной. Использование Фремингемской шкалы позволяет хорошо прогнозировать риск ССС, однако $\sim 20\%$ всех сосудистых событий происходит в отсутствие традиционных ФР. Действительно, по последним данным, среди 120 тыс. лиц, имеющих ССЗ, 15% мужчин и 19% женщин не имели ни одного ФР, а у 50% регистрировали только один ФР [4, 9]. Иными словами, существует «остаточный», или добавочный риск, который не удается объяснить с помощью традиционных ФР, и который, вероятно, связан с наличием неких других, «новых» факторов.

В последние годы интенсивно изучают новые, или «нетрадиционные» ФР ССЗ, которые рассматривают с одной стороны, как ранние биомаркеры метаболических и/или сосудистых нарушений, позволяющие улучшить точность прогноза, а с другой, как потенциальные мишени терапевтического воздействия. Возникает необходимость скрининга этих маркеров с целью идентификации пациентов высокого риска, или выявления ранних (доклинических) стадий заболевания. Среди наиболее изучаемых в настоящее время являются маркеры хронического вялотекущего воспаления, характерного для атеросклеротического процесса.

В 1930г Tillett W и Francis T открыли новую белковую фракцию, которая была выделена из плазмы крови людей, инфицированных пневмококком; авторы назвали ее «фракция С» [10]. Позже заметили, что содержание новой белковой фракции повышалось в крови пациентов во время острого периода болезни и обострения хронического воспалительного заболевания, в т.ч. системного [11]. Новый белок получил название С-реактивного белка (СРБ). В 1950г появилось описание серии случаев, где было продемонстрировано повышение уровня СРБ при острой ишемии и некрозе миокарда, причем степень его повышения зависела от обширности некроза.

Взаимозависимость между атеросклерозом и воспалением впервые была отмечена еще в 1825 г, эти работы положили начало систематическому изучению связи маркеров воспаления с ССЗ [12]. Начиная с 70-х годов прошлого века, независимо друг от друга стали появляться результаты исследований, свидетельствующих о взаимосвязи между вялотекущим хроническим воспалением и прогрессированием атеросклероза. С появлением высо-

кочувствительного метода оценки СРБ (вчСРБ) стало возможным определять значения показателя в низком диапазоне, которые ассоциируются с субклиническим воспалением.

СРБ — один из 30 белков острой фазы (БОФ). В ответ на внедрение чужеродного агента или в ходе развития аутоиммунного ответа под воздействием провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли α (ФНО α), печень вырабатывает БОФ. СРБ синтезируется под воздействием ИЛ-6, а повышение в крови концентрации СРБ сопровождается продукцией ряда медиаторов воспаления: хемоаттрактантного белка-1 моноцитов — monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), ИЛ-8 и др., а также активацией системы комплемента. В ответ на повышение в крови уровня СРБ увеличивается проницаемость сосудистой стенки, меняются ее адгезивные свойства, активируются лимфоциты, макрофаги и тромбоциты. Таким образом, СРБ, отражая степень воспаления, является одним из ключевых БОФ в организме, и его по праву считают основным маркером воспаления.

Вместе с тем, следует учитывать, что СРБ в зависимости от его уровня в крови отражает две стороны процесса воспаления. При очень высоких концентрациях (так называемый острофазный диапазон > 10 мг/л) СРБ является показателем острого воспалительного процесса, обусловленного инфекцией. В высокочувствительном диапазоне (обычно < 10 мг/л) СРБ отражает активность вялотекущего хронического воспаления, связанного развитием атеросклероза. Согласно данным Американской ассоциации сердца (АНА), повышенный уровень СРБ, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), отражает субклиническое течение атеросклероза. Рекомендовано выделять 3 степени (ст.) риска по уровню концентрации вчСРБ в крови: низкая (< 1 мг/л), средняя (1–3 мг/л) и высокая (> 3 мг/л) [13].

Важно отметить, что СРБ является хотя и чувствительным, но весьма неспецифичным показателем системного воспаления, и его уровень повышается при различных состояниях: при повышенной физической нагрузке (ФН), низкой ФА, нарушениях сна, хронической усталости, при высоком или низком потреблении алкоголя, депрессии, приеме оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии (ЗГТ), онкологических заболеваниях и др. Отмечено, что снижение веса и увеличение ФА ведет к уменьшению концентрации СРБ.

Важным аргументом, свидетельствующим о неспецифичности СРБ, стали данные генетических исследований. Было показано, что полиморфизм в одном из 4 генов, кодирующих синтез СРБ (rs3091244, rs1130864, rs1205 и rs3093077) ассоциируется с повышенным уровнем СРБ в плазме крови. Теоретически риск развития ССЗ у носителей гаплотипов указанных генов должен быть в 1,5–2 раза выше, чем у лиц без этих гаплотипов генов, однако было показано, что относительный риск (ОР) развития ССЗ у таких лиц близок к 1,0 [14].

Место воспаления в патогенезе атеросклероза

В 1999г в обзорной статье была выдвинута гипотеза о роли вялотекущего воспаления в развитии атеросклероза [15]. В основе воспалительного процесса лежит сложное взаимодействие между липопротеидами плазмы крови, воспалительными клетками (моноцитами/макрофагами и Т-лимфоцитами), элементами сосудистой стенки — эндотелиальными и гладко-мышечными клетками (ГМК) и экстраклеточным матриксом. Среди

факторов, приводящих к повреждению сосудистой стенки, были названы: модифицированные (преимущественно окисленные) липопротеиды низкой плотности (ЛНП), образующиеся вследствие нарушения транспорта липидов в составе липопротеидов плазмы крови (ДЛП); характерное для курильщиков накопление активных форм кислорода и недостаток оксида азота (NO); нарушение ламинарного тока крови в бифуркациях и местах отхождения сосудов; инфекционные агенты *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*; гипергомоцистемия.

Нарушения целостности сосудистого эндотелия приводит к изменению свойств сосудистой стенки, в частности к усиленной выработке и экспрессии на поверхности эндотелия молекул адгезии, включая Р- и Е-селектины, МСР-1, молекулы межклеточной и сосудистой адгезии (intercellular adhesion molecule и vascular cell adhesion molecule, ICAM-1 и VCAM-1, соответственно), что способствует адгезии тромбоцитов и моноцитов, которые затем дифференцируются в макрофаги, играющие ключевую роль в формировании атеросклеротической бляшки (АБ) и прогрессировании повреждения. Изменения сосудистой стенки, в свою очередь, вызывают эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и воспаление сосудистой стенки с активацией клеточного и гуморального иммунитета, пролиферацией ГМК, образованием пенных клеток [15].

Если раньше полагали, что СРБ вырабатывается только в печени, то, согласно последним данным, в ответ на воспаление сосудистой стенки ГМК сами синтезируют СРБ. Действительно, СРБ, в значительном количестве обнаруживаются в АБ; показано, что концентрация матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) СРБ в стенке сосуда с АБ в 10 раз выше, чем в печени или в здоровом сосуде, что свидетельствует об активном воспалительном процессе в зоне поражения [16].

СРБ: ФР или маркер атеросклероза?

При анализе роли воспаления в патогенезе атеросклероза возникает вопрос, является ли СРБ новым ФР или служит только маркером воспаления, отражающим активность атеросклероза.

Впервые взаимосвязь между маркерами воспаления и развитием ССС была продемонстрирована в 1996г в крупном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), где анализировали отношение шансов (ОШ) сердечно-сосудистой (СС) смертности в квартилях распределения пациентов по уровню СРБ по сравнению с первым квартилем [17]. Несмотря на обнаруженное возрастание ОШ для курящих (95% доверительный интервал – ДИ): 2-й квартиль 1,74 (0,71-4,3), 3-й квартиль 3,22 (1,35-7,69), 4-й квартиль 4,34 (1,74-10,78), и менее значимое при анализе всех пациентов (независимо от статуса курения): 2-й квартиль 0,97 (0,6-1,56), 3-й квартиль 1,6 (0,99-2,58), 4-й квартиль 1,54 (0,96-2,5), оставалось неясным, является ли связь между высоким риском смерти и повышенным уровнем СРБ независимой или она опосредована через курение [17].

Данные, полученные в когортном исследовании PHS (Physician Health Study), посвященном изучению влияния аспирина и β-каротина на развитие инфаркта миокарда (ИМ) и МИ, развеяли сомнения, поскольку убедительно показали, что исходно повышенный уровень СРБ у изначально здоровых мужчин среднего возраста является сильным и независимым от традици-

онных ФР предиктором развития острых ИМ и МИ в будущем. При этом среднее значение СРБ было выше у больных ИМ и МИ, чем в контрольной группе (ГК), а ОР развития ИМ в верхнем квартиле распределения выборки по уровню СРБ в сравнении с нижним составил 2,9 (1,8-4,6), МИ 1,9 (1,1-3,3) [18]. Похожие результаты были получены в исследовании WHS (Woman Health Study), показавшем, что ОР смерти от СС причин в верхнем квинтиле распределения обследуемых по уровню СРБ по сравнению с нижним составил 2,0 (1,4-3,0) [19], и в исследовании EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk Study, где ОР смерти от СС причин в верхнем квинтиле распределения по уровню СРБ по сравнению с нижним составил 2,9 (1,8-4,7) [20]. В обзорной работе было показано, что повышенный уровень СРБ является более специфичным показателем СС смертности, чем ОС [21].

Связь между повышенным содержанием СРБ и риском возникновения ССС нашла свое подтверждение в проспективных исследованиях, проведенных на более чем 30 различных популяциях, в т.ч. и пожилых [22], а также при мета-анализе ряда исследований [23,24]. Например, в проспективном исследовании FOS (Framingham Offspring Study) [25], где мерой оценки наличия атеросклероза служила толщина комплекса интимамедиа (ТКИМ), было показано, что ОР для лиц, попавших в верхний квартиль распределения по величине ТКИМ сонных артерий (СА) ($\geq 25\%$), составил 3,90 (2,44-6,44) для женщин и 1,62 (1,12-2,36) для мужчин. Иными словами, продемонстрирована возможность прогнозировать развитие атеросклероза на основании повышенного уровня СРБ.

Следует отметить, что связь между повышенным уровнем СРБ и ССЗ остается значимой и после стандартизации по основным ФР: полу, возрасту, повышенному уровню общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП, курению, индексу массы тела (ИМТ) и др., что позволяет считать его независимым предиктором ССЗ [26,27]. Например, в исследовании MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)-Augsburg было показано, что ОР смерти от СС причин в верхнем квинтиле распределения по уровню СРБ в сравнении с нижним составил 2,2 (1,4-3,3) и оставался значимым после стандартизации по основным ФР [28].

В исследовании PRINCE (Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation) [29] было показано, что корреляционная связь между уровнем СРБ и суммарным 10-летним риском по Фремингемской шкале носила умеренный характер: $r=0,29$ для мужчин и $r=0,22$ для женщин, не принимавших ЗГТ. Примечательно, что связь уровня СРБ с отдельными компонентами, входящими во Фремингемскую шкалу, оказалась минимальной; для примера: коэффициент корреляции с возрастом составил – $r(\text{муж})=0,17$, $r(\text{жен})=-0,003$; уровнями триглицеридов (ТГ) – $r(\text{муж})=-0,02$, $r(\text{жен})=-0,006$; ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – $r(\text{муж})=0,13$; ХС ЛНП – $r(\text{муж})=-0,0002$, $r(\text{жен})=0,012$; артериальное давление (АД) – $r(\text{муж})=0,18$, $r(\text{жен})=0,22$; сахарный диабет (СД) – $r(\text{муж})=0,10$, $r(\text{жен})=0,07$; курение – $r(\text{муж})=0,16$, $r(\text{жен})=0,14$; $p<0,01$ во всех случаях. На основании этих данных авторы делают заключение, что связь между повышенным уровнем СРБ и ССР не зависит от традиционных ФР.

При мета-анализе 54 исследований было выявлено, что уровень СРБ связан не только с ССЗ, но и другими маркерами воспаления, такими как сывороточный амилоид А (SAA), количество лейкоцитов крови и концентрация альбумина ($r=0,58, 0,33$ и $0,19$, соответственно), а также с титром антител к *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*. Иными словами, связь воспаления с атеросклерозом не является прямой, а может быть опосредована и через инфекционный агент [24]. В то же время, СРБ оказался самым значимым среди 12 включенных в исследование [23] маркеров воспаления, в т.ч. ИЛ-6, ICAM-1, SAA, аполипопротеин В-100 (апо В-100), D-димер и др. и более мощным предиктором ССЗ, чем уровни ОХС и ХС ЛНП.

Можно считать доказанной положительную связь между повышенным уровнем СРБ и развитием ССЗ, включая фатальный и нефатальный ИМ, а также МИ, внезапную смерть (ВС), периферические заболевания артерий и другие заболевания атеросклеротического генеза [30].

СРБ, метаболический синдром и СД 2 типа

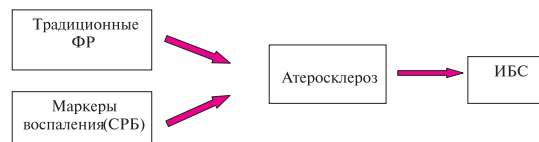
Вопрос взаимосвязи повышенного уровня СРБ с развитием метаболического синдрома (МС) и СД 2 типа (СД-2) до конца не изучен. Исследования представлены либо одномоментными, либо типа «случай-контроль», что с точки зрения доказательной медицины считается недостаточным.

В 1999г на выборке из исследования NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [31] была продемонстрирована взаимосвязь между повышенной концентрацией СРБ и Ож, с одной стороны, и наличием СД-2, с другой. В одномоментном исследовании приняли участие 20 050 человек > 17 лет, без признаков ССЗ, онкологических заболеваний, СД и хронических воспалительных заболеваний. Все обследуемые были разделены на 6 групп (гр.) по уровню ИМТ. Оказалось, что с увеличением значения ИМТ возрастало среднее значение СРБ, при этом повышалось среднее количество лейкоцитов крови и увеличивалось содержание в плазме крови фибриногена, глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), а также возрастало систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). С увеличением ИМТ возрастало ОШ впервые возникшего СД-2 для лиц, попавших в верхнюю (85%-ную) процентиль распределения по уровню СРБ, по сравнению с теми, кто оказался в нижнем терциле; ОШ оставалось значимым после стандартизации по возрасту, полу, расовой принадлежности, образованию и диабетическому статусу: нет СД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), впервые возникший СД, ранее выявленный СД [31].

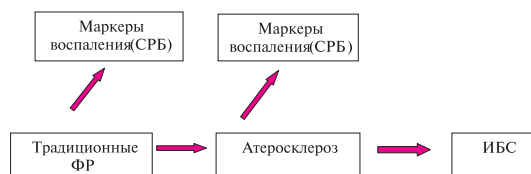
В 2001г были опубликованы данные, согласно которым повышенный уровень СРБ и ИЛ-6 влияли на развитие СД-2 у женщин, однако уровень СРБ оказался более сильным предиктором развития СД-2, чем ИЛ-6: ОР для СРБ составил 4,4 ДИ; 1,7-11,5; ($p<0,001$), тогда как ОР для ИЛ-6 – 2,9; 1,3-6,7 ($p<0,001$). Было сделано заключение, что сочетание повышенных концентраций ИЛ-6 и СРБ влияют на развитие СД-2 сильнее, чем каждый из показателей по отдельности [32].

По данным 6-летнего проспективного исследования Mexico City Diabetes Study [33], ОШ развития МС у женщин, принадлежащих к верхнему терцилю распределения по уровню СРБ, по сравнению с нижним тер-

Модель ФР: Воспаление (СРБ самый значимый маркер воспаления) вносит вклад в развитие атеросклероза наравне с традиционными ФР.



Модель маркера: В развитие атеросклероза вносят вклад основные ФР, воспаление является следствием воздействия традиционных ФР, а СРБ, как маркер воспаления, лишь отражает активность процесса.



Примечание: адаптировано из [13].

Рис. 1 Модели, отражающие роль СРБ, в патогенезе атеросклероза.

цием составило 4,0 (2,0-7,9), а развития СД-2 – 5,5 (2,2-13,5); характер связи не изменился после стандартизации по величине окружности талии (ОТ) и наличию инсулинорезистентности (ИР). Примечательно, что достоверно значимые связи для мужчин отсутствовали. В этом же исследовании у женщин была обнаружена корреляция между повышенным уровнем СРБ и следующими показателями: АД, ИМТ, ИР, уровень глюкозы натощак, содержание ТГ, тогда как у мужчин повышенный уровень СРБ коррелировал только с ОТ, ИМТ и уровнем ТГ.

На финской популяции было показано, что у мужчин с содержанием СРБ > 3 мг/л МС возникает в 3,4 (95% ДИ 1,9-5,5) раза чаще, а СД-2 в 4,1 (95% ДИ 2,1-8,0), чем при низком уровне СРБ [34].

Потенциальная взаимосвязь между уровнем СРБ, МС и ССС была проанализирована в исследовании WHS [19], включавшем практически здоровых женщин ≥ 45 лет без признаков ССЗ. Было показано, что с увеличением числа компонентов МС уровень СРБ линейно возрастает с 0,68 мг/л у женщин без признаков МС до 5,75 мг/л у женщин с 5-ю его компонентами. Детальный анализ женщин с диагностированным МС показал увеличение ССР в зависимости от уровня СРБ с 3,4 ССС в расчете на 1 тыс. человеко-лет при уровне СРБ < 3,0 мг/л до 5,9 при уровне СРБ > 3,0 мг/л ($p<0,001$). Таким образом, показана убедительная связь между повышенным уровнем СРБ и практически всеми компонентами МС, которая свидетельствует о важной роли вялотекущего хронического воспаления в патогенезе МС и СД-2. В этом же исследовании WHS четко была показана связь повышенного уровня СРБ с АГ. Оказалось, что сочетание повышенных уровней АД и СРБ позволяет прогнозировать риск ССЗ лучше, чем каждый показатель в отдельности (за отрезные точки брали СРБ > 3 мг/л, АД > 130/85 мм рт.ст.) [35].

В настоящее время считается доказанным, что определенный с помощью повышенного СРБ дополнительный риск можно снизить, используя специфическую противовоспалительную терапию. Применение низких доз аспирина предотвращает риск развития ишемического МИ на 24% у женщин, и риск ИМ на 44% у мужчин [36]. По данным исследования JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial

Evaluating Rosuvastatin), терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут. приводит к замедлению развития сосудистых событий у людей с повышенным СРБ $\geq 2,0$ мг/л, и нормальным ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л на 44% [37].

Обобщая, можно заключить, что риск развития ССЗ у пациентов с повышенным уровнем СРБ, в среднем, в 1,5-2 раза выше, чем у лиц с нормальными значениями этого показателя, а взаимосвязь между повышенным содержанием СРБ и риском ССЗ остается значимой после стандартизации по традиционным ФР. Однако, несмотря на доказанное независимое влияние повышенного уровня СРБ на развитие ССЗ и тот факт, что снижение его концентрации до нормальных значений ведет к снижению заболеваемости, вопрос о принадлежности СРБ к новым ФР остается до сих пор открытым. Иными словами, возникает вопрос, носит ли связь между уровнем СРБ и атеросклерозом причинно-следственный характер, или его повышенный уровень отражает течение самого заболевания

Было предложено 2 модели, характеризующие роль СРБ в патогенезе атеросклероза (рисунок 1) [13].

Использование повышенного уровня СРБ и других маркеров в клинической практике

Свидетельства в пользу того, что повышенный уровень СРБ является независимым ФР развития ССЗ, были рассмотрены выше. Теперь стоит проанализировать его значимость как возможного маркера ранних атеросклеротических поражений, тем более что СРБ во многом детерминирует характер и выраженность именно классических ФР.

Недавно были сформулированы требования к новым маркерам ССЗ [38], основные из которых:

- наличие стандартизованного метода определения;
- проспективные исследования, показывающие возможность маркера прогнозировать развитие заболевания;
- добавочная ценность нового маркера к уже имеющимся ФР.

Целесообразно учитывать, различается ли уровень нового маркера у пациентов с развившимся заболеванием (осложнением) и без таких исходов, изменяет ли новый маркер уровень предсказанного риска настолько, чтобы поменять уже рекомендованную терапию, а также соотношение стоимости и эффективности теста — в достаточной ли мере использование маркера улучшает прогноз, и оправдывает ли его применение дополнительную стоимость диагностики и лечения?

Основываясь на опубликованных доказательных обзорах, можно заключить, что только определение уровня вЧСРБ отвечает всем установленным критериям, предъявляемым к биомаркерам для оценки риска. При добавлении СРБ к различным прогностическим моделям 10-летнего риска ССЗ, состоящих из традиционных ФР, точность прогноза повышается. В ранних работах, посвященных совершенствованию прогностических шкал, показано, что

добавление повышенного уровня СРБ (> 3 мг/л) в модель оценки риска АТР III точность прогноза улучшается во всех категориях. Аналогичные данные были получены при использовании Фремингемской модели [39]. Позже было обнаружено, что точность прогноза действительно увеличивается при добавлении повышенного уровня СРБ в модель оценки риска АТР III, но только в гр. с умеренным (5-20%) 10-летним риском развития ССЗ [40].

Анализ применения шкалы Рейнолдса для оценки ССР у женщин, когда к традиционным ФР было добавлено сразу несколько биомаркеров, показал, что значительная часть (43%) женщин, отнесенных, согласно прогностической модели АТР III и Фремингемской шкалы, к группе умеренного риска (5-20%), была переклассифицирована в другие гр. большего или меньшего риска [41]. В расширенную модель были включены: возраст, уровень САД, курение, концентрация апо В-100 и апо АI, уровень вЧСРБ, HbA1c (для диабетиков) и Липопротеин (а) (если содержание апоВ-100 > 100 мг/дл), а также семейный анамнез наличия ИМ у лиц < 60 лет. Такие критерии, как уровни гомоцистеина, ICAM-1, фибриногена, креатинина, ИМТ, потребление алкоголя, частота физических нагрузок, менопаузальный статус и ЗГТ, хотя и предсказывали риск, не удовлетворяли критериям, и поэтому были исключены из прогностической шкалы.

Аналогичная шкала разработана и для мужчин [42]. Согласно представленным данным, лучше всего использовать мультивариантные прогностические модели, в которые входит несколько маркеров, отражающих нарушения функции разных систем. В таких моделях прогноз становится точнее, чем в шкалах с добавлением одного нового показателя. Если к прогностической модели добавляли маркеры повреждения сердечной мышцы (тропонин), сердечной недостаточности (натрийуретический пептид), почечной патологии (Цистатин С), и воспаления (вЧСРБ), то у лиц с двумя любыми повышенными показателями риск смерти от СС причин увеличивался более чем в 3 раза, у лиц с 3 любыми повышенными показателями риск возрастает более чем в 7 раз, а у лиц со всеми повышенными показателями, риск смерти от СС причин возрастал более чем в 16 раз. При переклассификации участников с помощью новой модели, наибольшее количество пациентов, перешедших в другую гр., было из гр. умеренного риска (5-20%) [43,44].

Несмотря на то, что остаются сомнения, считать ли СРБ маркером атеросклероза или новым ФР, следует отметить, что СРБ имеет характеристики и того и другого. Действительно, можно считать доказанным, что выявление повышенного уровня СРБ позволяет определять на ранних стадиях субклинические формы атеросклероза, а при добавлении его к суммарному ССР (особенно в сочетании с маркерами, отражающими нарушения в других системах организма) позволяет выявить дополнительный риск и выделить гр. пациентов, которым показана первичная и вторичная профилактика.

Литература

1. The World Health Report. Making a Difference. Geneva: World Health Organization 1999.
2. The World Health Report 2002: Reducing risks Promoting healthy life. Geneva: World Health Organization 2002.
3. American Heart Association. Statistical Fact Sheet — Population. International Disease Statistics. Dallas; Tex: American Heart Association 2003.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97(18): 1837-47.
5. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major

- coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1601-10.
8. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2008; 118: 2243-51.
9. Khot UN, Khot MB, Baizer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
10. Tillett WS, Francis T. Serologic reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
11. McCarty M. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. IV. Crystallization of the C-reactive protein. *J Exp Med* 1947; 85: 491-8.
12. Kroop I, Shackman N. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 86: 95-7.
13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
14. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B G. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1897-908.
15. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
16. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-51.
17. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:356.]
19. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
20. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006; 187: 415-22.
21. Ridker PM, High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of All-Cause Mortality: Implications for Research and Patient Care. *Clinical Chemistry* 2008; 54(2): 234-7.
22. Feskens EJM, Kromhout D. Fibrinogen and factor VII activity as risk factors for cardiovascular disease in an elderly cohort. *Can J Cardiol* 1997; 13(Suppl B): 282B.
23. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
24. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
25. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscl Tromb Vasc Biol* 2002; 22: 1662-7.
26. Ridker PM, Charles H, Hennekens MD, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
27. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
28. Koenig W, Sund M, Froelich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men: results from MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
29. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM, et al. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and the Calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108: 161-5.
30. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998; 19: 1-3.
31. Ford ES. Body Mass Index, Diabetes, and C-Reactive Protein Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-7.
32. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
33. Han TS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective Study of C-Reactive Protein in Relation to the Development of Diabetes and Metabolic Syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-21.
34. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 47: 1403-10.
35. Sesso HD, Buring GE, Rafai N, et al. C-reactive protein and the risk of development hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
36. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005; 352.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
38. Morrow DA, Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.
39. Koenig W, Lowel H, Baumert J, et al. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.
40. Cook NR, Buring JE, Ridker PM, et al. The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 21-2.
41. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611-9.
42. Ridker P, Paynter N, Rifai N. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation* 2008; 118(22): 2243-51.
43. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107-16.
44. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *NEJM* 2008; 358: 2107-16.

Поступила 02/08-2010

Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда

В.П. Лупанов^{1*}, А.В. Максименко²

¹Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова; ²Институт экспериментальной кардиологии ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития. Москва, Россия

Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms

V.P. Lupanov^{1*}, A.V. Maksimenko²

¹L.A. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology; ²Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В обзоре рассмотрены феномены ишемического preconditionирования, кондиционирования и postconditionирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца и молекулярные механизмы, лежащие в их основе. Показано значение кондиционирования (протективных ишемий) миокарда в клинических исследованиях и перспективность их дальнейшего изучения.

Ключевые слова: preconditionирование, postconditionирование, ишемическая болезнь сердца, поражение миокарда от ишемии/реперфузии.

The review describes the phenomena of ischemic myocardial preconditioning, conditioning, and postconditioning, as well as the relevant molecular mechanisms, in patients with coronary heart disease. The role of conditioning (protective ischemia) in clinical trials and its potential for further research are demonstrated.

Key words: Preconditioning, postconditioning, coronary heart disease, myocardial ischemia-reperfusion injury.

Представление о preconditionировании в клиническую кардиологию пришло из экспериментальных лабораторий, изучающих состояние сердца в период после ишемии. После быстрой и кратковременной ишемии у экспериментальных животных последующее ишемическое воздействие и реперфузия могут вызывать меньшую степень поражения миокарда, чем без начального эпизода ишемии.

Murry С.Е. с соавт. [1] в 1986г. на сердцах собак, находящихся под наркозом, неожиданно обнаружили, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии адаптируют миокард к ишемии. Это проявлялось в поддержании уровня аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде и отсутствии признаков развития инфаркта миокарда (ИМ) у 6 из 7 собак. В других опытах было показано, что предварительно проведенные четыре 5-минутных окклюзии коронарных артерий (КА) с интервалами для реперфузии в течение 5 мин, привели при последующей длительной 40-минутной ишемии (при лигировании КА) к уменьшению размеров ИМ на 75 % по сравнению с его размерами в контрольной группе (КГ) без предшествующих повторных коротких эпизодов ишемии. Сейчас считается, что этот механизм может быть полезен частично в предотвращении оглушенности кардиомиоцитов (КМЦ) и ИМ.

Авторы этих исследований впервые назвали данный феномен ишемическим preconditionированием и оценили его как кардиопротективный механизм, в частности, в отношении развития ишемических поражений миокарда во время реперфузий [1-3]. Последние могут вызывать “реперфузионное” поражение, увеличивающее ишемическое. Поэтому в дальнейшем под ишемическим поражением подразумевается воздействие на миокард ишемии/реперфузии, включая развитие постишемической сократительной дисфункции миокарда, гибель его клеток, нарушения микроциркуляции (МЦ) и перфузии тканей, а также реперфузионные желудочковые аритмии [4-6]. В дальнейшем этот феномен был отмечен у человека [2-6].

Последующие исследования показали, что “кондиционирование” (приспособительная подготовка) сердца к противодействию поражающим эффектам, вызванным ишемией и реперфузией, может быть обусловлено применением разных механических и фармакологических подходов [5,6]. Индуцирование эпизодов короткой нефатальной ишемии и реперфузии миокарда до, во время или даже после периода продолжительной тяжелой миокардиальной ишемии способно существенно снизить поражение сердца. Отмеченные явления (как уже частично

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: lupanovvp@mail.ru
Тел.: (495) 414-60-25

[¹Лупанов В.П. (*коллектив авторов) — в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ²Максименко А.В. — рук. лаборатории биохимической инженерии].

упоминалось) получили названия ишемического прекондиционирования (ИПРК), кондиционирования (ИК) и посткондиционирования (ИПСК), соответственно (рисунок 1) [6,7].

Прекондиционирование миокарда. Механизмы локального ИПРК включают 3 последовательных этапа: триггерную стадию, стадию внутриклеточной передачи сигнала и стадию реализации защитного эффекта. Триггерная стадия характеризуется накоплением в миокарде биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, катехоламинов и др.), связывающихся со специфическими рецепторами на сарколемме КМЦ и запускающих внутриклеточный каскад передачи сигнала. Внутриклеточная передача сигнала осуществляется путем активации связанных с G-белками протеинкиназ. Наконец, реализация защитного эффекта предполагает осуществление гипотетической клеточной энергосберегающей программы, молекулярные механизмы которой пока остаются неизвестными. Конечным эффектом ИПРК считались митохондриальные чувствительные к АТФ калиевые каналы, активация которых непосредственно ведет к росту устойчивости миокарда к ишемии. Однако этот взгляд в последнее время подвергается серьезной критике, то есть конечный эффектор кардиопротективных воздействий до сих пор не установлен [8].

Таким образом, механизмы ИПРК проявляются в изменении эффективности метаболических путей и поддержкой ионного гомеостаза в ишемизированных КМЦ. Они запускаются образованием целого ряда триггеров: аденозина, брадикинина, оксида азота (NO), свободных радикалов кислорода и др. [9,10], взаимодействующих с рецепторами КМЦ и сосудистого эндотелия или прямо влияющих на активность ферментов. Это приводит к активации разных путей проведения внутриклеточного сигнала (сигналинга), в которых участвуют медиаторы и вторичные посредники ИПРК. Наиболее типичными из них являются ε -изоформа протеинкиназы C и АТФ-зависимые K^+ — каналы. Как правило, в результате ИПРК улучшается энергетическое состояние ишемизированных КМЦ, уменьшается их перегрузка ионами Ca^{2+} , снижается повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы [11]. Это обеспечивает лучшее выживание миокарда в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом [12,13].

Фармакологическое ИПРК и ИПСК миокарда. Оказалось, что реперфузия миокарда в ходе ИПРК или ИПСК воздействует на сходные метаболические пути сигналинга, включая рецепторы клеточной поверхности, разнообразные протеинкиназные каскады, как киназный путь, защищающий от реперфузионного поражения (reperfusion injury salvage kinase /RISK/ pathway), передачу сигнала благодаря окислительно-восстановительным реакциям, поры митохондриальной проницаемости [14]. Отмеченное заключение опирается, в основном, на данные, полученными на животных и с клеточными моделями [14-16]. В отличие от них у человека имеется смешанный, более сложный характер миокардиального поражения. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) человека представляет собой комплекс нарушений, вызванных или связанных с известными факторами риска (ФР), включая гипертонию, гиперлипидемию, диабет, инсулиновую резистентность, атеросклероз, сердечную недостаточность (СН), а также старение организма как важное условие изменений [17]. При этих заболеваниях и старе-

нии патологические процессы базируются на фундаментальных молекулярных изменениях, которые могут сами по себе влиять на развитие поражения от ишемии/реперфузии и на кардиопротективные эффекты. В таких условиях наблюдаемые механизмы поражения: избыточное образование реакционно-способных форм кислорода и азота, ингибирование АТФ-чувствительных калиевых каналов, сниженная экспрессия коннексина-43, сигнального трансдьюсера и активатора транскрипции 3 и др., могут разрушать общие цитопротективные пути сигналинга. Их защита сходна с кардиопротекторными эффектами ИПРК и ИПСК. Это обосновывает новые цели для фармакологических агентов, способных развивать и усиливать эффекты ИПРК и ИПСК, выступать в качестве средств адьювантной (смежной) терапии для современных реперфузионных стратегий, таких как тромболизис и первичная коронарная ангиопластика (КАП) [7,17,18]. Лекарство применяется как триггер или активатор сигналинга, связанного с эндогенной кардиопротекцией, формируя направление фармакологического пре- или посткондиционирования (рисунок 1).

Прекондиционирование в клинике. В клинических условиях прекондиционирование напоминает феномен “прохождения через боль” [19,20]. Иногда больные при нагрузочных пробах испытывают стенокардию, но продолжают нагрузку. Через какое-то время боль прекращается. Утренний приступ стенокардии может не повториться при той же нагрузке в течение дня.

Возникает соблазнительная идея доводить больных до стенокардии, надеясь, что вследствие ИПРК последующие приступы не возобновятся. Безусловно, в этом есть какой-то смысл, но полностью повторить эксперимент Миггу С.Е. у человека невозможно даже в слабой степени из-за невозможности безопасной неинвазивной дозировки ишемии миокарда, да и не у каждого человека, вероятно, феномен ИПРК воспроизводится. В противном случае врачи не наблюдали бы больных с множественными эпизодами стенокардии в течение сут.

Феномен разминки. Доказательством существования прекондиционирования является тот факт, что у больных со стенокардией напряжения при повторных нагрузочных пробах часто развивается феномен разминки или разогревания (warm-up), т. е. повышение порога переносимости физической нагрузки (ФН) при повторной ФН через несколько мин (например, через 10 мин) после положительной пробы с первой ФН [21-24]. Это, по-видимому, обусловлено увеличением коронарного кровотока вследствие изменения просвета коронарного сосуда в месте критического стеноза и/или расширения (активации) коронарных коллатералей [25], а также, возможно, снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения сократимости миокарда, тренирующим эффектом ФН и ИПРК при повторной ФН [26]. Феномен “разминки” отмечается в случаях, когда пациент прекращает нагрузку в связи с приступом стенокардии, но затем, когда он вновь испытывает ФН, приступ больше не развивается. Нередко это наблюдается ранним утром во время подъема больного с постели, а затем, в течение дня, самочувствие его улучшается.

Встречаются и другие термины, например “first-hole angina” (первично скрытая стенокардия), “first-effort” (стенокардия первичного напряжения), когда после кратковременного отдыха и стихания приступа стенокардии можно продолжить ФН, при этом симптомы либо отсут-

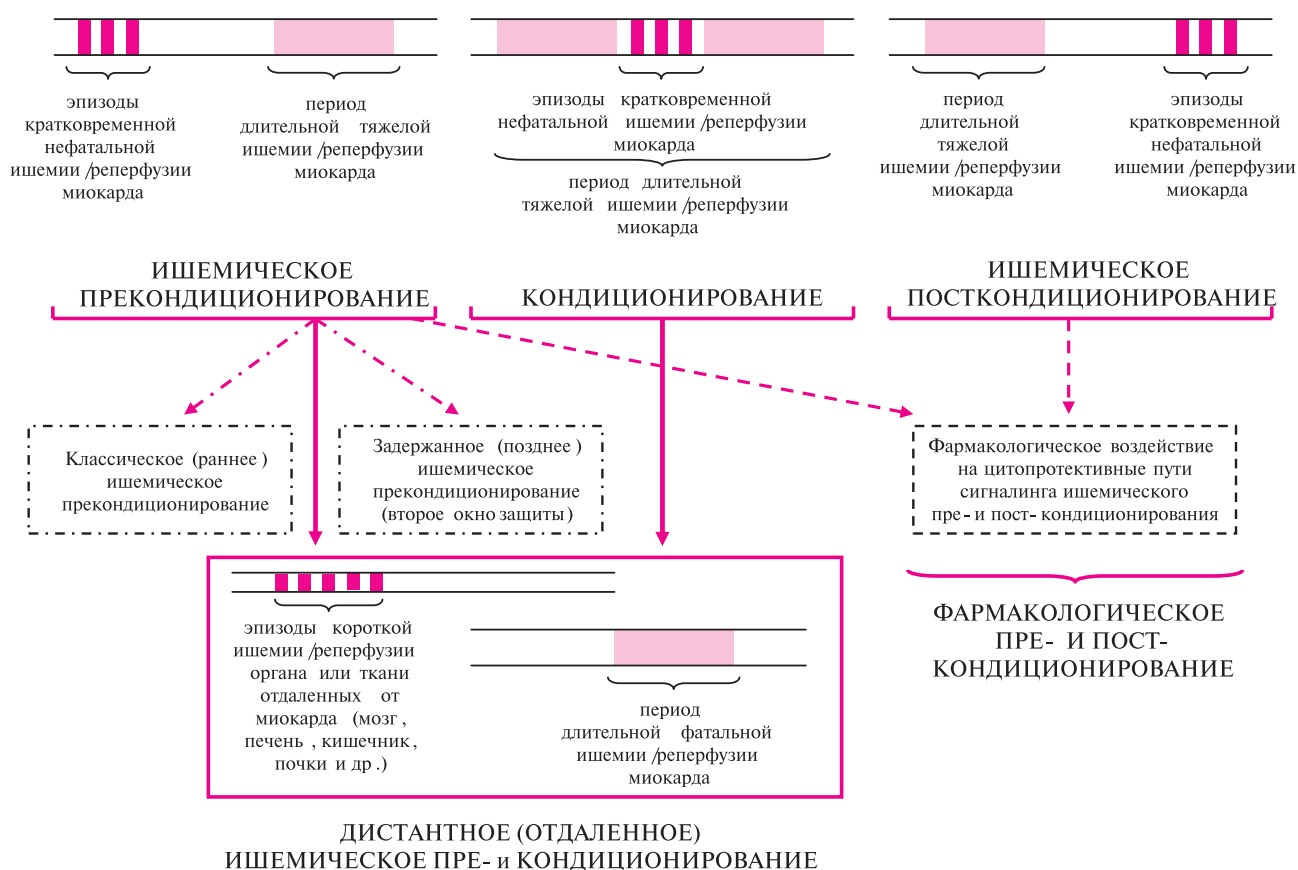


Рис. 1 Схематическое представление разных форм кондиционирования миокарда механическими и фармакологическими средствами.

ствуют, либо являются минимальными. Феномен “разминки” иногда описывают как проявление коронарной вазодилатации, возможно связанной с сопутствующим открытием коллатералей, поддерживающих ишемизированный миокард [25]. “Разминка” представляет собой феномен адаптации, что подтверждается инвазивными исследованиями, которые показывают, что первый эпизод стенокардии создает условия для резистентности к последующей ишемии [27]. Это резистентность выражается в менее тяжелых клинических проявлениях или в меньших изменениях сегмента ST, уменьшении продукции лактата миокардом и снижении потребления кислорода с соответственно более низким “двойным произведением” (ДП) при второй ФН по сравнению с первой [19,20,28].

В исследовании [29] у 12 больных ИБС (средний возраст $51,7 \pm 2,5$ года) со стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов оценивалось влияние дипиридамола на феномен ИПРК миокарда. Парные велоэргометрические (ВЭМ) пробы (1-я и 2-я) проводились с 15-минутным интервалом между ними. Через 72 ч парные ВЭМ-пробы (3-я и 4-я) выполнялись по тому же протоколу, но через 60 мин после приема внутрь дипиридамола в дозе 75 мг. До и после приема дипиридамола отмечались достоверные изменения показателей, характеризующие повышение ишемического порога при проведении повторной пробы. Это проявилось увеличением продолжительности нагрузки, максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), ДП — ЧСС • систолическое артериальное давление (САД), уменьшением максимальной депрессии сегмента ST и количества отведений

электрокардиограммы (ЭКГ) с депрессией сегмента ST > 1 мм, что характеризовало наличие феномена ИПРК при проведении первой и второй пары нагрузочных проб. Однако дополнительный прием дипиридамола увеличивал мощность выполненной нагрузки с $82,4 \pm 10,5$ до $96,4 \pm 10,1$ Вт ($p=0,033$) и прироста продолжительности ФН с 34 ± 15 до 81 ± 17 с ($p=0,034$), уменьшение времени восстановления сегмента ST до исходного уровня с 367 ± 45 до 254 ± 30 с ($p=0,032$). При проведении 4-й пробы по сравнению со 2-й было зарегистрировано достоверно меньшее количество отведений ЭКГ, в которых уровень депрессии сегмента ST > 1 мм ($2,6 \pm 0,4$ и $3,4 \pm 0,5$; $p=0,045$). Полученные результаты свидетельствуют о повышении толерантности миокарда к ишемии при повторных ВЭМ-пробах, проведенных на фоне приема дипиридамола, и характеризуют потенцирующее влияние этого препарата на феномен ИПРК у обследованных больных ИБС. Этот эффект может быть обусловлен увеличением эндогенного накопления аденозина, который способствует активации внутриклеточных механизмов развития феномена фармакологического ИПРК у больных ИБС [30-32].

В другом исследовании тех же авторов [33] изучалось влияние нитроглицерина (Нг) на феномен ИПРК у 20 больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК при проведении парных нагрузочных проб на тредмиле. При сублингвальном приеме Нг отмечались достоверные изменения параметров, что характеризовалось повышением толерантности миокарда к ишемии. Однако лишь исходно, на чистом фоне, при проведении второй нагрузочной пробы на тредмиле по сравнению с первой обнаружены: достоверное увеличение ДП и числа метаболических единиц (МЕ), достоверное умень-

шение максимальной депрессии сегмента ST и времени восстановления до исходного уровня. Отмечалась также тенденция к увеличению продолжительности ФН и времени достижения максимальной депрессии сегмента ST. Это характеризовало наличие феномена ИПРК у обследованных больных. При сравнении тех же показателей парного нагрузочного теста на фоне приема Нг (параметры 3-го и 4-го тестов) достоверные различия отсутствовали. Таким образом, Нг оказывает положительное влияние на выраженность и переносимость ишемии миокарда у больных ИБС, однако его прием может негативно влиять на феномен ИПРК при проведении парных тредмил-тестов. По мнению авторов, упраздняя феномен ИПРК, прием Нг может способствовать снижению уровня естественной адаптации миокарда к ишемии, что заставляет более сдержанно относиться к рекомендациям в отношении профилактического сублингвального приема препарата непосредственно перед ФН. Однако “пожалев” нереализованный феномен ИПРК, авторы тем самым обрекают больных стенокардией, не принявших вовремя Нг, на заведомое развитие серьезных осложнений.

У больных с острым ИМ (ОИМ), имевших предшествующий приступ стенокардии напряжения, по сравнению с такими же больными с ОИМ без предшествующего приступа стенокардии напряжения отмечались лучшие исходы заболевания во время пребывания в больнице и меньшие размеры ИМ, оцениваемые по активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК). Очевидно, что при этом возникает быстрая метаболическая адаптация миокарда, улучшающая переносимость последующих эпизодов ишемии в течение 1-2 ч., т. е. процесс весьма напоминающий классическое ИПРК [34-37].

В работе [38] разработан метод распознавания синдрома прекодиционирования при помощи суточного мониторирования (СМ) ЭКГ и выявления двух ишемических эпизодов, разделенных интервалом не более 60 мин. Однако процедура выявления довольно трудоемка и не всегда спонтанные эпизоды укладываются в заданный интервал времени [39,40].

Клинически показано, что предшествующие развитию ИМ приступы стенокардии (прединфарктная стенокардия) могут оказать протективное действие на миокард, если они возникают в течение 24-48 ч перед ОИМ, что весьма напоминает кардиопротективный эффект отдаленного ИПРК в экспериментах на животных. Кардиопротективная роль прединфарктной стенокардии, помимо миокардиального ИПРК, может объясняться и рядом других механизмов, в частности раскрытием коллатералей для циркуляции в них крови и повышенной чувствительностью к тромболизису.

Известно также, что больные с предшествующей стенокардией напряжения в анамнезе могут лучше переносить ОИМ, чем больные, не имевшие ранее приступов стенокардии: у первых развивается ИМ меньшего размера, менее выражено повышение активности маркерных ферментов во время ОИМ, лучше сохраняется функциональное состояние миокарда после ИМ, реже развивается тяжелая СН и угрожающие для жизни аритмии в связи с реперфузией миокарда, ниже смертность от сердечно-сосудистых причин в период пребывания больных в стационаре и через 1-5 лет после выписки [41].

Таким образом, ИПРК способно вызвать уменьшение размера ОИМ, улучшать восстановление сократимо-

сти сохраненных участков миокарда в ближайшие минуты после прекращения его длительной ишемии, уменьшать частоту развития аритмий, вызываемых ишемией или реперфузией [42], снизить выраженность апоптоза в миокарде (в эксперименте), поддержать коронарный резерв, ослабить образование тромбоцитарных тромбов (в эксперименте).

Хорошо известные феномены прохождения через боль и стартовой стенокардии, нередко наблюдаемые в рамках клинической картины хронической формы ИБС, тоже по своей сути являются ИПРК миокарда [12,43, 44].

Полученные разными авторами результаты свидетельствуют об отсутствии положительной динамики при повторном тестировании у больных с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы (ССС). Подчеркивается, что эффект ИПРК не проявляется и у пациентов > 70 лет [40] в связи с истощением адаптационных процессов.

Таким образом, эффект ИПРК прослеживается и на уровне коронарного кровообращения, на сократительной функции миокарда, а также на динамике вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о нейрогуморальных влияниях [45]. У пациентов, подвергавшихся электростимуляции предсердий и КАП, как правило, электрокардиографическое и функциональные ответы на второй пейсинговый тест или повторное раздувание баллончика более сглажены, что указывает на меньшую ишемическую реакцию [46].

Окна защиты прекодиционированием миокарда.

Следует заметить, что стандартное ИПРК (в виде одного или более коротких эпизодов нефатальной миокардиальной ишемии и реперфузии) обнаруживает бифазный характер кардиопротекции [47]. Первая фаза проявляется почти сразу же после ИПРК и продолжается 1-2 ч, после которых ее эффект снижается (это называют классическим или ранним ИПРК). Вторая фаза кардиопротекции появляется на 12-24 ч позже и продолжается 48-72 ч (ее называют “второе окно защиты” /the second window of protection, SWOP/ и задержанное или позднее ИПРК). Эффекты задержанного ИПРК проявляются вполне заметно, но они не столь велики как при классическом ИПРК (рисунок 1). Несмотря на некоторое сходство механизмов раннего и позднего ИПРК, одно из основных различий между ними связано с необходимостью для последнего осуществления белкового синтеза (de novo) дистальных медиаторов как iNOS (индуцибельная NO-синтаза) и COX-2 (циклооксигеназа-2), опосредующих кардиопротективный эффект на 24 ч позже проведения ИПРК. Трудность предсказания наступления губительной миокардиальной ишемии сокращает клиническое использование раннего и позднего ИПРК. Контролирование тяжелой ишемии ограничивается случаями планируемого наступления острого миокардиального ишемическо-реперфузионного поражения, как аортокоронарное шунтирование (АКШ), трансплантация сердца и КАП [47].

Согласно гипотезе о роли NO в развитии отдаленного (позднего) ИПРК, в механизмах его появления имеют значение две различные формы NO-синтазы (NOS): зависящая от кальция эндотелиальная (eNOS), которая инициирует ИПРК в первый день, и независимая от кальция стимулированная изоформа NO-синтазы (iNOS), генерирующая NO для защиты от ишемии во второй день. Такая гипотеза, основанная на ряде экспериментальных данных, патофизиологически объясняет механизм поздней

стадии ИПРК и согласуется с клиническим опытом широкого применения нитратов для защиты миокарда от ишемии [48].

Таким образом, если одна или несколько кратковременных адаптирующих окклюзий КА отделены от длительной ишемии более продолжительным сроком (от 12 до 72 ч), защитный эффект вновь начинает проявляться [49]. В реализации механизмов второго окна защиты выделяют триггерный этап, осуществляемый аденозином, свободными радикалами кислорода, и, возможно, эндотелиальной NO-синтазой [13,50]. Далее идет каскад передачи сигнала, реализуемый внутриклеточными киназами, такими как тирозинкиназа, активируемая митогенами протеинкиназы и особенно протеинкиназа C. Механизмы второго окна ИПРК связаны с активацией белкового синтеза или модификацией функциональной активности белков на посттрансляционном уровне. Показано, что второе окно защиты ассоциировано с повышенной активностью миокардиальной супероксиддисмутазы, циклооксигеназы, индуцибельной NO-синтазы, индуцибельного белка теплового шока HSP72 и др. индуцированных стрессом белков с цитопротективными свойствами [8].

Механические и фармакологические средства preconditionирования миокарда. Целесообразность использования ИПРК при кардиохирургических операциях была продемонстрирована Yellon D. соавт. [51]. Эти авторы показали, что два 3-минутных пережатия аорты, разделенные 2 мин реперфузии, осуществленные до кардиopleгической остановки миокарда, способствуют лучшему сохранению фонда адениннуклеотидов в ткани левого желудочка по сравнению с лежащей в их основе обычной кардиopleгией.

В последствии энергосохраняющие эффекты ИПРК и его способность уменьшать миокардиальный ацидоз при операциях на сердце были подтверждены и другими исследователями [52].

Аденозин вызывает дилатацию КА, ослабляет выраженность коронарospазма и восстанавливает содержание макроэргических фосфатов в КМЦ; аденозин может снижать постнагрузку на миокард и ЧСС, способствует снижению потребности миокарда в кислороде. Препарат обладает антиагрегационными свойствами, улучшает перфузию МЦ русла пораженного миокарда. Внутрикоронарное введение аденозина перед транслюминальной КАП способно повысить толерантность миокарда к последующей ишемии, вызываемой раздуванием баллончика [53,54].

В лечении стабильной стенокардии в последнее время изучаются препараты активаторы калиевых каналов. Никорандил открыватель (активатор) АТФ-зависимых калиевых каналов, обладает выраженным антиангинальным и вазодилатационным эффектами (нитратоподобное венодилатирующее действие), что позволяет применять его в клинике для коррекции ишемизированного миокарда [55]. Препарат оказывает кардиопротективное действие по типу ИПРК. Он снижает тромбообразование в коронарных сосудах, открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, полностью воспроизводит защитный эффект ИПРК, подготавливает сердце к ишемии: содействует энергосбережению сердечной мышцы, предотвращает необратимые клеточные изменения в ней. Для профилактики стенокардии никорандил обычно назначают в дозе 20 мг 2 раза в сут. Перекрестная

толерантность с нитратами отсутствует. Практически никорандил не влияет на ЧСС, систему проведения и сократительную способность миокарда, на липидный обмен и метаболизм глюкозы. Полагают, что помимо антиангинальных свойств, никорандил обладает кардиопротективной активностью. Активаторы калиевых каналов включены Европейским обществом кардиологов в алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии.

В плацебо-контролируемое исследование IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) [56], проведенном в Великобритании, были включены 5126 пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском неблагоприятных исходов, длительность наблюдения составила в среднем $1,6 \pm 0,5$ лет. Пациенты были случайным образом разделены на гр., которые получали стандартную терапию ИБС, а в дополнение — плацебо или никорандил (10 мг 2 раза в сут. с постепенным повышением дозы до 20 мг 2 раза в сут. через 2 нед.) и наблюдались 12-36 мес. При добавлении никорандила к стандартной антиангинальной терапии было отмечено значительное снижение у больных стабильной стенокардией риска развития основных сердечно-сосудистых исходов (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ОИМ и экстренной госпитализации в связи с ухудшением течения стенокардии) на 17-31 %. Однако этот результат был в основном связан со снижением частоты госпитализаций по поводу стенокардии.

Сравнительный анализ никорандила и изосорбида мононитрата выявил приблизительно равную эффективность указанных лекарственных препаратов.

Влияние никорандила на сердечно-сосудистые события и прогноз больных ИБС изучалось в многоцентровом совместном проспективном, наблюдательном исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) [57]. Всего были включены 2 558 больных, средний период наблюдения равен 2,7 года. Первичная “конечная точка” наблюдения (смерть от всех причин ОС) была достоверно ниже на 35 % — отношение шансов (ОШ) 0,65 ($p=0,008$) в гр. никорандила по сравнению с ГК. Отмечено также значимое снижение вторичных “конечных точек” наблюдения, включающих сердечную смерть (56 %), фатальный ИМ (56 %), церебральную или васкулярную смерть (71 %) и застойную СН (33 %) в гр. никорандила, без увеличения числа смертей от других некардиоваскулярных причин. Таким образом, лечение никорандилом снижало ОС и рекомендуется большинству больных ИБС.

Никорандил в 2009г зарегистрирован как антиангинальное средство в России, где препарат воспроизведен по оригинальной методике под названием Коронель (ПИК-ФАРМА, Россия). Препарат может использоваться для купирования приступов стабильной стенокардии (сублингвально по 10-20 мг). У больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК Коронель в дозе 20 мг 3 раза в сут., открывая АТФ-зависимые калиевые каналы, значимо воспроизводит защитный эффект ИПРК. В результате лечения уменьшается количество приступов стенокардии, снижается выраженность ангинозных болей, повышается толерантность к ФН, улучшается качество жизни пациентов [58]. Антиангинальный и антиишемический эффекты Коронеля можно объяснить наличием активной, мобильной нитратной гр. и остатка амида никотиновой кислоты, которые определяют два механизма спазмолитического эффекта на основании

объединения свойств органических нитратов и модуляторов калиевых каналов. Первый механизм обусловлен активацией гуанилатциклазы, что приводит к внутриклеточному накоплению гуанидин монофосфата и, как следствие — к увеличению продукции эндотелий-зависимого фактора релаксации; второй связан с открытием калиевых каналов, усилением проводимости ионов калия, что приводит к гиперполяризации мембран и, соответственно, к расслаблению гладких мышц сосудов. Следствием этого являются периферическая вазодилатация, коронарорасширяющее действие и снижение АД [59,60].

Дистантное прекондиционирование миокарда. Феномен ИПРК описан с помощью суррогатных моделей ишемического/реперфузионного повреждения в случаях предынфарктной стенокардии, феномена разогрева ("warm-up"; повышение ишемического порога при последовательных ФН, если интервал времени между ними короткий — 20-60 мин), а также при выполнении чрескожной КАП. Применение ИПРК с помощью пережатия аорты во время выполнения КШ приводит к уменьшению выраженности повреждения миокарда. Однако такой метод ввиду его инвазивного характера и трудности практической реализации не может широко применяться. Поэтому более приемлемым считается менее инвазивный метод отдаленного дистантного ИПРК: при этом осуществление коротких эпизодов ишемии в одной ткани или органе приводят к защите другого органа или ткани, удаленных от места искусственно вызванной ишемии, от повреждающего действия длительной ишемии (рисунок 1) [5]. В экспериментальной модели ишемическо-реперфузионного повреждения у собак были получены данные о том, что за счет коротких эпизодов окклюзии огибающей КА, можно добиться уменьшения размера ОИМ, который развивался в результате острой окклюзии передней нисходящей КА [61]. Появились данные, что короткие эпизоды ишемии миокарда в органах, удаленных от сердца, почках, кишечнике и скелетных мышцах, могут предотвратить развитие ОИМ, что объясняли действием гормональных медиаторов или вовлечением нервных путей регуляции [62]. Были получены данные о том, что применение отдаленного прекондиционирования приводит к уменьшению выраженности повреждения миокарда, связанного с выполнением КШ [63-65]. Данных об отдаленном ИПСК миокарда пока не появлялось, а весьма перспективным подходом для клинической практики считается отдаленное кондиционирование и локальное посткондиционирование миокарда [6]. Надежность их применения для обширных гр. пациентов должна быть показана в крупных клинических испытаниях.

Посткондиционирование миокарда. В 2003г Zhao Z. с соавт. [66] продемонстрировали кардиопротективную эффективность нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии (3-6 коротких эпизодов продолжительностью 10-60 с прерывания реперфузии, во время которых вызывается ишемия миокарда), выполненных в период восстановления коронарного кровотока после состоявшейся длительной ишемии. Предотвращение пережатия КА, присущих периоду реперфузии аритмий, было показано в исследовании на крысах. Полученный феномен, названный ИПСК (рисунок 1), может быть объяснен как простым прерыванием негативных процессов реперфузии короткими эпизодами

ишемии, так и включением вышеописанных механизмов ИПРК, объединяемых реперфузией с механизмами ИПСК [8,14,49].

Практически прервать реперфузию после уже состоявшейся длительной ишемии короткими ишемическими эпизодами гораздо проще, чем непосредственно предотвратить ими возможную, но всегда неожиданную ишемию. В связи с этим возможность применения ИПСК в клинике представляется более реальной и осуществимой, чем использование ИПРК. Первый путь предполагает механическое прерывание раннего реперфузионного периода несколькими эпизодами ишемии и может использоваться в кардиохирургии или при баллонной КАП. Второй путь в перспективе предполагает применение фармакологических агентов, ослабляющих выраженность реперфузионного повреждения так же эффективно, как и ИПРК, и в будущем может стать эффективным дополнением к существующим методам защиты сердца от повреждения [12,50]. Различные молекулярные "события", индуцированные ИПСК, в конечном итоге ослабляют реперфузионное повреждение путем ликвидации опасных последствий реперфузии — образования высоких концентраций активных форм кислорода, внутриклеточного отека и перегрузки клетки кальцием. Кратковременные периоды ишемии и реперфузии способны защищать миокард от необратимых повреждений, вызванных длительным ишемическим и реперфузионным стрессом. ИПСК ограничивает размеры ИМ, улучшает восстановление функции сердца после ишемии, уменьшает возникновение аритмий и сосудистую дисфункцию при реперфузии.

Основные механизмы защиты миокарда с помощью этого феномена связаны с регуляцией скоростей метаболических реакций, использующих АТФ, и поддержкой ионного гомеостаза в ишемизированных КМЦ. Они запускаются с помощью специфических триггеров на рецепторы КМЦ или медиаторы ИПСК, которые активизируют проведение внутриклеточного сигнала [12,67].

Заключение

Таким образом, ИПРК, ИК и ИПСК — это благоприятные изменения в миокарде, вызываемые быстрыми адаптивными процессами в нем во время кратковременных эпизодов тяжелой ишемии/реперфузии миокарда, которые уменьшают ишемические изменения последующего, текущего или предыдущего, соответственно, периода тяжелой ишемии/реперфузии. Короткие повторные эпизоды региональной ишемии/реперфузии предстают как защитные ("протективные ишемии"), адаптирующие миокард к тяжелой ишемии/реперфузии, и рассматриваются как кардиопротективный механизм в отношении развития фатальной ишемии/реперфузии, включая развитие постишемической сократительной дисфункции, гибели миокардиальных клеток, реперфузионных аритмий, а также нарушений МЦ. Имеются многочисленные подтверждения кардиоо защитных эффектов ИПРК, ИК и ИПСК, которые используются в клинических исследованиях: улучшение функции сердца после ишемии, уменьшение возникновения аритмий и сосудистой дисфункции при реперфузии и других состояниях [68-75]. Отдаленное кондиционирование и локальное посткондиционирование миокарда представляются высокими медицинскими технологиями будущего.

Литература

- Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1122-36.
- Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1. *Circulation* 2001; 104 (24): 2981-9.
- Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 2. *Circulation* 2001; 104 (25): 3158-67.
- Kloner RA, Yellon D. Does ischemic preconditioning occur in patients? *JACC* 1994; 24 (4): 1333-42.
- Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 360-8.
- Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. *Heart* 2010; 96: 1179-86.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 334-41.
- Шляхто Е.В., Галагудзе М.М., Нифонтов Е.М., Щербак Н.С. Острое ишемическое повреждение и защита миокарда. В кн. "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца (под ред. акад. Е.И. Чазова и др.) Москва "Медиа Медика" 2007; 552-73.
- Opie LH. Preconditioning and metabolic antiischemic agents. *Eur Heart J* 2003; 24: 1854-6.
- Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Цырлин В.А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда. *Вест РАМН* 2006; 8: 10-5.
- Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol* 2009; 104 (2): 189-202.
- Писаренко О.И. Ишемическое preconditionирование: от теории к практике. *Кардиология* 2005; 9: 62-72.
- Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн. "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца" (под ред. акад. Е.И. Чазова и др.) Москва "Медиа Медика" 2007; 330-48.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 2007; 116 (2): 173-91.
- Granfeld A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2009; 83 (2): 234-46.
- van Vunnen D, Lochner A. Ischemic preconditioning: from bench to bedside... *Cardiovasc J Afr* 2008; 19 (6): 311-20.
- Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007; 59 (4): 418-58.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: new strategies for cardioprotection. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (6): 451-9.
- Сидоренко Г.И., Гуринов А.В. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1997; 10: 4-16.
- Jaffe MD, Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet* 1980; 2: 934-6.
- Joy M, Cairns AW, Spriggs D. Observations on the warm up phenomenon in angina pectoris. *Br Heart J* 1987; 58: 116-21.
- Tuomainen P, Vanninen E, Halonen P, et al. Characterization of the warm up phenomenon in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 870-6.
- Marber MS, Joy MD, Yellon DM. Is warm-up in angina preconditioning? *Br Heart J* 1994; 72: 213-5.
- Li JJ, Huang CX, Jiang H, et al. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina. *Angiology* 2003; 54(1): 45-50.
- Kay IP, Kittelson J, Stewart RA. Collateral recruitment and "warm-up" after first exercise in ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140: 121-5.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М: Медпресс-Информ 2007; 212-3.
- Reimer KA, Murry CE, Jennings RB. Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes. *Circulation* 1990; 82 (6): 2266-8.
- Jenkins DJ, Baxter GF, Yellon DM. The pathophysiology of ischemic preconditioning. *Pharmacol Res* 1995; 31: 1-6.
- Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А. Влияние дипиридамола на феномен ишемического preconditionирования у больных ишемической болезнью сердца при проведении парных велоэргометров. *Кардиология* 2005; 9: 23-5.
- Crea F, Pupita G, Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990; 81: 164-72.
- Mullane K. Myocardial preconditioning. Part of the adenosine revival. *Circulation* 1992; 85: 845-7.
- Baxter GF. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium. *Cardiovasc Res* 2002; 55 (3): 483-94.
- Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В. Действие нитроглицерина на феномен ишемической предпосылки у больных ишемической болезнью сердца при проведении парных нагрузочных тестов. *Кардиология* 2001; 4: 27-9.
- Иванов А.П., Горностаева Т.С., Эльгардт И.А. Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического preconditionирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(1): 71-5.
- Коган-Пономарев М.Я., Самко А.Н., Ходеева Г.В. Влияет ли предшествующая инфаркту миокарда стенокардия на его размер, лечение и прогноз? Клинические аспекты феномена адаптации к ишемии. *Кардиология* 1998; 9: 60-4.
- Хаткевич А.Н., Дворянцев С.Н., Капелько В.И., Руугу К.Э. Защитный эффект ишемической предпосылки (preconditionирования): влияние длительности ишемии. *Кардиология* 1998; 5: 4-8.
- Downey JM, Cohen MV. Reducing infarct size in the setting of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 363.
- Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В. Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторинга ЭКГ. *Кардиология* 1998; 9: 4-6.
- Сидоренко Г.И., Комисарова С.М., Островский Ю.П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным preconditionирования). *Кардиология* 2006; 3: 19-24.
- Napoli C, Liguori A, Cacciatore F, et al. Warm-up phenomenon detected by electrocardiographic ambulatory monitoring in adult and older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (9): 1114-7.
- Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995; 91: 291-7.
- Evrengul H, Selegi D, Tanriverdi H, Kaftan A. The antiarrhythmic effect and clinical consequences of ischemic preconditioning. *Coron Artery Dis* 2006; 17(3): 283-8.

43. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. и др. Ишемическая болезнь сердца, Москва 2005, Изд-во Реафарм; 416 с.
44. Maybaum S, Ilan M, Mogilevsky J, Tzivoni D. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing; a possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1087-91.
45. Okishige K, Yamashita K, Yoshinaga H, et al. Electrophysiologic effects of ischemic preconditioning on QT dispersion during coronary angioplasty. *JACC* 1996; 28(1): 70-3.
46. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, et al. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 82: 2044-51.
47. Hausenloy DJ, Yellon DM. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (3): 235-54.
48. Bolli R, Dawn B, Tang XL, et al. The nitric oxide hypothesis of late preconditioning. *Basis Res Cardiol* 1998; 93(5): 325-38.
49. Kloner RA, Rezkalla SH. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res* 2006; 70 (2): 297-307.
50. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; 87: 972.
51. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-7.
52. Alkhulaifi AM, Yellon DM, Pugsley WB. Preconditioning the human heart during aortocoronary bypass surgery. *Eur J Cardiol Thorac Surg* 1994; 8: 270-6.
53. Leerar MA, Stoddard M, Ahmed M. Preconditioning of human myocardium with adenosine during angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 2500-7.
54. Heidland UE, Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Effect of adjunctive intracoronary adenosine on myocardial ischemia, hemodynamic function and left ventricular performance during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical access to ischemic preconditioning? *Coron Artery Dis* 2000; 11(5): 421-8.
55. Dana A, Yellon DM. ATP dependent K⁺ channel: a novel therapeutic target in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 2-5.
56. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 351: 1269-75.
57. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74(3): 503-9.
58. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Захарова В.Л., Байчоров И.Х. Возможности применения препарата Коронель у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ* 2009; 17(18): 1194-7.
59. Roland E. Safety profile of anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl.B): 40-7.
60. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiology* 1989; 63 (21): 18J-24.
61. Przyklenk KP, Bauer B, Olhze M, et al. Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87(3): 893-9.
62. Lym S.Y., Yellon D., Hausenloy D.J. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 651-4.
63. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 575-9.
64. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomized controlled trial. *Heart* 2009; 95: 1567-71.
65. Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 657-64.
66. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-88.
67. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Рецепторные механизмы и возможности клинического применения. *Кардиология* 2010; 6: 68-74.
68. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва "ООО Мед информ агент" 2005; 1528 с.
69. Milli M, Marchi F. The phenomenon of ischemic preconditioning. *G Ital Cardiol* 1994; 24 (4): 445-50.
70. Schwarz ER, Reffelmann T, Kloner RA. Clinical effects of ischemic preconditioning. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14(4): 340-8.
71. Rezkalla SH, Kloner RA. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2007; 12(3-4): 201-6.
72. Niccoli G, Altamura L, Farbetti A, et al. Ethanol abolishes ischemic preconditioning in humans. *JACC* 2008; 51(3): 271-5.
73. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М. Кардиопротективные эффекты феномена ишемического посткондиционирования миокарда. *Кардиология* 2005; 7: 44-8.
74. Науменко С.Е., Латышева Т.В., Гилинский М.А. Ишемическое преко́нди́ционирование и метаболизм норадреналина миокарда. *Кардиология* 2010; 6: 48-52.
75. Dvir D, Battler A. Conventional and novel drug therapeutics to relief myocardial ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24(4): 319-23.

Поступила 29/10-2010

Клиническая, липид-нормализующая и плейотропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY

А.Н. Бритов*, М.П. Чупина

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Clinical, lipid-lowering, and pleiotropic effectiveness of rosuvastatin: a review of the GALAXY programme results

A.N. Britov*, M.P. Chupina

State Research Centre for Preventive Medicine

В статье представлен обзор результатов законченной международной программы GALAXY, представляющей собой серию клинических, как правило, сравнительных исследований, сопоставляющих различные статины. Эти исследования показали преимущество розувастатина в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в коронарных артериях и магистральных артериях головы. Лекарственные формы розувастатина весьма перспективны для профилактики тяжелых органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях его развития.

Ключевые слова: статины, розувастатин, липид-снижающее и плейотропное действия, международная программа GALAXY.

The paper reviews the results of the GALAXY international programme, a series of clinical (mostly comparative) studies of various statins. It has demonstrated the benefits of rosuvastatin in terms of normalization of lipid profile, inflammatory markers, and coronary or cerebrovascular atherosclerosis regression. This makes rosuvastatin medications promising for the prevention of severe organ complications at all atherosclerosis stages.

Key words: Statins, rosuvastatin, lipid-lowering and pleiotropic effects, GALAXY international programme.

В 70-х годах XX столетия атеросклероз стали рассматривать как воспалительное заболевание. По мнению авторитетного ученого Ross R. 1986 атеросклеротическое поражение представляет собой серию специфических клеточных и молекулярных реакций на воздействие высоких концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и/или связанного с ними апопротеина В (апо В), что в совокупности можно рассматривать как воспалительное заболевание. Он предложил, что своеобразное “оголение” (денудация) эндотелия артерий является первым шагом атеросклеротического поражения [1,2].

В более поздних работах признавалось, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это более сложный патогенетический процесс. Так или иначе, атеросклероз — это процесс хронического воспаления стенок артерий, развивающийся стадийно. Будучи чрезмерным и неингибируемым, этот воспалительный процесс способен привести к весьма серьезным осложнениям, главным из которых является повреждение поверхности атеросклеротической бляшки (АБ) с последующим тромбозом соответствующей артерии. Возможными причинами ЭД считают свободные радикалы, образующиеся, например, при курении табака, артериальная гипертензия (АГ), гиперинсулинемия при метаболиче-

ском синдроме (МС) и сахарном диабете (СД), высокая концентрация сывороточного гомоцистеина, некоторые инфекционные агенты (вирус герпеса, *Chlamydia pneumoniae* и др.), но главными повреждающими факторами остаются повышение сывороточной концентрации и модификация ЛНП.

Характерная реакция образованных из моноцитов макрофагов и Т-лимфоцитов практически на каждой стадии патологического процесса подтверждает воспалительный характер заболевания [3,4]. Активация этих клеток в зоне поражения, в местах формирования АБ, приводит к высвобождению гидролитических ферментов, цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые могут индуцировать дальнейшие повреждения вплоть до локального некроза [5-7]. Таким образом, циклическое накопление мононуклеаров, наряду с миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток, формируют фиброз (склероз) сосудистой стенки с образованием АБ, которая с одной стороны может увеличиваться в просвет артерии, затрудняя кровоток, а с другой стороны может в силу продолжающегося воспаления становиться уязвимой с последующим повреждением ее покрышки. Последнее обстоятельство приводит к наиболее грозным осложнениям — тромбозу и, как следствие,

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: abritov@gnicpm.ru

[Бритов А.Н. (*контактное лицо) — профессор отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, Чупина М.П. — клинический ординатор, врач терапевтического отделения].

инфаркту миокарда (ИМ), ишемическому мозговому инсульту (МИ) и другим органным поражениям.

Основываясь на холестериновой теории атеросклероза, велись многолетние поиски средств, блокирующих всасывание ХС в кишечнике (секвестранты, станолы и пр.) и/или блокирующих синтез эндогенного ХС в печени (никотиновая кислота, фибраты, статины). В настоящее время наиболее применимыми лекарственными средствами оказались статины, являющиеся ингибиторами кофермента — ГМГ-коэнзим А — редуктазы. Все новые поколения статинов (в настоящее время имеется четыре их генерации) оказывались более эффективными в плане торможения, а подчас обратного развития атеросклеротического процесса. В конечном счете, это оказалось одним из наиболее действенных методов профилактики таких грозных осложнений как ИМ и МИ. Нет сомнений в том, что эффективность статинов новых генераций обусловлена не только и даже не столько гиполипидемическим действием, сколько их плеiotропными эффектами, главный из которых противовоспалительный, стабилизирующий АБ и защищающий их от повреждений [8]. Эта статья посвящена статину четвертого поколения — розувастатину.

На Европейском кардиологическом конгрессе (2004) были представлены результаты крупнейшего популяционного исследования INTERHEART, которые показали, что 9 потенциально модифицируемых факторов на 90 % определяют риск развития ИМ, причем наиболее значимым из них является соотношение АпоВ/АпоА. На втором месте по значимости стоит курение, затем следуют СД, АГ, абдоминальный тип ожирения, психосоциальные факторы, недостаточное потребление фруктов и овощей, гиподинамия и злоупотребление алкоголем [9].

Тот факт, что наиболее значимым являлось отношение АпоВ — единственного белка, входящего в состав ЛНП, к апоА1 — белку липопротеидов высокой плотности (ЛВП), — еще раз подтверждает особую важность поддержания этой фракции липопротеидов на оптимальном уровне, но, несмотря на применение статинов первых генераций, целевые уровни липидов (прежде всего, атерогенных фракций) достигаются далеко не всегда. В то же время снижение частоты осложнений коронарного атеросклероза связывают с коррекцией именно этого фактора риска (ФР).

Попытки комбинировать статины с другими гиполипидемическими препаратами не всегда удачны, т. к. могут приводить к развитию выраженных побочных эффектов (ПЭ), как это было в случае с церивастатином, который в комбинации с фибратами привел к развитию большого числа случаев рабдомиолиза. Неудачей заканчивались попытки совместного использования статинов и никотиновой кислоты (НК), т. к. сама НК, эффективная в отношении липидного обмена только в больших дозах (~ 3 г), обладает весьма широким спектром ПЭ.

Это создало предпосылки для создания препарата нового поколения — розувастатина. Для полного понимания его влияния на организм человека, его плеiotропных эффектов, как и возможных ПЭ, была разработана программа GALAXY. Это большая, многоэтапная, долговременная научная программа по изучению эффективности, переносимости и безопасности розувастатина у пациентов с различной патологией, связанной с атеросклерозом [10]. Основные задачи этой программы — проведение клинических исследований со статинами для изучения связи между оптимальным контролем липидов, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью; всего 18 многоцен-

тровых, рандомизированных, контролируемых исследований. В названии каждого исследования используется имя собственное космического объекта, что и послужило основанием назвать всю программу “Galaxy”. Из них следует отметить исследования, посвященные оценке суррогатных конечных точек (к.т.), которые разделены на три большие категории:

– Исследования розувастатина для изучения его эффектов на липиды и маркеры воспаления: COMETS (Comparative study with rosuvastatin in subjects with Metabolic Syndrome), DISCOVERY (Direct Statin Comparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy Alpha), ECLIPSE (Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subject: a Prospective Study of Efficacy and tolerability), EXPLORER (Examination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone), LUNAR (Limiting Undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin), MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), MERCURY II, ORBITAL (Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives Linked To Achievement of LDL Goals), POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolaemia), PULSAR (Prospective study to evaluate the Utility of Low dose of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin), STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin);

– Исследования влияния розувастатина на различные проявления атеросклероза: ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation);

– Исследования с “твердыми” к.т. по изучению влияния розувастатина на сердечно-сосудистую и общую смертность: AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure), JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).

Исследования, оценивающие эффект лечения атеросклероза розувастатином по показателям различных инструментальных методов. Чаще используются такие показатели, как толщина комплекса интима-медиа (КИМ), определение коронарного кальция и внутрикоронарный ультразвук [11].

В рамках проекта GALAXY выполнены 4 исследования с инструментальными к.т., в которых изучалась эффективность и безопасность розувастатина в дозах 20 и 40 мг/сут.: METEOR, ORION, ASTEROID и SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) [12,13], 3 из которых посвящены исследованию эффекта лечения розувастатином больных атеросклерозом с привлечением внутрисосудистого ультразвука (ASTEROID), доплерографии (измерение толщины КИМ) — (METEOR) и метода ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) — (ORION). Однако и оценка влияния розувастатина на “твердые” к.т. также дала обнадеживающие результаты. В рандомизированных исследованиях показано 30 % снижение уровня ХС ЛНП, при этом количество осложнений также снизилось на ~ 1/3 [14].

Если антиатеросклеротический эффект терапии розувастатином неизменно подтверждался, то позитивное его

влияние при тяжелых поражениях сердца не имело успеха. В этом плане характерно исследование CORONA.

В многоцентровом, международном (20 стран) исследовании принимали участие и ряд российских центров [<http://cardioline.ru/index.php/news/228/24/zakoncheno-issledovanie-CORONA>, 15]. В этом исследовании изучалось влияние розувастатина 10 мг/сут. по сравнению с плацебо на комбинированную к.т.: сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ или МИ, операция реваскуляризации и т. д., у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) ишемической этиологии. Это долгосрочное, рандомизированное, двойное слепое исследование у 4950 больных с ХСН > 60 лет. Исследование было спланировано таким образом, чтобы подтвердить или опровергнуть возможность применения статинов для повышения выживаемости пожилых больных с ХСН. Однако смертность больных с ХСН на фоне применения розувастатина не уменьшилась. В то же время частота развития ИМ и МИ в обеих группах (гр.), в т.ч. плацебо, оказалась неожиданно небольшой, а основной причиной смерти, очевидно, были фатальные аритмии у больных с выраженной ХСН. Частота госпитализаций по всем кардиологическим поводам была достоверно меньшей на фоне применения розувастатина. Важная проблема, которая решалась в этом исследовании, — безопасность у столь тяжелой категории пациентов. Показано, что назначение розувастатина у этой категории больных по безопасности не отличалось от плацебо.

Основной вывод исследования CORONA заключается в том, что при необходимости больному с ХСН может быть назначен розувастатин, который обладает высокой степенью безопасности [15].

Исследование AURORA [16] проведено у лиц с терминальной почечной недостаточностью (ХПН) (n=2776), 50–80 лет, находящихся на гемодиализе не < 3 мес. Основная задача этого исследования — оценить эффект розувастатина 10 мг/сут. по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события (ССС): нефатальный МИ, нефатальный ИМ, и сердечно-сосудистую смертность у больных с ХПН на гемодиализе независимо от исходных значений липидов. Вторичные к.т.: время от начала исследования до сердечно-сосудистой или несердечной смерти; время от начала исследования до операции реваскуляризации коронарных или периферических сосудов; переносимость и безопасность лечения, и экономический анализ. Хотя уровень ХС ЛНП снизился на 43 %, первичные к.т. в обеих гр. не различались за период наблюдения 3,8 года.

Особое значение для оценки плейотропных эффектов имело исследование JUPITER [17], в которое были включены ~ 15 тыс. пациентов > 55 лет из 500 центров в Великобритании и Канаде. Это были лица с низким сердечно-сосудистым риском (ССР), но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). В данном исследовании проводилась первичная профилактика атеросклероза у лиц без клиники ишемической болезни сердца (ИБС) с исходным уровнем ХС ЛНП не > 130 мг/дл (3,40 ммоль/л), но с повышением уровня СРБ > 2 мг/дл. Это первое столь крупное исследование со статинами, где маркер воспаления вынесен в критерии включения. В этом исследовании больные рандомизированы на прием розувастатина 20 мг/сут. или плацебо на период лечения до 5 лет (зарегистрировано 540 СССР). Как и в предыдущих проектах, в исследовании JUPITER использована комбинированная

к.т.: время первого большого СССР — коронарная смерть, МИ, ИМ, нестабильная стенокардия (НС) или операция реваскуляризации сосудов сердца. Из вторичных к.т. большой практический интерес представила оценка появления новых случаев СД 2 типа (СД-2), тромбогенных осложнений, а также риска переломов на фоне лечения розувастатином. Профессор Barter P, обсуждая проект, сказал: *“Уже на этапе оценки эффекта розувастатина у экспериментальных животных стало ясно, что синтезирована молекула, обладающая огромным потенциалом. Для полномасштабного овладения этим потенциалом потребуется скоординированная, многоплановая программа. Главной идеей этой программы станет идея, основанная на том, что успех в достижении суррогатных точек (снижение уровня ЛНП, общего ХС, триглицеридов) перерастет в улучшение исходов коронарной болезни сердца”*.

Испытание было остановлено, когда медиана длительности наблюдения была равна 1,9 годам (максимальная длительность наблюдения — 5 лет). Розувастатин снизил уровни ХС ЛНП на 50 % и уровни вЧСРБ на 37 %. Частоты первичной к.т. составили 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет наблюдения, соответственно, в группе розувастатина и плацебо: отношение рисков для розувастатина 0,56; 95 % доверительный интервал [ДИ]; 0,46–0,69 ($p<0,00001$), с соответствующими частотами 0,17 и 0,37 для ИМ ($p=0,0002$); 0,18 и 0,34 для МИ ($p=0,002$); 0,41 и 0,77 для реваскуляризации или НС ($p<0,00001$); 0,45 и 0,85 для комбинированной к.т. ($p<0,00001$); 1,00 и 1,25 для смерти от любой причины (ОС) ($p=0,02$). В группе розувастатина не было достоверного увеличения миопатии или рака, но была более высокая частота СД (по сообщениям врачей). Таким образом, у относительно здоровых людей без гиперлипидемии, но с повышенными уровнями вЧСРБ розувастатин достоверно уменьшил частоту основных СССР при достаточно неплохой переносимости. Информация по СД требует проверки.

И все же есть мнение, что исследование JUPITER предоставило только непрямую информацию о роли определения вЧСРБ для принятия клинических решений, т. к. в нем не сравнивались люди с известным и неизвестным уровнем вЧСРБ, и не проводилось сравнения терапии, основанной на СРБ, с терапией, руководствующейся другими ФР. Осталось также неизвестным, не оказывает ли статин такое же положительное действие у людей с уровнем вЧСРБ < 2 мг/л. Исследование продемонстрировало существенное (достоверное) уменьшение сердечных приступов и МИ при лечении этой группы, отобранной из первоначально скринированных > 89 тыс. человек. Однако оно не было спланировано для ответа на вопрос, было ли влияние на риск обусловлено уменьшением воспаления (по вЧСРБ) или уменьшением ЛНП. Статины снижают как ХС ЛНП, так и СРБ. Поэтому представленные сегодня результаты не могут определить, что — снижение ХС, уменьшение воспаления, или и то и другое, ответственны за эффекты, показанные в этой работе [18,19].

MERCURY I [20] — 16-недельное, открытое, рандомизированное исследование эффективности розувастатина в дозах 10–20 мг/сут. у пациентов, получавших ранее правастатин, аторвастатин и симвастатин в часто используемых дозировках; оценивался % достижения целевого уровня ЛНП согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) & NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel).

Одной из основных целей MERCURY I была оценка безопасности приема разных доз розувастатина.

Из 3140 пациентов 2492 были приглашены в открытую фазу исследования, где они получили розувастатин 10–40 мг/сут. и другие статины. На последнем визите 1939 (78 %) больных получали 10 мг/сут., 351 (14 %) больной — 20 мг/сут., 8 % — 40 мг/сут. розувастатина или другую гиполипидемическую терапию. К концу исследования 91 % больных достиг на фоне лечения розувастатином целевых уровней ХС ЛНП <3,0 ммоль/л. Увеличение доз розувастатина не привело к увеличению количества ПЭ. Только у 3 (<0,1 %) больных был зарегистрирован подъем активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 верхних пределов нормы (ВПН). У 4 (0,15 %) больных из 2837 было отмечено повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) > 10 ВПН. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая миопатии и рабдомиолиза. К 16 нед. лечения цель была достигнута у 86 % пациентов, получавших 10 мг/сут. розувастатина, у 80 % пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут. ($p<0,05$), у 72 % пациентов, получавших симвастатин 20 мг/сут. ($p<0,0001$), и только у 66 % пациентов, принимавших правастатин в дозе 40 мг/сут. ($p<0,0001$). Таким образом, в исследовании MERCURY I продемонстрирован больший гиполипидемический эффект применения розувастатина в стартовой дозе 10 мг/сут. для достижения целевого уровня ЛНП в ходе 16-недельного лечения по сравнению с другими статинами [20].

Более высокая эффективность применения розувастатина по 10 мг/сут. по сравнению с аторвастатином по 10 мг/сут., симвастатином по 20 мг/сут. и правастатином по 40 мг/сут. для достижения желаемого уровня липидов были подтверждены и в исследовании COMETS [21]. 18-недельное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование розувастатина и аторвастатина в дозе 10 мг/сут. (с повышением дозы до 20 мг/сут. через 6 нед. терапии) у пациентов с МС, повышенным уровнем ЛНП и 10-летним риском ССС >10 %.

Основной гипотезой этого исследования было сравнение гиполипидемической эффективности, переносимости и безопасности розувастатина и аторвастатина у больных с МС. В исследование был включен 401 пациент с МС согласно критериям NCEP АТР III. Исходный уровень ХС ЛНП во всех трех группах был довольно высоким (в среднем 4,4 ммоль/л). К 6 нед. исследования в группе больных на фоне приема 10 мг/сут. розувастатина было достигнуто достоверно большее снижение уровня ХС ЛНП (–42,7 %) по сравнению с группой, получавшей аторвастатин (–36,6 %) ($p<0,001$). Соответственно, существенно большее количество больных, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛНП: 83 % — на розувастатине, 72 % — на аторвастатине. В этом исследовании розувастатин несколько превосходил аторвастатин и по степени снижения СРБ — –18,2 % vs –16,1 %, хотя эти различия не были достоверными.

Лечение обоими препаратами переносилось одинаково хорошо. Частота развития ПЭ, при которых требовалось неотложное вмешательство, встречались с одинаковой частотой. Через 6 нед. наиболее частыми ПЭ были головные боли, боли в спине и миалгии, а через 12 нед. — миалгии, артралгии и боли в спине. Тяжелые несмертельные ПЭ отмечались у 3 больных (чувство дурноты, хондропатия — на фоне приема аторвастатина по 10 и 20 мг/сут., а также миалгия — при использовании розувастатина по 10 и 20 мг/сут.). Во всех случаях указанные ПЭ были преходящими. Во время исследования от осложнений ССЗ умерли 2 больных, оба в группе применения аторвастатина по 10 и 20 мг/

сут., но смерть в обоих случаях не была связана с приемом исследуемого препарата.

Таким образом, применение розувастатина по сравнению с аторвастатином в одинаковых дозах у больных с МС приводит к статистически значимо более выраженному снижению ХС ЛНП в крови и в целом большему положительному влиянию на липидный состав плазмы крови; такая терапия хорошо переносится больными. Полученные в ходе выполнения исследований MERCURY I и COMETS данные могут повлиять на тактику применения гиполипидемических средств для коррекции дислипидемии при МС.

О гиполипидемической эффективности розувастатина в дозе 20 мг/сут. в сравнении с аторвастатином (10, 20 мг/сут.) и симвастатином (20, 40 мг/сут.) у 1993 пациентов с высоким риском ИБС проведено 16-недельное, рандомизированное, открытое исследование MERCURY II. После вводного периода больные были переведены с лечения симвастатином и аторвастатином на прием розувастатина в дозах 10 или 20 мг/сут. на последующие 8 нед. Число пациентов, достигших уровня ХС ЛНП, по рекомендациям NCEP-АТР III, ранее применявших 10 мг/сут. аторвастатина и переведенных на аналогичную дозу розувастатина, увеличилось с 39 % до 70 %. При переводе больных с 20 мг/сут. аторвастатина на 20 мг/сут. розувастатина достижение целевых уровней ХС ЛНП увеличилось с 61 % до 81 %, с 20 мг/сут. симвастатина на 20 мг/сут. розувастатина — с 33 % до 70 % [22]. К 16-й нед. исследования отмечено снижение уровня ЛНП с 32,1 % до 53,7 %, апоВ с 25,0 % до 42,6 %. Эти результаты сопоставимы с более агрессивными целями снижения ХС, предложенными для пациентов с коронарной болезнью сердца [23].

В 6-недельном, открытом, рандомизированном исследовании STELLAR по оценке гиполипидемической эффективности различных доз розувастатина и других статинов также была подтверждена более высокая эффективность розувастатина в стартовой дозе 10 мг/сут. по сравнению с другими статинами. Розувастатин снижал уровень ЛНП; значимо увеличивал ЛВП, этот эффект сохраняется при увеличении дозы препарата; частота развития ПЭ была статистически неразличима в изучаемых группах.

Максимальный процент повышения уровня ХС ЛВП у больных, получавших розувастатин, составил 9,6 %, в то время как на фоне приема других статинов — 6,8 %. Достижение целевых уровней ХС ЛНП было максимальным и колебалось в пределах 82–89 %. В группе лечения аторвастатином 80 мг/сут. максимальный процент достижения целевых уровней ХС ЛНП составил 85 %.

В исследовании STELLAR у больных, лечившихся розувастатином 20 мг/сут., имело место несколько большее повышение уровня антиатерогенного белка апо А-1 (+8,8 %) по сравнению с аторвастатином. Существует несколько вероятных причин различного эффекта статинов на уровень ХС ЛВП, в частности, разное влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы на активность гликопротеина CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) и относительное повышение уровня ЛВП из-за снижения ЛНП [24].

Представляет интерес результаты исследования ASTEROID — 24-месячное, открытое, несравнительное исследование влияния розувастатина в дозе 40 мг/сут. на коронарную АБ с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Основной задачей исследования было — возможность регрессии объема АБ в коронарных артериях (КА) [25]. Исследование у 508 пациентов с коронарным атеросклерозом, которые

получали розувастатин 20 или 40 мг/сут. У больных, которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл, к лечению розувастатином была добавлена ионно-обменная смола колесевелам. Первичная к.т. исследования — процент изменения объема АБ в КА; в статистический анализ были включены результаты ВСУЗИ 349 пациентов.

Уменьшение относительного объема АБ в оцениваемом сегменте КА на 0,79 % (медиана) ($p < 0,001$); регресс атеросклеротических изменений по этому показателю наблюдался у 63,3 % пациентов. Уменьшение абсолютного объема АБ в наиболее пораженном сегменте КА протяженностью 10 мм на 9,1 % (медиана) ($p < 0,001$); регресс атеросклеротических изменений по этому показателю наблюдался у 78,1 % пациентов. Уменьшение общего объема АБ в оцениваемом сегменте КА на 6,8 % (медиана) ($p < 0,001$); регресс атеросклеротических изменений по этому показателю наблюдался у 77,9 % пациентов. Эффект терапии не зависел от пола и возраста, отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме.

Получены результаты исследования ORION, в котором была показана возможность качественного изменения АБ в сонных артериях (СА) на фоне лечения розувастатином в разных дозах (5 мг/сут. и 40 мг/сут.). Это было 24-месячное, рандомизированное, двойное слепое исследование по оценке прогрессирования каротидного атеросклероза у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС), получавших 5 мг/сут. или 40 мг/сут. розувастатина. Основным методом оценки эффективности гиплипидемической терапии разными дозами розувастатина — ЯМР АБ в СА. 33 пациента полностью завершили исследование. За 24 мес. лечения снижение уровня ХС ЛНП составило 38,2 % в гр. терапии розувастатином в дозе 5 мг/сут. и 59,9 % — в гр. агрессивной терапии 40 мг/сут. ($p < 0,001$). По данным ЯМР терапия розувастатином привела к значимому сокращению количества богатых липидами АБ на 41,4 % ($p = 0,05$), тогда как объем АБ в СА остался без изменений. На фоне терапии розувастатином в течение 2 лет отмечено существенное увеличение количества фиброзной ткани на $1,8 \pm 0,7$ % ($p = 0,02$) [26]. Вывод исследования ORION заключается в том, что лечение даже небольшими дозами розувастатина (5 мг/сут.) ассоциировано с уменьшением количества опасных, богатых липидами, АБ в СА, что связано со снижением риска развития ишемического МИ.

Влияние розувастатина на толщину КИМ изучалось в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, международном, клиническом исследовании МЕТЕОР, в котором розувастатин назначали в дозе 40 мг/сут. у 984 пациентов с ГХС, начальными признаками атеросклероза, отсутствием клинических симптомов этого заболевания и низким риском развития ИБС (10-летний ССР по Фремингемской шкале < 10 %). Субклинический атеросклероз в этом исследовании диагностировали при выявлении утолщения стенки СА (толщина КИМ $> 1,2$ и $< 3,5$ мм). Продолжительность исследования составила 2 года. Для оценки динамики толщины КИМ использовалось УЗИ в В-режиме. Для того чтобы обеспечить соблюдение этических норм при проведении данного плацебо-контролируемого исследования, в него включали пациентов из гр. низкого риска коронарных осложнений, которым обычно не назначают статины [27].

По результатам выше изложенных исследований можно сделать вывод о высокой эффективности розувастатина в снижении уровня ХС ЛНП уже в начальной дозе 5–40 мг/сут.; процент снижения составлял 47–51 %. В срав-

нительных исследованиях розувастатин несколько превосходит другие статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин). Переносимость и безопасность приема розувастатина по всему диапазону применяемых доз были хорошими.

Дополнительными исследованиями послужили: ANDROMEDA (A raNdomised, Double blind, double dummy, multicentre phase IIIb parallel group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin (10 mg and 20 mg) and atOrvastatin (10 Mg and 20 mg) in subjEcts with type II DiAbetes mellitus) и URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atrovastatin iN type 2 diabetes mellitUS subjects).

В многоцентровом, двойном слепом исследовании ANDROMEDA [28], проведенном в Великобритании, сравнивались эффекты розувастатина 10 мг/сут. и аторвастатина 20 мг/сут. на уровни липидов, апобелков и СРБ у 509 больных СД-2. В гр. больных, получавших розувастатин, было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 51,3 % (10 мг/сут.) и 57,4 % (20 мг/сут.) достоверно большее, чем на фоне приема аторвастатина на 39 % (10 мг/сут.) и 46 % (20 мг/сут.). Соответственно большее число больных СД достигли целевых уровней ХС ЛНП в гр. уже на начальной дозе розувастатина 10 мг/сут. (96 %) в сравнении с терапией аторвастатином 10 мг/сут. (79 %).

У больных, получавших розувастатин 10 мг/сут., было достигнуто достоверно большее снижение уровня СРБ — -34 %, по сравнению с больными, принимавшими 10 мг/сут. аторвастатина — -21,6 %. Не было зафиксировано ни одного случая клинически значимого подъема активности аспаратаминонотрансферазы (АСТ)/АЛТ/КФК за период активной 16-недельной терапии.

В Шведском исследовании URANUS [29], в котором участвовали 442 больных СД-2, также сравнивалась эффективность розувастатина 10–40 мг/сут. ($n = 221$) и аторвастатина 10–80 мг/сут. ($n = 221$). Период активной терапии продолжался 16 нед. Как и в исследовании ANDROMEDA, в этой работе большее число больных СД достигали целевых уровней ХС ЛНП уже на начальной дозе препаратов 10 мг/сут.: 81 % (розувастатин) и 65 % (аторвастатин). Лечение розувастатином и аторвастатином переносилось хорошо.

Таким образом, результаты законченной международной программы клинических, сравнительных исследований розувастатина GALAXY показали его преимущество в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в КА и магистральных артериях головы. Это делает розувастатин весьма перспективным лекарственным средством в профилактике тяжелых органических поражений у больных атеросклерозом, на всех стадиях его развития. Появление генерических форм розувастатина на российском фармацевтическом рынке вселяет надежду на то, что это эффективное средство станет доступным широкому кругу пациентов. Однако для этого необходимы клинические исследования с конкретными препаратами.

В России появился препарат — Мертенил® (ЗАО «ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС», Венгрия), единственный розувастатин в России с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям пациентов. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес. приема (30 табл.), повышает приверженность пациента лечению Мертенилом®. Доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препаратов у широких слоев пациентов. Назначение Мертенила® в эквивалентной дозе может сэкономить больному до 40 % стоимости лечения оригинальным препаратом.

Литература

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis — an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
2. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
3. Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8.
4. Van der Wal AC, Das PK, Bentzvan de Berg D, et al. Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989; 61: 166-70.
5. Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 585-94.
6. Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 539-55.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 492-510.
8. Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов. *Кардиоваск тер профил* 2009; 5: 92-102.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; 364(9438): 937- 52.
10. Сусеков А.Н. Программа клинических исследований розувастатина GALAXY. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2005; 4(4): 214-9.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. (REVERSAL Investigators). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 9(291): 1071-80.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahy I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-65.
13. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53,8.
14. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. *Lancet* 2005; 757-67.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
16. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder MD et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395-407.
17. Ridker PM and Jupiter Study. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108(19): 2292-7.
18. Ridker P, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Eng J Med* 2008; 359: 2195-207.
19. Hlatky MA. Expanding the Orbit of Primary Prevention — Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2.
20. Schuster H, Barter PJ, Cheung RC, et al. for the MERCURY I Study Group: Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705-13.
21. Stender S, Schuster H, Barter P, et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metabol* 2005; 7: 430-8.
22. Ballantyne C, Raichlen J, Cain VA, et al. Effect of switching high- and very high-risk patients to rosuvastatin from atorvastatin or simvastatin on achievement of new ATP III goals: MERCURY II. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6(1): W16-P-003.
23. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin Therapy Alters the Relationship Between Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in High-Risk Patients The MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) Trial. *JACC* 2008; 52: 626-32.
24. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.). Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152-60.
25. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahy I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-65.
26. Kjekshus J, Apetrei E, Barrion V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Eng J Med* 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201.
27. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. for the METEOR Study Group Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344-1353. Published online March 25, 2007
28. Betteridge DJ, Gibson M. Effect of rosuvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of ANDROMEDA study. *Atheroscler Suppl* 2004; 5: 107-8.
29. Berne C, Siewert-Delle A, URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 3: 4-7.

Поступила 30/09-2010

Алгоритмы антитромбоцитарной терапии у женщин

О.Н. Ткачева*, Т.В. Кирсанова, Н.В. Латышева

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова. Москва, Россия

Anti-platelet therapy algorithms in women

O.N. Tkacheva*, T.V. Kirsanova, N.V. Latysheva

V.I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Moscow, Russia

В обзоре обоснована разработка алгоритмов антитромбоцитарной терапии (АТТ) у женщин. Подробно рассмотрены специфические гендерные особенности гемостаза и патогенеза тромбозов. Выделены “женские” факторы риска развития тромботических осложнений: прием оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, менопауза и заместительная гормональная терапия. Подробно проанализировано значение АТТ в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Выделены “особые” показания для назначения ацетилсалициловой кислоты: преэклампсия, антифосфолипидный синдром, мигрень.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, тромбозы, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, преэклампсия, антифосфолипидный синдром.

The review is focussed on the evidence base for anti-platelet therapy (APT) algorithms in women. Gender-specific features of haemostasis and thrombosis pathogenesis are emphasized. The “female” risk factors for thrombotic events include oral contraceptive use, pregnancy and post-labour period, menopause, and hormone replacement therapy. The APT role in primary and secondary cardiovascular prevention among women is analyzed. The gender-specific indications for acetylsalicylic acid therapy include pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome, and migraine.

Key words: Cardiovascular disease, thromboses, anti-aggregant therapy, acetylsalicylic acid, pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome.

На современном этапе интенсивно развивается и вызывает большой научно-практический интерес проблема особенностей клинического течения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин, однако исследований гендер-специфических особенностей ССЗ пока немного. В течение длительного времени женщины недостаточно активно включали в многоцентровые, рандомизированные, клинические испытания (РКИ). В большинстве контролируемых, КИ участвовали только мужчины с учетом относительно раннего у них развития ССЗ и смертности [1].

Ключевым звеном развития сердечно-сосудистых событий (ССС) является тромбоз. В последние годы появились сведения о различиях в патогенезе и клиническом течении тромбозов у мужчин и женщин. Результаты исследования WHS (Women’s Health Study) продемонстрировали, что применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах является эффективным средством первичной профилактики инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин, но не у женщин. В то же время в профилактике острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

АСК имеет больший “успех” у женщин [2]. Эти данные послужили стимулом более подробного исследования механизмов гемостаза и тромбообразования у женщин. В 1999г Американская Ассоциация Сердца (АНА) и Американский Колледж Кардиологии (АСС) выпустили первые рекомендации по профилактике ССЗ специально у женщин [3].

У женщин также можно выделить специфические ситуации, которые ассоциированы с повышенным риском тромботических осложнений (ТО): беременность и ее осложнения, послеродовой период [4], прием гормональных контрацептивов [5], менопауза и заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [6], мигрень с аурой [7].

Активация тромбоцитов с последующим тромбообразованием является ведущим фактором развития и прогрессирования ССЗ, в связи с этим антитромботическая терапия (АТТ) становится основным звеном их профилактики и лечения. В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов является обязательным при вторичной профилактике ССЗ, а также первичной профилактике в группе (гр.) пациентов высокого риска

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: +79852118523

e-mail: tkacheva@rambler.ru

[Ткачева О.Н. (*контактное лицо) – руководитель терапевтического отделения, Кирсанова Т.В. – терапевт, нефролог отделения, Латышева Н.В. – научный сотрудник отделения].

[8,9]. АСК - Аспирин, эффективность и безопасность которой подтверждены результатами многочисленных, контролируемых исследований и мета-анализов, на сегодняшний день рассматривается как стандарт антиагрегантной терапии.

В последние годы появились сведения о различиях эффектов АСК у мужчин и женщин. У женщин имеются физиологические особенности, которые могут влиять на фармакокинетику, а, следовательно, эффективность и безопасность лекарственных препаратов. У женщин меньше индекс массы тела, меньше размер внутренних органов, больше относительное количество жира, ниже скорость клубочковой фильтрации. Имеются различия в активности ферментов системы цитохрома P450 у мужчин и женщин, а также в частоте побочных реакций, которые в 1,5 раза чаще встречаются у женщин [10]. В последние годы накоплен значительный опыт, который обуславливает необходимость внесения корректив в алгоритмы применения антиагрегантов в акушерской и гинекологической практиках.

В обзоре будет рассмотрена специфика гемостаза, описаны некоторые особенности патогенеза тромбозов у женщин, а также роль АСК в профилактике ССЗ, в т.ч. в специфических для женщин состояниях, ассоциированных с повышенным риском ТО. Предлагаемый обзор литературы обосновывает необходимость разработки алгоритмов АТТ у женщин.

Особенности гемостаза у женщин

Хорошо известна защитная роль эстрогенов, которые положительно влияют на эндотелий, обладают антиатерогенным эффектом, а, значит, снижают риск артериальных тромбозов. Андрогены же обладают проатерогенным эффектом [11]. В определенных ситуациях, связанных прежде всего с гиперэстрогемией, описано отрицательное влияние эстрогенов на сосудистую стенку, на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, что приводит к повышению свертывания крови и, как следствие, к тромбообразованию [12-14]. Печеночная продукция факторов свертывания находится под непосредственным влиянием половых гормонов. Постоянная гиперэстрогемия приводит к уменьшению секреции и, как следствие, снижению сыровоточного уровня фибриногена (ФБ), а также снижению уровней физиологических антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеин S и C [15].

В мета-анализе Kaptoge S., 2007, обобщающем результаты 31 исследования и охватившем 154211 пациентов, было показано, что уровень ФБ у женщин был в среднем на 0,12 г/л выше чем у мужчин [13]. У женщин достоверно выше протромбиновое время. Однако при моделировании тромбогенной ситуации на биологических моделях (мышях) выяснилось, что у мужских особей быстрее развиваются тромбозы, тромбы имеют большую протяженность и сопровождаются развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее вероятной причиной столь разного ответа на одни и те же факторы тромбообразования авторы исследования считают постоянный гормональный фон у мужчин и его пульсирующий характер у женщин, который обеспечивает адаптивные возможности к изменению баланса про- и антикоагулянтов [16].

Помимо изменений в плазменном звене гемостаза, необходимо отметить, что у мужчин более высокий уровень и больший размер тромбоцитов, несмотря на более низкую агрегационную способность. Женские тромбоци-

ты, имеют более высокую агрегационную способность [17-19]. Дополнительная обработка эстрогенами тромбоцитов, выделенных от мышей с удаленными яичниками, ускоряет их агрегацию [20-23].

Несмотря на то, что у “женских” тромбоцитов меньшее количество P_{1b}/P_{1a} рецепторов, они связывают больше ФБ в ответ на любые формы стимуляции. Под влиянием аденозиндифосфата (АДФ), тромбоксана (Tx) и катехоламинов, появление которых связано с повреждением эндотелия, “женские” тромбоциты быстрее формируют тромбоцитарный тромб [12].

Необходимо отметить, что усилению агрегации способствует тромбин, всегда появляющийся в результате свертывания крови в месте повреждения сосуда. Таким образом, возникновение как физиологической, так и патологической тромбоинемии приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов [12].

Следует отметить, что у женщин более развиты адаптивные реакции. Взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки приводит к повышению уровня простагличина и снижению Tx A₂. Постоянная активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов вызывает по механизму обратной связи более низкую их продукцию, что проявляется более низким количеством тромбоцитов у женщин в сравнении с мужчинами. В свою очередь, общеизвестен факт стимулирующего влияния андрогенов на тромбоцитарный росток, что служит основанием для назначения андроген-содержащих препаратов при тромбоцитопениях [12]. Суммарные данные о различиях в физиологии “женских” и “мужских” тромбоцитов представлены в таблице 1.

Специфические (“женские”) факторы риска (ФР) развития ТО

Оральные контрацептивы

Применение оральных контрацептивов (ОК) началось в 1956г, а уже через 5 лет в 1961г был описан первый случай венозного тромбоза [24]. Практически сразу после этого появились данные об активации тромбоцитарного звена гемостаза на фоне ОК [25]. На протяжении ~ 40 лет после этого на фоне активного внедрения ОК в широкую медицинскую практику периодически появлялись новые данные о развитии ТО на фоне их приема [5,26-27].

К настоящему времени достаточно подробно исследованы ОК-зависимые изменения различных параметров коагуляции [28-30]. Изменения системы гемостаза при приеме ОК в целом аналогичны таковым во время беременности [31].

Современные низкодозированные препараты вызывают незначительное (на 10-20 %) увеличение концентрации ФБ, факторов VII, VIII и X. Наряду с повышением активности прокоагулянтов происходит снижение активности и концентрации их ингибиторов. Снижается уровень антитромбина III, что связано с замедлением скорости его синтеза под воздействием эстрогенов, а также с интенсивным потреблением этого антикоагулянта для инактивации факторов свертывания крови, в то же время на 10-20 % снижается содержание протеина S [32]. ОК вызывают гиперагрегацию тромбоцитов, повышают синтез Tx A₂ в тромбоцитах и угнетают их реактивность к простагличину [33].

До последнего времени возникновение ТО на фоне приема ОК связывали исключительно с воздействием эстрогенного компонента препаратов на коагуляционный потенциал крови [34-36], однако появились публика-

Различия в физиологии “женских” и “мужских” тромбоцитов

Женщины	Мужчины
• Количество тромбоцитов меньше (постоянная активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов приводит по механизму обратной связи к снижению их продукции). • Тромбоциты имеют более высокую серотонин и адреналин индуцированную агрегацию (агрегация реализуется даже при малозначимых вмешательствах). • Тромбоциты связывают больше ФБ • Более развиты адаптивные реакции: взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки приводит к повышению уровня простагличина и снижению уровня Тх • У женских тромбоцитов меньшее количество IIb/IIIa рецепторов, которые связываются с ФГ, образуя соединения между активированными тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба.	• Количество тромбоцитов больше (за счет стимулирующего влияния андрогенов на тромбоцитарный росток) • Большой размер тромбоцитов • Более низкая агрегационная способность тромбоцитов

ции об увеличении относительного риска возникновения тромбозов на фоне приема прогестагенных ОК [5,37,38].

Беременность, послеродовой период

Во время беременности, начиная с 5-7 нед. и вплоть до 6 нед. после родоразрешения, возникает физиологическая гиперкоагуляция, обусловленная повышением функциональной активности тромбоцитов [39], значимым увеличением концентрации ФБ, VII, VIII, IX и X факторов. Концентрации протромбина, V и IX факторов во время беременности достоверно не увеличиваются, тогда, как фактор XIII снижается в ~ 2 раза. Активность таких естественных антикоагулянтов во время беременности, как антитромбин III и протеин С, незначительно снижается, тогда, как активность протеина S резко падает. Во время беременности отмечается уменьшение фибринолитической активности (ФЛА) плазмы. Угнетение ФЛА связано с существенным увеличением ингибиторов: ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ПАИ-1), который вырабатывается эндотелием, и ПАИ 2-го типа (ПАИ-2), который вырабатывается плацентой [40-42].

Гиперкоагуляция при беременности обеспечивает эффективную имплантацию яйцеклетки, адекватное соединение плаценты с маткой и остановку кровотечения во время родов. Однако необходимо учитывать, что даже физиологически протекающая беременность является протромбогенным состоянием. Тогда как при наличии других сопутствующих факторов тромбогенный риск увеличивается.

Важнейшая роль в возникновении артериальных и венозных тромбозов во время беременности принадлежит антифосфолипидному синдрому (АФС), а также наследственным факторам, основными и бесспорными из которых являются гомозиготная мутация V фактора Leiden, гомозиготная мутация протромбина или сочетание их гетерозигот, а также дефициты антитромбина III, протеина S и C. По современным представлениям, при наличии гетерозиготной мутации V фактора риск тромбоэмболии (ТЭ) легочной артерии возрастает в 9 раз, тогда как при гомозиготной — в 34 [43-51]. С начала 90-х годов XX века наряду с открытием наиболее распространенных наследственных тромбофилий активно ведутся исследования, направленные на выяснение их роли не только в структуре тромбозов, тромбофилических осложнений, но и в структуре невынашивания беременности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и преэклампсии [52].

Преэклампсия по своей сути является ТО беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция во время беременности трансформируется в патологическую. При преэклампсии происходит увеличение размеров тромбоцитов, регистрируется снижение их концентрации и продолжительности жизни по сравнению с таковыми у здоровой беременной. In vivo тромбоциты являются активированны-

ми, у них повышена экспрессия молекул клеточной адгезии (P-селектина и CD63), увеличена концентрация β-тромбоглобулина сыворотки и Тх А₂ в крови. В дополнение к повышению концентрации циркулирующего Тх А₂ тромбоциты больных преэклампсией резистентны к действию простагличина. Концентрация ионизированного Ca²⁺ внутри тромбоцитов при преэклампсии повышена по сравнению с таковой при нормальной протекающей беременности [53]. Преэклампсия также характеризуется и провоспалительными изменениями, характерными для синдрома системного воспалительного ответа. Все эти изменения в тромбоцитарном звене гемостаза, а также выявление провоспалительных цитокинов в сочетании с маркерами острой фазы воспаления послужили основанием для обширных исследований назначения АСК для профилактики преэклампсии.

Состояние гиперкоагуляции во время беременности компенсируется многими факторами, в т. ч. протеином С и антитромбином III, уровни которых снижаются незначительно. Однако этот баланс является нестойким, физиологический процесс послеродового отторжения плаценты сопровождается большим выбросом тромбопластина и резким выключением поступления в кровоток матери плацентарных антикоагулянтов, что приводит к активации всех компонентов гемостаза. Повреждение эндотелия сосудов также вызывает активацию системы гемостаза. Таким образом, послеродовой период не менее опасен в плане венозных и артериальных тромбозов. Необходимо отметить, что частота послеродовых НМК в 7 раз выше дородовых, при этом суммарная распространенность ишемических инсультов (ИИ) во время беременности или в ранний послеродовой период составляет 34,2 на 100 тыс. родов. Несколько ниже показатели распространенности инфарктов (ИМ): 1-10 случаев на 100 тыс. родов [44].

Считается, что тромбофический риск увеличивается при выполнении кесарева сечения. Большая интенсификация внутрисосудистого свертывания крови у женщин, перенесших кесарево сечение, находит подтверждение в обнаружении очень высоких концентраций продуктов деградации фибрина, растворимых комплексов фибринмономеров, резкого снижения активности анти-тромбина II [54]. Такое состояние вызвано значительным поступлением в сосудистое русло тканевого тромбопластина, ведущего к образованию тромбина, который при наличии неадекватной реакции фибринолитического звена гемостаза и низкого антикоагулянтного потенциала крови приводит к превращению ФБ в фибрин. Последний осаждается в местах замедленного кровотока и создает угрозу ТЭ. Частота послеродовых тромбозов глубоких вен в ~ 2 раза выше дородовых [55].

Менопауза, прием ЗГТ

После наступления менопаузы увеличивается риск ССЗ независимо от возраста женщины. Прежде всего, это связано с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов в результате атерогенной трансформации липидного спектра крови, а также увеличения распространенности ожирения и сахарного диабета [56-58]. В период менопаузы значительно повышается уровень гомоцистеина, который в последние годы рассматривается как независимый ФР атеросклероза и тромботических состояний. Показано, что с возрастом усиливается и коагуляционный потенциал — возрастает концентрация ФБ, факторов VII, VIII и других прокоагулянтов, снижается концентрация и активность антитромбина III, протеина С, повышается прочность тромботических сгустков за счет замедления ФЛА, связанного с повышением активности ПАИ-1 [59-61].

Причины повышения коагуляционного потенциала у женщин в менопаузе широко обсуждаются. Полагают, что после наступления физиологической гипострогемии увеличивается стимулирующее влияние андрогенов на синтез прокоагулянтов в печени. В связи с прогрессированием атеросклероза не исключено снижение антикоагулянтной активности эндотелия, а также снижение фибринолитического потенциала, в результате чего вторичные отложения фибрина на атеросклеротических бляшках не поддаются разрушению. Вследствие тромбоцитоза в период менопаузы возникает гиперагрегация тромбоцитов [59]. Характер потенциального воздействия ЗГТ на частоту ССЗ остается спорным. Сомнения в безопасности ЗГТ появились после публикации результатов исследования WHI (Woman's Health Initiative), свидетельствовавших о повышении риска ишемической болезни сердца (ИБС) и рака молочной железы среди пользователей ЗГТ, включающей эстрогены и синтетический прогестин. Однако проведенные с тех пор более детальные анализы данных WHI показали, что увеличение риска ИБС не является статистически достоверным при своевременном начале ЗГТ (не > 1 г после окончания менструальной функции) [62].

Внимание на значение ЗГТ как ФР тромбозов было обращено в начале 1990 г. В более ранних исследованиях сравнительный риск развития тромбозов глубоких вен при назначении ЗГТ оценивали в 0,6-0,8 при популяционном 1,0 [63-64]. Позднее, риск был признан более значимым, достигающим 2,1-3,6 [65].

В то же время, абсолютный риск развития тромбозов на фоне ЗГТ остается достаточно низким, не сравнимым с преимуществами этой терапии. Риск развития ТЭ осложнений в популяции женщин 45-65 лет составляет 1:10 тыс., а смертность 1:1 млн., тогда как у женщин на ЗГТ 1-3:10 тыс., 1-3 на 1 млн., соответственно, напротив, смертность от ИМ на ЗГТ 20-30:10 тыс. по сравнению с 30-50:10 тыс. без ЗГТ [66-67].

В настоящее время хорошо изучено влияние ЗГТ на систему гемостаза. Происходит снижение активности и концентрации антитромбина III, повышение фактора VII, однако наряду с прокоагулянтными изменениями отмечено повышение ФЛА плазмы за счет снижения ПАИ-1 у пациенток, находящихся на терапии конъюгированными эстрогенами в сочетании с прогестагенами. Есть данные, об активации функциональной активности тромбоцитов на фоне лечения ЗГТ, это связывают с неспецифическим стимулирующим влиянием на агрегацию

[68]. В случае комбинированной ЗГТ нельзя исключать влияние на гемостаз прогестагенных компонентов, однако сведения о достоверной связи гиперкоагуляции с прогестагенным компонентом ЗГТ пока отсутствуют.

К сожалению, большинство исследований, свидетельствующих о несомненном увеличении частоты венозных тромбозов на фоне ЗГТ, были выполнены у пациенток, принимавших конъюгированные эвквинные эстрогены, не соответствующие современным эстрогенным компонентам ЗГТ. Многие авторы считают, что трансдермальный путь является более безопасным ввиду исключения первичного пассажа через печень и соответствующей индукции синтеза прокоагулянтов [6,69-71].

Особенности фармакологических свойств АСК у женщин

Основной механизм действия АСК — неселективная инактивация фермента циклооксигеназы (ЦОГ) типа 1 тромбоцитов, в результате чего нарушается синтез простагландинов, в т.ч. и простагличина эндотелиальными клетками, а также Tx A_2 в тромбоцитах. Малые и средние дозы АСК, при достаточном эффекте на образование Tx , минимально угнетают синтез простагличина как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. АСК может иметь и другие воздействия на процесс коагуляции крови, повышая ФЛА и снижая концентрацию в крови зависимых от витамина К факторов свертывания (II, VII, IX, X) [59].

Известно, что у женщин более высокая биодоступность АСК за счет более медленного клиренса и более длительного пути выведения. У мужчин, наоборот, более выраженная активность метаболизма АСК за счет конъюгации с глицином и глюкуроновой кислотой [10]. Оказывается, применение ОК способствует конъюгации АСК с глицином и глюкуроновой кислотой. Таким образом, различия в биодоступности АСК исчезает у женщин, принимающих гормональные контрацептивы. Исследования *in vitro* подтвердили, что АСК в большей степени ингибирует агрегацию тромбоцитов (АТ) у мужчин, чем у женщин. Тестостерон *in vitro* усиливает АСК-индуцированное ингибирование АТ, тогда как у эстрадиола такое влияние отсутствует [12].

Стоит отметить возможность возникновения резистентности к АСК. Проведен целый ряд исследований, подтверждающих более высокую частоту резистентности к АСК у женщин [72,73]. Среди причин устойчивости к АСК рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена ЦОГ-1, возможность образования Tx A_2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются АСК.

Для определения причин женской АСК-резистентности изучили тромбоциты, полученные от 571 мужчины и 771 женщины до и после назначения малых доз АСК в течение 14 сут. [74]. При этом, функция тромбоцитов *in vitro* у женщин и мужчин не отличалась между собой, однако при оценке агрегационной способности, она оказалась выше у женских тромбоцитов и не достигала нужного терапевтического снижения. У 106 женщин даже назначение высоких доз АСК (325 мг/сут.) в течение 2 нед. не дало оптимального снижения АДФ-индуцированной АТ. Резистентность к АСК была также отмечена у пациентов с высоким уровнем холестерина (ХС) > 220 мг/дл.

Таблица 2

Крупнейшие РКИ по изучению эффективности АСК в первичной профилактике ССЗ

Исследование	Популяция пациентов	Возраст (годы)	Доза АСК
BDT (1988)	Здоровые мужчины врачи (n=5139)	50-78	500 мг/сут.
PHS (1989)	Здоровые мужчины врачи (n=22071)	40-84	325 мг/сут.
HOT study (1998)	Мужчины и женщины с ДАД 100-115 мм рт.ст. (n=18790)	50-80	75 мг/сут.
TPT (1998)	Мужчины с высоким риском ССЗ (n=5499)	45-69	75 мг/сут.
PPP (2001)	Мужчины и женщины с ≥ 1 высоким риском ССЗ (n=4495)	50-80+	100 мг/сут.
WHS (2005)	Здоровые женщины (n=39876)	≥ 45	100 мг/сут.

Таблица 3

Результаты крупнейших РКИ с участием женщин по изучению эффективности АСК в первичной профилактике ССЗ у женщин

РКИ	Жен	Муж	Доза АСК	ССЗ		ИМ		ОНМК	
				Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж
PPP	2583	1912	100 мг/сут.	0,66 (0,36-1,23)	0,74 (0,45-1,22)	1,37 (0,47-3,95)	0,5 (0,24-1,03)	0,56 (0,21-1,51)	0,78 (0,34-1,78)
HOT	8883	9907	75 мг/сут.	0,81 (0,63-1,05)	0,83 (0,67-1,02)	0,83 (0,51-1,36)	0,57 (0,41-0,51)	0,81 (0,56-1,16)	1,17 (0,87-1,57)
WHS	39876	-	100 мг/сут. через день	0,91 (0,80-1,03)		1,03 (0,84-1,25)		0,83 (0,7-1)	
						0,68 > 65 лет			

Исследования механизмов резистентности к АСК продолжаются. Недавно было показано, что тромбоциты, резистентные к АСК, отличаются по уровню экспрессии протеинов энергетического метаболизма, цитоскелета, окислительного стресса (ОС) и апоптоза, что может объяснить их особенности ответа на АСК [12].

Использование АСК у женщин

Первичная профилактика

Эффективность антиагрегантов для первичной профилактики ССЗ у мужчин хорошо изучена (таблица 2). Этому вопросу посвящены крупные РКИ. Наиболее значимыми среди них: PHS (Physician's Health Study) [75], BDT (British Doctor's Trial) [76], TPT (Thrombosis Prevention Trial) [77], HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial) [78] и PPP (Primary Prevention Project) [79]. Данные этих исследований убедительно показывают, что применение АСК у мужчин приводит к снижению риска первого ИМ на треть, а других сосудистых событий, включая ОНМК, на 15 %. В исследовании HOT АСК снижала фатальные и нефатальные ИМ на 36 %; при этом гендер-специфический анализ не обнаружил достоверного снижения ИМ у женщин. В исследовании PPP АСК снижала ССС на 23 % у мужчин и женщин; однако у женщин доказательная база гораздо меньше. Женщин не включали в исследования PHS, BDT и TPT.

Первым клиническим испытанием, предназначенным для изучения эффективности АСК в профилактике ССЗ исключительно у женщин, стало исследование WHS [2]. В таблице 3 представлены данные 3 основных крупных РКИ с точки зрения гендерного анализа.

Исследование WHS — двойное слепое РКИ, в ходе которого оценивались риск и польза применения АСК для первичной профилактики ССЗ у женщин. В исследовании участвовали 39876 женщин, которые принимали АСК 100 мг/сут. через день или плацебо. Средний период наблюдения составил 10 лет. По данным WHS, прием

АСК приводит к снижению риска ОНМК — ОР 0,83, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69-0,99. Самый значительный эффект наблюдался при ИИ — ОР 0,76, 95 % ДИ 0,63-0,93, в то время как значимого снижения общего числа кардиоваскулярных осложнений (КВО) и уровня смертности получено не было.

Для того чтобы выделить данные из различных клинических испытаний, относящиеся к женщинам, был выполнен мета-анализ [80]. В него вошли 95456 пациентов, 51342 (53 %) из которых были женщины. Терапия АСК вызвала статистически значимое 12 %-ное снижение риска КВО — отношение шансов (ОШ) = 0,88 и 17 %-ное снижение риска МИ (ОШ = 0,83), при этом риск ИИ снижался на 24 % (ОШ = 0,76); смертность от ССЗ не изменилась. У мужчин терапия АСК приводила к статистически значимому 14 % снижению риска КВО (ОШ = 0,86) и 32 % снижению риска ИМ (ОШ = 0,68). Отсутствовало статистически значимое влияние приема АСК на риск МИ и смертность от ССЗ. Прием АСК приводил к одинаковому повышению риска кровотечения у женщин (ОШ = 1,68) и мужчин (ОШ = 1,72).

Эти значимые различия привели к созданию специальных рекомендаций АНА (последняя редакция в 2007г) по профилактике ССЗ у женщин [81]. В качестве первичной профилактики АСК в низких дозах (70-325 мг/сут.) рекомендуется принимать всем женщинам > 65 лет для снижения риска ИМ и МИ (женщинам с высоким риском при отсутствии противопоказаний, женщинам с умеренным риском, если преимущества от такой профилактики превосходят риск кровотечения). АСК рекомендована женщинам < 65 лет с высоким риском для профилактики МИ. Женщинам < 65 лет с умеренным и низким риском АСК может применяться для профилактики МИ, если преимущества от такой профилактики превосходят риск кровотечения. Здоровым женщинам < 65 лет не рекомендуется назначать АСК для профилактики ИМ. В то же время АСК рекомендована всем мужчинам > 45 лет для профилактики ИМ.

Использование двух антиагрегантов не рекомендуется для первичной профилактики даже у пациентов с высоким риском из-за высокого риска кровотечения.

Вторичная профилактика

Эффективность АСК во вторичной профилактике подробно изучена как у мужчин, так и женщин. Крупнейший мета-анализ АТТ (Antithrombotic Trialists' Collaboration), в котором были проанализированы 195 РКИ, 135 тыс. больных с установленными ССЗ, показал, что применение АСК снижает риск повторных ССС на 22 % [82]. Эффективность АСК при вторичной профилактике была также продемонстрирована в отдельных подгруппах: ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST; у пациентов после стентирования и с заболеваниями периферических артерий. Все результаты были получены в ходе исследований, в которых участвовали и мужчины и женщины. В ходе последующего анализа не было выявлено гендерных различий в эффективности АСК во вторичной профилактике. Специальные исследования для женщин не проводились.

Хорошо известно, что безопасность и переносимость терапии АСК значительно повышается при использовании ("покрытых") кишечнорастворимых форм АСК (Аспирин® Кардио, Байер ХелсКэр АГ, Германия). Следует подчеркнуть, что эффективность этой формы АСК в первичной и вторичной профилактике доказана в крупных РКИ: ISIS-2 (2nd International Study of Infarct Survival) [83], PPP [79] и WHS [2].

При сравнении безопасности различных «улучшенных» форм ацетилсалициловой кислоты (например, с контролируемым высвобождением, локальными (накожными), буферными с антацидами, кишечнорастворимыми и др.) с использованием эндоскопии достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ определяется именно при применении кишечнорастворимых форм Аспирина [20]. В свою очередь лучшая переносимость кишечнорастворимых форм (Аспирин® Кардио) ведет к уменьшению случаев отказа от ежедневного долгосрочного приема препарата и повышению приверженности лечению [20,21].

Специфические «зоны влияния» АСК у женщин

Преэклампсия

В настоящее время выполнено > 50 исследований по поводу эффективности и безопасности приема АСК для профилактики преэклампсии. Их результаты показали, что применение антиагрегантов снижает риск развития преэклампсии, предотвращает преждевременные роды, а также снижает неонатальную смертность. Мета-анализ 39 РКИ Аспирина® (30 563 женщины) проведенный в 2000 г. [84], в котором применение Аспирина® сравнивалось с приемом плацебо или с отсутствием лечения у беременных с высоким и умеренным риском развития преэклампсии, показал, что Аспирин® снижает как риск развития преэклампсии на 15 % (32 исследования, 29 311 женщин), так и риск гибели ребенка — на 14 % (30 исследований, 30 093 женщины). Относительная польза лечения не зависела от степени риска развития преэклампсии, срока беременности на момент включения в исследование. По частоте выполнения кесарева сечения (17 РКИ), уровню материнской смертности (2 РКИ) и частоте развития материнских осложнений (9 РКИ) гр. не различались. В гр. Аспирина® неонатальная смертность и число случаев преждевременных родов были меньше,

чем в гр. плацебо. По частоте возникновения внутриутробной задержки развития плода (25 РКИ), внутрижелудочковых кровоизлияний (8 РКИ) и кровотечений иной локализации у новорожденных (6 РКИ), а также по показателям развития детей гр. не различались (1 РКИ). Таким образом, у беременных с высоким и умеренным риском развития преэклампсии применение АСК предотвращает это осложнение [85].

При умеренном и высоком риске развития преэклампсии прием антиагрегантов безопасен и приводит к статистически значимому снижению частоты развития неблагоприятных исходов у беременных, а также плода. Полученные результаты позволили рекомендовать широкое применение Аспирина® в низких дозах (75 мг/сут.) при повышенном риске развития преэклампсии, начиная с 12 нед беременности. Такое лечение, по мнению авторов мета-анализа, наиболее эффективно у беременных с преэклампсией в анамнезе, АГ, СД и заболеваниями почек, может быть эффективным и при наличии менее весомых ФР.

В мета-анализе, проведенном в 2007г. и обобщающем данные 17 РКИ, также была доказана эффективность и безопасность АСК при беременности в гр. высокого риска по развитию преэклампсии [86]. По данным мета-анализа, АСК на ~ 10 % снижает вероятность развития преэклампсии. Авторы обращают внимание на то, что для такого назначения нужны строгие показания и необходим лабораторный контроль за показателями АТ. В настоящее время нет однозначного ответа о сроках прекращения приема АСК перед родами, о возможности сочетания Аспирина® с антикоагулянтами. Предположительно, в связи с необратимым угнетением АТ, прием АСК стоит продолжать до 34 нед.

Антифосфолипидный синдром

Аспирин используется для профилактики неблагоприятных исходов беременности при АФС, частота которого в общей популяции составляет 5 %. При этом до 70 % больных АФС — женщины. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности частота АФС достигает 27-42 %. Основным проявлением АФС является тромбоз. Опасность же ТО у женщин с АФС во время беременности и в послеродовом периоде существенно возрастает.

Основным показанием для назначения Аспирина® при АФС служит синдром потери плода. Антикоагулянтная терапия считается необходимой с самых ранних сроков гестации. При этом клинические или лабораторные признаки дефектной глубины инвазии трофобласта, нарушения антикоагулянтной функции плаценты с локальной активацией внутрисосудистого свертывания крови могут отсутствовать на ранних сроках, а более позднее назначение терапии не определяет исход беременности. В анализе исходов беременности в зависимости от проводимой терапии, было продемонстрировано, что терапия гепарином в сочетании с низкими дозами Аспирина® наиболее эффективна [87].

С появлением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) появились сообщения об их изолированной эффективности и безопасности при акушерской патологии у больных с АФС [86-92]. Были оценены исходы беременности у 40 женщин с акушерской патологией (≥ 3 случая потери плода) и верифицированным АФС. Женщины с момента установления беременности были разделены на две гр.: в первой проводилась терапия только внутривенным (в/в) иммуноглобулином, во второй НМГ в сочетании с низкими дозами Аспирина® [91]. Пациентки, получавшие

Исходы беременности при АФС в зависимости от терапии

Автор, год	Терапия	Число беременностей (абс.)	Живорождение (%)
Hasegawa, 1992	Без лечения	12	8
Many, 1992	Без лечения	102	7
Rai, 1997	Без лечения	20	10
Laskin, 1997	Плацебо	46	52
Patisson, 2000	Плацебо	20	85
Tchobroutsky, 1988	Аспирин	15	87
Out, 1992	Аспирин	16	81
Balash, 1993	Аспирин	15	93
Silver, 1993	Аспирин	22	100
Kutteh, 1996	Аспирин	25	44
Lima, 1996	Аспирин	27	74
Grunder, 1997	Аспирин	37	76
Rai, 1999	Аспирин	45	42
Le Thi Huong, 2001	Аспирин	17	65
Rosove, 1990	Гепарин	15	93
Ruffatti, 1997	Гепарин	53	100
Branch, 1992	Гепарин+Аспирин	19	74
Cowchok, 1992	Гепарин+Аспирин	12	75
Many, 1992	Гепарин+Аспирин	23	69
Kutteh, 1996	Гепарин+Аспирин	50	80
Lima, 1996	Гепарин+Аспирин	7	86
Granger, 1997	Гепарин+Аспирин	16	56
Rai, 1997	Гепарин+Аспирин	45	71
Backos, 1999	Гепарин+Аспирин	150	71

НМГ и Аспирин®, имели больший процент живорождения по сравнению с теми, кто получал в/в иммуноглобулин. При изучении исходов беременности у женщин с антифосфолипидными антителами [88] было показано, что женщины в отсутствие акушерской патологии и тромбозов в превентивном назначении антиагрегантов не нуждаются, тогда как при клинически манифестном АФС показано раннее назначение низких доз АСК в сочетании с НМГ с продолжением этой терапии в послеродовом периоде не < 6 нед. (таблица 4).

Большим с высоким уровнем антифосфолипидных антител в сыворотке крови, но без клинических признаков АФС, в т.ч. у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе, можно ограничиваться назначением небольших доз Аспирина® (75-100 мг/сут.) [93-95]. Эти больные требуют тщательного динамического клинического и лабораторного наблюдения, т.к. риск ТО у них весьма высок.

Мигрень

Хорошо изучена эффективность Аспирина® для купирования приступов мигрени. Однако его прием в антиагрегантных дозах также может использоваться для снижения частоты приступов мигрени. Механизм действия Аспирина® в этой ситуации известен не до конца. В многочисленных исследованиях было показано, что мигрень является независимым ФР развития ОНМК [7,96-98]. Общий риск ИИ у пациенток с мигренью с аурой составил 2,27 [83]. Сочетание мигрени с аурой, приема ОК и курения повышает риск ИИ в 34 раза [99]. В последние годы появились данные о сосудистых механизмах мигрени, роли эндотелиальной дисфункции и воспаления в генезе этого заболевания. В свете этих данных, возможно, эффективность Аспирина® в профилактике мигрени основана

на его антиагрегантном действии и улучшении реологических свойств крови.

Несмотря на то, что частота мигрени у женщин значительно превышает таковую у мужчин, самые крупные исследования эффективности низких доз Аспирина® для профилактики мигрени проводились исключительно с участием мужчин. В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования PHS [75] было показано, что при оценке через 60 мес. приема Аспирина®, частота мигрени в основной гр. составила 6 %, а в гр. плацебо 7,4 %. Эти данные свидетельствуют о статистически значимом 20 %-ном снижении частоты мигрени на фоне приема Аспирина®. Частота головной боли напряжения не изменилась в обеих гр.

Впервые эффективность Аспирина® для профилактики мигрени у женщин была оценена в ходе упомянутого ранее исследования WHS [2]. В этом исследовании 1000 женщин с частыми приступами мигрени принимали Аспирин® в дозировке 100 мг через день (n=525), либо плацебо (n=476). В гр. женщин, принимавших Аспирин®, было отмечено небольшое снижение частоты приступов мигрени при оценке через 36 мес. — 59,6 % участниц отметили улучшение в основной гр. и 56,4 % в гр. плацебо (ОШ=1,13, 95 % ДИ 0,86-1,48), а также снижение интенсивности и длительности головной боли. Эти различия не достигали, однако, статистической значимости. Таким образом, прием Аспирина® в низких дозах приводит к небольшому снижению частоты приступов мигрени у женщин среднего возраста.

Необходимо признать, что Аспирин® обладает лишь умеренной эффективностью в профилактике мигрени. Однако, в свете новых патогенетических данных, возможно, в ближайшее время будут проведены исследования

эффективности сочетанной профилактической терапии при мигрени — сочетание Аспирина® и профилактического препарата другого класса.

Заключение

Многочисленные литературные данные обосновывают необходимость разработки алгоритмов АТТ у женщин.

Литература

1. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1571-2.
2. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1293-304.
3. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *JACC* 1999; 33(6): 1751-5.
4. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
5. World Health Organization Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
6. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
7. Kurth T, Slomke M, Kase C, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women. *Neurology* 2005; 64: 1020-6.
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print].
9. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109(5): 672-93.
10. Ho PC, Triggs EJ, Heazlewood V, et al. Determination drugs in Plasma by High Performance Liquid Chromatography *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:675-84.
11. Liu Y, Ding J, Bush T. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 489-94.
12. Bailey AL, Scantlebury DC, Smyth SS. Thrombosis and Antithrombotic Therapy in Women Arteriosclerosis. *Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 284.
13. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 867-79.
14. Bushnell CD, Hurn P, Colton C, et al. Advancing the study of stroke in women: Summary and recommendations for future research from an NINDS-sponsored multidisciplinary working group. *Stroke* 2006; 37: 2387-99.
15. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
16. Peters LL, Cheever EM, Ellis HR, et al. Large-scale, high-throughput screening for coagulation and hematologic phenotypes in mice. *Physiol Genomics* 2002; 11: 185-93.
17. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 748-54.
18. Haque SF, Matsubayashi H, Izumi S, et al. Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering. *Endocr J* 2001; 48: 33-41.
19. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975; 253: 355-7.
20. Uzunova A, Ramey E, Ramwell PW. Effect of testosterone, sex and age on experimentally induced arterial thrombosis. *Nature* 1976; 261: 712-3.
21. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Androgen-mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol* 1977; 232: H381-5.
22. Leng XH, Hong SY, Larrucea S, et al. Platelets of female mice are intrinsically more sensitive to agonists than are platelets of males. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 376-81.
23. Leng XH, Zhang W, Nieswandt B, Bray PF. Effects of estrogen replacement therapies on mouse platelet function and glycoprotein VI levels. *Circ Res* 2005; 97: 415-7.
24. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 2: 1146-7.
25. Poller L, Priest C, Thomson J. Platelet aggregation during oral contraception. *Br Med J* 1969; 4: 273-4.
26. Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 91-5.
27. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-7.
28. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 612-8.
29. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *BMJ* 1986; 292: 526.
30. Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effect of lowering estrogen content. *Lancet* 1980; 1: 1097-101.
31. Саидова Р.А., Макацария А.Д., Джангидзе М.А. Гормональные контрацептивы — оптимальный выбор. *РМЖ* 1999; 7(18): 878-82.
32. Comp PC. Thromboembolic mechanisms of OCs. In: Benefits and risks of Ocs: A Current Perspective. Symposium Monograph. New Jersey 1997; 5-9.
33. Пузырькова И.А. Гемостазиологический скрининг при гормональной контрацепции. *Акуш и гин* 1999; 2: 34-7.
34. Newton JR. Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestagens. *Human Reproduction Update* 1995; 1: 231-63.
35. Speroff L, Decherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The advisory Board for the New Progestins. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1034-47.
36. Olivieri O, Friso S, Manzato F, et al. Resistance to Activated Protein C, Associated with Oral Contraceptives Use; Effect of Formulations, Duration of Assumption, and Doses of Oestrogen-Progestins. *Contraception* 1996; 54: 149-52.
37. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular diseases in women taking oral contraceptives. *N Engl J Med* 1972; 286: 1395-8.

Целесообразность специального подхода к назначению антиагрегантной терапии обоснована особенностями женского гемостаза, наличием специфических ФРТО, а также особенностями фармакокинетики и фармакодинамики АСК у женщин. В настоящее время назначение АСК у женщин показано не только для первичной и вторичной профилактики ССЗ, но и в таких особых случаях, как преэклампсия, АФС, мигрень.

- cular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
38. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
 39. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. Москва 1987; 288 с.
 40. Boda Z, Laszlo P, Pliegler G, et al. **Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy.** *Orvosi Hetilap* 1998; 139: 3113-6.
 41. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
 42. Rey E, Kahn RS, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
 43. Branch DW, Andres R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-5.
 44. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29-34.
 45. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8.
 46. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 517-24.
 47. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. **Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia.** Results of a large scale, care-controlled study. *Hypertension* 2005; 46: 1270-4.
 48. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. **Lowmolecular- weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder.** *Blood* 2004; 103: 3695-9.
 49. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28.
 50. Макацария А.Д. Гемостазиологические аспекты акушерских кровотечений. *Акуш и гинек* 1985; 1: 22-8.
 51. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбозов. *Пробл гематол* 1996; 3: 5-15.
 52. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *J Thromb Haemost* 1999; 82 (2): 634-41.
 53. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Thromb. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Haemostasis* 1997; 77: 1096-103.
 54. Гаспарян С.А., Модина М.А., Чотчаева С.М., Лифенко Р.А. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом и осложненном течении беременности. Матер Второго Межд Конгресса по репродуктивной медицине Репродуктивное здоровье семьи. Проблемы репродукции. Спец. Выпуск 2008; 62-4.
 55. Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(Suppl): 286.
 56. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
 57. Wilson W, Stampfer MJ, Bain C, et al. **Cigarette smoking, relationship and menopause** 1983; 117: 651-8.
 58. Wing R.J.R., Matthews K.A., Kuller III., Weight gain at the time of menopause, *Arch Inter Med* 1991; 151: 97-102.
 59. Folsom AR, Wu KK, Davis CE. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factor II. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191-205.
 60. Brunner EJ, Marmot MG, White IR, et al. Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 195-207.
 61. Gebara OSE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
 62. Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone Therapy Risks and Benefits-The Women's Health Initiative Findings and the Postmenopausal Estrogen Timing Hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 24-8.
 63. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979; 242: 1150-4.
 64. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogenreplacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinomaand cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54(1): 74-9.
 65. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
 66. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
 67. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
 68. Lim SC, Caballero A.E, Arora S, et al. The Effect of Hormonal Replacement Therapy on the Vascular Reactivity and Endothelial Function of Healthy Individuals and Individuals with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4159-64.
 69. Scarabin PY, Alhenc-Celas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and mnsdermi estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis In postmen-pausal women. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17: 3071-8.
 70. Scarabin PY, Oger E, Plu Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
 71. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric* 2004; 7: 347-56.
 72. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
 73. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-5.
 74. Becker DM, Segal J, Vaidya D, et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006; 295: 1420-7.
 75. The Steering Committee for the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321(3): 129-35.
 76. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
 77. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351(9098): 233-41.
 78. Hannson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT

- Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
79. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
80. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-3.
81. Mosca L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *JACC* 2007; 49(11): 1230-50.
82. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
83. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349.
84. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000492.
85. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
86. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*, 369(9575): 1791-8.
87. Balasch J, Cervera R. Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome — the clinician's perspective. *Lupus* 2002; 11: 467-77.
88. Derksen R, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1028-31.
89. Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(6): 708-10.
90. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factor associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274-9.
91. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 728-34.
92. Ruffati A, Favaro M, Tonello M, et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus* 2004; 14: 120-8.
93. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. *Клин мед* 1989; 1:5-13.
94. McCrae KR. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment? Special article. *Lupus* 1996.
95. Meroni PL, Moia M, Derksen RHW et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504-7.
96. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63-5.
97. MacClellan LR, Giles WH, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438-45.
98. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-91.
99. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318: 13-8.

Поступила 23/11-2010

Список врачей – участников многоцентрового исследования НОКТЮРН-2*

Doctors participating in the multi-centre study NOCTURN-2

Абрамова Е.С. (Екатеринбург), Авякянц Ф.А. (Ростов-на-Дону), Агеева Л.А. (Москва), Алутина Н.Н. (Барнаул), Акимова В.В. (Самара), Акопян И.А. (Москва), Акулинина А.В. (Тамбов), Алатова О.А. (Иркутск), Ананьева Е.М. (Смоленск), Ананьева Т.Н. (Москва), Анастасидис А.Я. (Санкт-Петербург), Антипина Н.А. (Иваново), Арзамасова Т.Н. (Тамбов), Ахатова С.К. (Казань), Ахмерова Р.И. (Казань), Бабенко С.Н. (Воронеж), Бабкина Г.А. (Воронеж), Бабушкина Е.В. (Волгоград), Базоркина Л.Я. (Москва), Бахметьева О.С. (Красноярск), Баценко В.В. (Самара), Белашова И.Б. (Пенза), Беленко О.В. (Санкт-Петербург), Бережний О.А. (Барнаул), Бирковская Т.М. (Красноярск), Богарева Е.А. (Кемерово), Богомоллова Е.А. (Москва), Бойко Н.Г. (Самара), Бондарева И.А. (Брянск), Бондарчук Е.В. (Москва), Бонохова С.Л. (Санкт-Петербург), Бородин Е.В. (Воронеж), Боронина Л.А. (Саратов), Брайон Т.А. (Тольятти), Брайт О.С. (Челябинск), Бриль М.Ю. (Красноярск), Буданова О.В. (Краснодар), Бугакова Л.М. (Оренбург), Булкина Л.Н. (Смоленск), Бурлаков А.Е. (Владимир), Бухтиярова А.А. (Новокузнецк), Валуев В.В. (Хабаровск), Варнакова Л.Н. (Санкт-Петербург), Васильева В.В. (Саратов), Вахитова Е.В. (Оренбург), Веденеева Т.П. (Екатеринбург), Велькина Н.В. (Екатеринбург), Вербилевич О.Г. (Санкт-Петербург), Викулова Т.Н. (Иркутск), Вишневская Е.В. (Владимир), Волкова Е.М. (Ростов-на-Дону), Волкова Е.Н. (Новосибирск), Волкова О.М. (Санкт-Петербург), Володина Е.Н. (Пенза), Воробьева Г.Г. (Иваново), Гаврилова Н.П. (Тамбов), Гайфуллина Р.Ф. (Казань), Гвоздецкая Н.Д. (Кемерово), Герк Л.И. (Омск), Гинькова Т.С. (Челябинск), Гладких И.С. (Новокузнецк), Головина Т.С. (Санкт-Петербург), Голубева И.В. (Рязань), Гомонова И.Н. (Тула), Горячук Н.Н. (Хабаровск), Двадненко М.А. (Новосибирск), Дербенева О.В. (Кемерово), Джалилова М.В. (Челябинск), Дзюба Ю.М. (Челябинск), Динабургская Н.Н. (Екатеринбург), Дмитриева У.С. (Смоленск), Дорофеева О.В. (Барнаул), Долгова М.С. (Москва), Дудко Г.В. (Томск), Дюднева Н.В. (Тюмень), Евтеева Е.П. (Ярославль), Егорова М.Э. (Казань), Егорова С.В. (Рязань), Екимова Н.В. (Санкт-Петербург), Елисеева О.В. (Воронеж), Елькина М.Я. (Тольятти), Емельянова С.Н. (Иркутск), Емец Е.В. (Омск), Еранцева М.А. (Вологда), Еремеева А.А. (Красноярск), Ермакова Н.В. (Липецк), Ермина И.А. (Иваново), Ехало Н.В. (Киров), Жабина Л.И. (Москва), Жарких И.А. (Омск), Жестерова Е.А. (Санкт-Петербург), Жильцова Н.А. (Екатеринбург), Забелина М.В. (Вологда), Завьялова Л.А. (Челябинск), Зарецкий В.В. (Ижевск), Зеленских Л.А. (Ижевск), Зиминова Е.В. (Новосибирск), Золотарева А.В. (Ставрополь), Зорина Е.Н. (Москва), Иванова И.В. (Ижевск), Иванченко В.В. (Саратов), Иванюк Т.Х. (Самара), Иващенко М.Ю. (Новосибирск), Ивкова И.А. (Владимир), Иковникова А.Н. (Ставрополь), Имбери А.В. (Киров), Иткулова Н.З. (Оренбург), Исаева М.В. (Волгоград), Исаева О.В. (Москва), Ишмурзин Г.П. (Казань), Кавиева Г.П. (Москва), Казанкова М.В. (Воронеж), Казьмина О.В. (Воронеж), Каймакова Е.М. (Волгоград), Калинина С.Н. (Воронеж),

Калиновская Т.Е. (Воронеж), Каплученко Л.Н. (Омск), Каптанова О.В. (Москва), Карагедова Л.А. (Новосибирск), Карпова Л.Н. (Тольятти), Карцева Е.А. (Рязань), Келасова Л.Г. (Пятигорск), Ким З.Ф. (Казань), Киселева Л.С. (Тамбов), Киселева С.О. (Красноярск), Кислицина И.В. (Челябинск), Клименко О.С. (Новосибирск), Клыкова А.А. (Красноярск), Кобзев И.А. (Пенза), Кобзева М.Н. (Липецк), Коваль А.П. (Брянск), Ковалькова Е.В. (Самара), Козлова М.В. (Санкт-Петербург), Козлова Н.Н. (Волгоград), Колесниченко В.Ф. (Санкт-Петербург), Колосова Т.В. (Москва), Колпакова Л.А. (Новокузнецк), Комиссарова И.Д. (Волгоград), Кондратьева Н.В. (Москва), Кондратьева Н.И. (Москва), Конева И.П. (Владивосток), Коновалова О.Н. (Новосибирск), Коровенских А.А. (Киров), Коротева Т.В. (Пятигорск), Коршунова Т.И. (Тверь), Косенко Н.Н. (Екатеринбург), Костюкова Н.С. (Новокузнецк), Кот И.В. (Санкт-Петербург), Коцюба И.И. (Екатеринбург), Кошелева Л.В. (Самара), Красильникова О.А. (Липецк), Крючкова Л.А. (Волгоград), Крячко Е.Г. (Санкт-Петербург), Ксенофонтова В.Г. (Вологда), Кузнецова В.А. (Рязань), Кузнецова О.А. (Рязань), Кузнецова С.И. (Нижний Новгород), Кулиева Г.Р. (Москва), Кулипанова В.М. (Новосибирск), Курганская Н.И. (Ростов-на-Дону), Курина В.А. (Челябинск), Курняк Т.Н. (Ставрополь), Латышкина О.Ю. (Санкт-Петербург), Лашкевич Н.Т. (Москва), Левченко Т.В. (Брянск), Лесгафт В.Л. (Санкт-Петербург), Лисина Е.М. (Хабаровск), Лутцев Е.В. (Новокузнецк), Любимова О.В. (Владимир), Лядункина М.В. (Томск), Мажанова М.Н. (Самара), Мазрухо М.К. (Ростов-на-Дону), Максименко И.Н. (Санкт-Петербург), Максимишина Е.В. (Тверь), Максимова Н.М. (Екатеринбург), Мальцева М.А. (Екатеринбург), Мамаева И.М. (Ижевск), Маркова Н.А. (Нижний Новгород), Мармурова И.В. (Москва), Масалова Л.М. (Москва), Масликова Т.Н. (Нижний Новгород), Мельникова Л.Н. (Пятигорск), Меречина Л.Г. (Казань), Мехелько Л.Н. (Иваново), Минеева Ю.Г. (Иваново), Мирзоева З.Ш. (Тамбов), Молодшева Т.И. (Воронеж), Мошков А.К. (Саратов), Мулюшкина Г.В. (Москва), Мусаева Ф.К. (Ростов-на-Дону), Мухаметзянова Д.Х. (Тюмень), Мялина Е.В. (Пенза), Назарова И.Г. (Самара), Найденова Е.Н. (Казань), Налбандян С.Н. (Иркутск), Нацик И.И. (Омск), Нестерова С.В. (Томск), Никитин Н.Е. (Казань), Никифорова Е.Е. (Волгоград), Никифорова М.Г. (Тверь), Новикова Е.В. (Санкт-Петербург), Обухова Н.С. (Оренбург), Огай Л.А. (Владивосток), Ожиганова Л.В. (Самара), Олейникова И.Д. (Брянск), Орехова Т.В. (Брянск), Осипова И.М. (Смоленск), Панарина Е.В. (Барнаул), Панфилова Н.Н. (Москва), Пасевич Е.М. (Хабаровск), Пашинцева И.Е. (Ставрополь), Петрова М.В. (Москва), Печерная С.Н. (Нижний Новгород), Пирогова И.И. (Владивосток), Погодина Л.В. (Нижний Новгород), Подольская А.А. (Казань), Пономарева Т.Н. (Челябинск), Попова М.П. (Нижний Новгород), Попова Т.А. (Москва), Порох Л.К. (Москва), Поршнева Т.А. (Тюмень), Поспелова Н.В. (Екатеринбург), Прилуцкая И.Д. (Ставрополь), Пуньяева О.Ю. (Иркутск), Раскатова Л.В. (Владимир),

Рассабина Е.В. (Челябинск), Рейнгольд О.О. (Иркутск), Решетилова Ю.Н. (Ростов-на-Дону), Родионова Л.В. (Владивосток), Ротшильд М.А. (Нижний Новгород), Рубежанская Е.Ю. (Волгоград), Рыжкова О.В. (Кемерово), Сабакар Т.М. (Омск), Сабанина Е.Н. (Хабаровск), Савинкин А.Ю. (Москва), Саргсян В.Д. (Москва), Сафарян А.С. (Москва), Сафронов С.В. (Омск), Седова Н.Н. (Нижний Новгород), Селезнева Л.В. (Тольятти), Семененко Е.В. (Томск), Семенова Л.А. (Санкт-Петербург), Симонова Л.Н. (Пятигорск), Сластухина Е.Н. (Саратов), Слепцова И.В. (Волгоград), Слипущенко Н.И. (Нижний Новгород), Смирнова В.И. (Киров), Смоленская О.Н. (Оренбург), Соколова И.В. (Вологда), Соколова О.О. (Тольятти), Солина И.Е. (Москва), Соловьева Л.В. (Москва), Солодкова Е.В. (Иркутск), Ставцева Ю.С. (Красноярск), Сударева Н.В. (Ярославль), Сунчалиева Ф.Д. (Санкт-Петербург), Суханова И.С. (Москва), Сухова О.Б. (Москва), Сыргашева Т.И. (Красноярск), Сычева Н.А. (Москва), Сычева Н.Н. (Ростов-на-Дону), Таболина Е.Е. (Тверь), Тетюхина Ю.С. (Москва), Тимофеева Л.М. (Саратов), Тимохина В.С. (Смоленск), Тихова Н.Е. (Санкт-

Петербург), Ткачева Н.В. (Москва), Ткачук Л.Г. (Самара), Тонкова Н.Б. (Ярославль), Трегуб Н.К. (Липецк), Трухина Ю.Н. (Киров), Тюрина Н.Ю. (Пенза), Федорова Е.Л. (Москва), Федюкова И.Д. (Смоленск), Фильберт И.В. (Красноярск), Фурсевич Л.Н. (Омск), Халиулина Л.С. (Тюмень), Хамидулина Л.И. (Томск), Харагедова Л.А. (Новосибирск), Харченко О.А. (Новосибирск), Хаславская А.Ф. (Санкт-Петербург), Химич А.И. (Иркутск), Царева Т.В. (Тверь), Цхай Г.С. (Пятигорск), Чебодаева О.В. (Воронеж), Чебыкина Т.С. (Москва), Чемякина Е.А. (Иркутск), Черкашина М.Л. (Москва), Черкина Н.А. (Барнаул), Чеченко С.А. (Санкт-Петербург), Чупрыгина Н.Л. (Красноярск), Шапранова Л.В. (Ростов-на-Дону), Шартдинова И.М. (Ижевск), Шебакина Н.В. (Кемерово), Шевченко В.А. (Челябинск), Шилова И.В. (Москва), Широкова С.А. (Вологда), Ширяев И.В. (Красноярск), Ширяева Е.С. (Омск), Шкулов С.Г. (Новосибирск), Штраус Н.С. (Ярославль), Шуленина Г.В. (Липецк), Шумакова Ю.А. (Ярославль), Эдгулова М.Х. (Москва), Юдина Е.К. (Санкт-Петербург), Юмаев Н.Г. (Ростов-на-Дону)

*статья «Результаты многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертензией» Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В., Шальнова С.А. и соавт. была опубликована в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", 2010; 9(1), с. 86-91.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ»,
ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ (ВНОК), РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОСОМАТИЧЕСКОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (РосОКР), ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г.
МОСКВЫ, ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИИ, САНАТОРНО-
КУРОРТНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ФНП РОССИИ «ПРОФКУРОРТ»

IX РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

18-19 мая 2011г, г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IX Российской научной Конференции с международным участием «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ», которая состоится 18-19 мая 2011г в г. Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России
- Лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике
- Роль медикаментозной терапии в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике

Правила оформления тезисов:

Тезисы принимаются Оргкомитетом до 15 марта 2011г.

Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см.. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке

В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки — учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: parnes@pochta.ru, либо по почте в конверте, обязательно на новой дискете 3,5 в формате Word и на бумаге в двух экземплярах, на втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес. Направлять по адресу: 121609, Москва, Осенняя ул., д. 2-24, Аронову Д.М.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2009 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета, старшему научному сотруднику **Краснищкому** Владимиру Борисовичу

Тел.: 8 (967) 084-31-51; E-mail: Kras-VB@yandex.ru

Заявки на выступления направлять по электронной почте aronovdm@mail.ru

Организационный взнос в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru

Адрес оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Оргкомитет научной конференции.

Тел.: 8 (903) 752-21-86 (Бубнова М.Г.), 8 (916) 596-51-54 (Аронов Д.М.)

Адрес проведения конференции: г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16. Центральный Дом ученых РАН. Проезд: ст. м. Кропоткинская, далее пешком (600 м).

**План мероприятий
под эгидой и при участии Всероссийского научного общества
кардиологов на 2011 год**

п/п	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1	Научно-образовательный форум “Кардиология 2011”	15-17 февраля	Москва
2	V Съезд кардиологов Уральского федерального округа	17-18 февраля	Екатеринбург
3	VII Всероссийская научно-практическая конференция “Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертонии”	10-11 марта	Тюмень
4	Межрегиональная научно-практическая конференция кардиологов и терапевтов “Артериальная гипертония: от научных исследований к клинической практике” посвященная 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки профессора В.Г. Вогралика	19-20 апреля	Нижний Новгород
5	Объединенная научно-практическая конференция “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2011” и “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”	21-22 апреля	Москва
6	14-й Конгресс Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (ISHNE)	26-28 апреля	Москва
7	10-й Юбилейный съезд кардиологов и терапевтов Центрального Федерального Округа России	13-14 мая	Рязань
8	Съезд кардиологов Юга России	23-24 мая	Краснодар
9	Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием	14-15 сентября	Нальчик
10	Российский Национальный конгресс кардиологов 2011	11-13 октября	Москва
11	Всероссийская конференция “Неотложная кардиология-2011”	23-24 ноября	Москва
12	Сердечная недостаточность 2011	8-9 декабря	Москва

О других мероприятиях Всероссийского научного общества кардиологов на 2011 год можно узнать на официальном сайте ВНОК: www.scardio.ru

Уважаемые коллеги!

Напоминаем Вам, что адрес официального сайта Всероссийского Научного общества кардиологов www.scardio.ru

Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г.Оганов

“Школа молодого кардиолога”



ИНТЕРНЕТ СЕССИЯ
ВСЕРОССИЙСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**“Виртуозы кардиологии и молодые учёные:
преемственность поколений российской медицины”**

**Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийская образовательная Интернет-программа для врачей**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в первой “Школе молодого кардиолога”, которая состоится 15 марта 2011 года в формате интернет-конференции.

Актуальность создания интернет-формата для “Школы молодого кардиолога”, реализуемой в рамках мероприятий Рабочей группы молодых кардиологов ВНОК, обусловлена географическими масштабами нашей страны и сложностью посещения научно-практических конференций молодыми врачами.

Цель “Школы молодого кардиолога”: обучение молодых специалистов (кардиологов, терапевтов и т. д.) актуальным проблемам в области кардиологии, терапии и других смежных специальностей с использованием современных Интернет-технологий с привлечением ведущих отечественных и зарубежных экспертов для содействия наиболее полному и всестороннему развитию отечественного здравоохранения, медицинской науки, образованию и профессиональному росту медицинских специалистов, ведущих научно-исследовательскую, преподавательскую и практическую работу.

В качестве лекторов Школы выступают эксперты ВНОК, международные эксперты из Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологов и др.

“Школа молодого кардиолога” будет проводиться в формате интернет-конференций 4 раза в год: в сентябре, декабре, марте и июне.

Время проведения “Школы молодого кардиолога”, а также программа Школы будет заранее размещаться в разделе Мероприятия на сайте www.internist.ru и на сайте www.scardio.ru.

Во время онлайн-трансляции “Школы молодого кардиолога” у зрителей будет возможность задать выступающим свои вопросы по бесплатному телефону прямого эфира: 8-800-250-85-34, в чате или по электронной почте vopros@internist.ru. Лектора Школы ответят на все вопросы, заданные участниками. Кроме того, возможно прямое включение из разных городов России при наличии специального оборудования.

Для полноценного участия в “Школе молодого кардиолога” зарегистрируйтесь на сайте www.internist.ru или по адресу internist@internist.ru. Благодаря регистрации, Вы сможете активно участвовать в дискуссиях в режиме прямого эфира, а также задавать вопросы на страницах нашего Форума <http://www.internist.ru/forum/> и получать на них ответы, в том числе и в прямом эфире во время Школы. Регистрация даёт Вам возможность получения Сертификата Участника Школы и быть в курсе других мероприятий, проводимых, как в России, так и за рубежом.

С уважением и наилучшими пожеланиями,

Президент Всероссийского научного общества кардиологов, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Оганов Р.Г.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-13 октября 2011 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11-13 октября 2011 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика конгресса

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2011г — 2000 руб, с 1 сентября 2011 г -2400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 301018109000000000428
Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы

будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы на цифровом носителе отправлять в конверте по почтовому адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий", Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, можете обратиться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г. с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

- направление от учреждения,

- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.scardio.ru после 20 июля 2011 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;

- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Адрес для заявки на участие в научной программе: programma@gnicpm.ru

Адрес для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739 39 53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: shklovskaya.maria@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:
101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10,
каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”)
Оргкомитет конгресса кардиологов
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов
Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 11-13 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____
_____ Домашний адрес с индексом _____
_____ Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2011г** на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
При поддержке Всероссийской политической партии “Единая Россия”
Администрации Президента Российской Федерации
Правительства Кабардино-Балкарской Республики

КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 14-15 сентября 2011 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г в г. Нальчик.

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках Конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы Конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: Jbalanova@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5” или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы на цифровом носителе отправлять в конверте по почтовому адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ “ГНИЦ ПМ” Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку
не ставить)**

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.
ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”, Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Тел (495) 627 0360; моб тел: 8 926 126 76 91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Предусмотрена организация проживания участников в гостиницах ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”)

Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА Российского национального конгресса кардиологов Нальчик, 14-15 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____ Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 августа 2011 г на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru